



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

DETERMINACIÓN DE FÁRMACOS Y METABOLITOS EN
DIFERENTES MATRICES AMBIENTALES EN LA CIUDAD
DE MÉXICO.

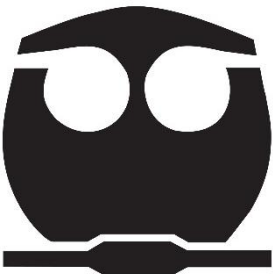
TESIS MANCOMUNADA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTAN

CLAUDIA CAMPOS SILVA
ERIC ALVARADO MARTINEZ



MÉXICO, D.F.

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: IRMA CRUZ GAVILÁN GARCÍA

VOCAL: REINA GARCÍA SÁNCHEZ

SECRETARIO: JOSÉ ELÍAS BECERRIL BRAVO

1er. SUPLENTE: SILVIA CITLALLI GAMA GONZÁLEZ

2° SUPLENTE: ROEB GARCÍA ARRAZOLA

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

INSTITUTO DE INGENIERÍA, UNAM.

ASESOR DEL TEMA:

Dr. José Elías Becerril Bravo

SUSTENTANTE (S):

Claudia Campos Silva

Eric Alvarado Martinez

ÍNDICE	3
ÍNDICE DE FIGURAS.....	6
ÍNDICE DE TABLAS	8
RESUMEN.....	9
CAPÍTULO 1. OBJETIVO GENERAL	11
Metas	11
Alcances	11
CAPÍTULO 2. HIPÓTESIS.....	12
CAPÍTULO 3. INTRODUCCIÓN	13
3.1 Contaminantes emergentes (CE).	13
3.2 Fármacos como contaminantes emergentes y su importancia.	13
CAPÍTULO 4. MARCO TEÓRICO.....	16
4.1 Analitos estudiados en este proyecto.	17
4.1.1 Ácido clofíbrico	17
4.1.2 Ácido salicílico	18
4.1.3 Carbamazepina	18
4.1.4 Diclofenaco	19
4.1.5 Gemfibrozil.....	20
4.1.6 Ibuprofeno.....	21
4.1.7 Ketoprofeno	21
4.1.8 Naproxeno	22
4.2 Cómo llegan los fármacos al agua potable, agua residual, suelo y lodo/sedimento; importancia de estas matrices cuando están contaminadas.....	23
4.3 Sitios de muestreo para agua potable	24
4.4 Sitios de muestreo para el agua del canal.....	29
4.5 Sitios de muestreo para suelo y sedimento	33
4.6 Metodología implementada para el análisis de las muestras	35
CAPÍTULO 5. MATERIAL Y METODOLOGÍA.....	37
5.1 Acondicionamiento de los recipientes para contener las diferentes muestras analizadas.....	39
5.1.1 Agua potable*	39
5.1.2 Agua de los canales*	39

5.1.3 Suelo*	39
5.1.4 Sedimento*	40
5.1.5 Material adicional.	40
5.2 Recolección y almacenamiento de las muestras analizadas.	40
5.2.1 Agua potable.....	40
5.2.2 Agua de los canales.....	40
5.2.3 Suelo	41
5.2.4 Sedimento.....	41
5.3 Determinación de los fármacos y metabolitos en las diferentes matrices ambientales (agua potable, agua del canal, suelo y sedimento) implementado y validado por el grupo de tratamiento y reúso del Instituto de Ingeniería, UNAM.....	41
5.3.1 Acondicionamiento de las muestras previo a la extracción de los analitos.....	41
5.3.1.1 Agua potable y de los canales.....	41
5.3.1.2 Suelo y sedimento.....	42
5.3.2 Extracción.....	43
5.3.2.1 Acondicionamiento de las fases Strata-X 33u (Polymeric Reversed Phase 500mg/6mL, Phenomenex) previo a la extracción.....	43
5.3.2.2 Suelo y sedimento.....	44
5.3.2.3 Agua potable y de los canales.....	44
5.3.3 Elución.....	45
5.3.4 Pre-concentración.....	45
5.3.5 Derivatización.....	46
5.3.6 Análisis.....	47
CAPÍTULO 6. RESULTADOS.....	49
6.1 Cromatogramas y espectros de masas de los analitos estudiados.....	49
6.1.1 Ácido clofibrico	50
6.1.2 Ácido salicílico	51
6.1.3 Carbamazepina	52
6.1.4 Diclofenaco.....	53
6.1.5 Gemfibrozil.....	54
6.1.6 Ibuprofeno.....	55
6.1.7 Ketoprofeno	56
6.1.8 Naproxeno	57
6.2 Cromatogramas y espectros de masas de los estándares de recuperación y del estándar interno.	58
6.2.1 Estándar interno: Ibuprofeno d ₃	58

6.2.2 Estándar de recuperación 1: 3,4-D	59
6.2.3 Estándar de recuperación 2: 10,11-dihidrocarbamazepina	60
6.3 Concentraciones de los fármacos y metabolitos cuantificados por el método del estándar interno.	61
6.3.1 Agua potable	61
6.3.1.1 Primer muestreo	61
6.3.1.2 Segundo muestreo	61
6.3.2 Agua de los canales.....	62
6.3.2.1 Primer muestreo	62
6.3.2.2 Segundo muestreo	62
6.3.3 Suelo	63
6.3.4 Sedimento	63
CAPÍTULO 7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	64
CAPÍTULO 8. CONCLUSIONES.....	72
CAPÍTULO 9. REFERENCIAS.....	73
CAPÍTULO 10. ANEXOS	87
Anexo 1. Efectos ecotoxicológicos reportados para los analitos estudiados en este proyecto de Tesis.....	87
Anexo 1. Propiedades físicas y químicas de interés de los analitos estudiados	93
Anexo 2. Porcentaje de excreción y metabolitos de los analitos.....	94
Anexo 3. Incidencia de los analitos en diferentes matrices ambientales de 2005 a 2015.	96
Anexo 4. Incidencia de los analitos en agua potable y agua residual de 2005 a 2015..	101
Anexo 6. Cálculos realizados para determinar las concentraciones de los fármacos y metabolitos en las diferentes matrices ambientales.....	103

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura molecular del ácido clofíbrico	17
Figura 2. Estructura molecular del ácido salicílico	18
Figura 3. Estructura molecular de la carbamazepina.....	19
Figura 4. Estructura molecular del diclofenaco.....	19
Figura 5. Estructura molecular del gemfibrozil.....	20
Figura 6. Estructura molecular del ibuprofeno.....	21
Figura 7. Estructura molecular del ketoprofeno	22
Figura 8. Estructura molecular del naproxeno.....	22
Figura 9. Esquema de cómo los fármacos y sus metabolitos son introducidos a fuentes de abastecimiento de agua (agua superficial y subterránea), agua potable, agua residual, suelos y lodos/sedimentos y de cómo llegan a vegetales/hortalizas, animales y humanos.....	25
Figura 10. Lugar de muestreo: Rebombeo de agua potable ubicado en Prolongación Benito Juárez Norte Sin número; Santa Ana Tlacotenco, Milpa Alta, Distrito Federal.	26
Figura 11. Lugar de muestreo: bebedero de la Facultad de Química, UNAM ubicado en Ciudad Universitaria	27
Figura 12. Lugar de muestreo: rebombeo del agua de canal ubicado en Pino No. 152 Barrio San Esteban, Xochimilco, Distrito Federal.....	28
Figura 13. Mapa del Distrito Federal donde resalta la delegación Xochimilco.....	29
Figura 14. Persona sembrando en una chinampa.....	29
Figura 15. Descarga de agua residual a los canales de Xochimilco	30
Figura 16. Persona regando las chinampas con agua de los canales de Xochimilco.	30
Figura 17. Lugar de muestreo: agua del canal de la zona agrícola.	31
Figura 18. Lugar de muestreo: zona turística. En el embarcadero de Nativitas donde se descarga agua residual de San Jerónimo en los canales de Xochimilco.	32
Figura 19. Lugar de muestreo: zona urbana. Ubicado en la calle Josefa Ortiz de Domínguez, Barrio San Diego, Xochimilco, Distrito Federal.	33
Figura 20. Lugar de muestreo: sedimento de la zona agrícola.....	34
Figura 21. Lugar de muestreo: suelo de una chinampa de la zona agrícola.....	35
Figura 22. Recipientes acondicionados para el muestreo de agua potable y de los canales	39

Figura 23. Extracción en fase sólida de los analitos de interés en agua de los canales de Xochimilco y agua potable	44
Figura 24. Elución de los analitos de interés en las diferentes matrices ambientales	45
Figura 25. Cromatograma de la corrida de un estándar de los analitos estudiados.....	49
Figura 26. Cromatograma y espectro de masas del compuesto ácido clofibrico	50
Figura 27. Cromatograma y espectro de masas del compuesto ácido salicílico	51
Figura 28. Cromatograma y espectro de masas del compuesto carbamazepina.....	52
Figura 29. Cromatograma y espectro de masas del compuesto diclofenaco.....	53
Figura 30. Cromatograma y espectro de masas del compuesto gemfibrozil.....	54
Figura 31. Cromatograma y espectro de masas del compuesto ibuprofeno.	55
Figura 32. Cromatograma y espectro de masas del compuesto ketoprofeno	56
Figura 33. Cromatograma y espectro de masas del compuesto naproxeno	57
Figura 34. Cromatograma y espectro de masas del estándar interno: ibuprofeno d ₃	58
Figura 35. Cromatograma y espectro de masas del estándar de recuperación: 3,4-D.	59
Figura 36. Cromatograma y espectro de masas del estándar de recuperación: 10,11-dihidrocarbamazepina.	60

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estándares, su pureza y No. CAS	38
Tabla 2. Estándares de recuperación.	42
Tabla 3. Parámetros y condiciones del equipo ASE	43
Tabla 4. Estándar interno	46
Tabla 5. Condiciones instrumentales GC-MS empleadas para la determinación de los compuestos.	47
Tabla 6. Compuestos, sus usos y sus iones característicos así como sus tiempos de retención usando las condiciones cromatográficas descritas.	48
Tabla 7. Concentraciones promedio de los fármacos y metabolitos analizados en la muestras de agua potable del sur de la Ciudad de México del primer muestreo.	61
Tabla 8. Concentraciones promedio de los fármacos y metabolitos analizados en la muestras de agua potable del sur de la Ciudad de México del segundo muestreo.	61
Tabla 9. Concentraciones promedio de los fármacos y metabolitos analizados en los 3 puntos de muestreo del agua de los canales de Xochimilco del primer muestreo.	62
Tabla 10. Concentraciones promedio de los fármacos y metabolitos analizados en los 3 puntos de muestreo del agua de los canales de Xochimilco del segundo muestreo.	62
Tabla 11. Concentraciones promedio de los fármacos y metabolitos analizados en las muestras de suelo de una chinampa de Xochimilco.	63
Tabla 12. Concentraciones promedio de los fármacos y metabolitos analizados en las muestras de sedimento de la zona agrícola de los canales de Xochimilco.	63

El objetivo de la Industria Farmacéutica es el desarrollo, la producción y la comercialización de fármacos que ayuden a la población en la prevención y el tratamiento de enfermedades. Los "contaminantes emergentes" corresponden a contaminantes no regulados, que pueden ser candidatos a regulación futura. Estos compuestos pueden persistir en el ambiente por su introducción continua así como sus altas tasas de transformación/remoción, pudiendo causar efectos negativos en el ambiente.

De los contaminantes emergentes, los fármacos y sus metabolitos suscitan mayor preocupación ya que al ser excretados del cuerpo humano terminan en las plantas de tratamiento de aguas residuales o se descargan directamente a los cuerpos de agua superficial y subterránea. Otras vías por las que los fármacos entran al medio ambiente son por una mala disposición de estos productos no utilizados y por el uso agrícola.

Durante este proyecto, se analizó la presencia de los fármacos (carbamazepina, diclofenaco, gemfibrozil, ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno), así como de dos metabolitos (ácido salicílico y ácido clofíbrico) en diferentes matrices ambientales en la Ciudad de México, sustentado en la búsqueda bibliográfica en artículos de fuentes científicas de los fármacos y/o metabolitos con mayor incidencia en diferentes matrices ambientales, así como de sus efectos potenciales en la salud de distintos organismos con potencial exposición a dichas sustancias.

La parte experimental del proyecto consistió en el muestreo de agua potable del sur de la Ciudad de México (recolectada de Ciudad Universitaria; de un rebombeo localizado en Santa Ana Tlacotenco, Milpa Alta y de un pozo en el barrio de San Estaban, Xochimilco) así como de otras matrices ambientales de Xochimilco (agua de los canales, suelo y sedimento). Posteriormente, las muestras se procesaron mediante las técnicas de extracción en fase sólida (SPE), extracción acelerada con disolventes (ASE), extracciones líquido-líquido; y finalmente una derivatización para

el análisis de las muestras por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS).

Se determinó la presencia de la mayoría de los analitos estudiados, a nivel de trazas, en todas las muestras analizadas de las diferentes matrices ambientales, excepto en agua potable.

CAPÍTULO 1. OBJETIVO GENERAL

Determinar fármacos y metabolitos en diferentes matrices ambientales de la Ciudad de México.

Metas

- Búsqueda bibliográfica de los fármacos y/o metabolitos con mayor incidencia en diferentes matrices ambientales.
- De los fármacos y metabolitos con mayor incidencia en matrices ambientales, buscar sus efectos ecotoxicológicos en distintos organismos con exposición potencial a dichas sustancias.

Alcances

- La determinación de los fármacos y metabolitos estudiados en este proyecto está limitada a los fármacos carbamazepina, diclofenaco, gemfibrozil, ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno y a los metabolitos ácido clofíbrico y ácido salicílico
- Las matrices ambientales sobre las que se determinaron los fármacos y metabolitos fueron agua potable, agua de los canales, suelo y sedimento del sur de la Ciudad de México (las muestras de agua, suelo y sedimento se obtuvieron de los canales y chinampas de Xochimilco, mientras que las de agua potable fueron de la Facultad de Química, Milpa Alta y Xochimilco)

CAPÍTULO 2. HIPÓTESIS

- El agua potable que se administra en las zonas de muestreo no contiene fármacos ni metabolitos.
- Hay fármacos y metabolitos en el agua del canal de Xochimilco debido a las descargas de agua residual.
- Las concentraciones de los analitos en el agua del canal son mayores en temporada de estiaje que en la de lluvia.
- El suelo de las chinampas contendrá fármacos y metabolitos porque es regado con agua de los canales.
- El sedimento de los canales de Xochimilco contendrá fármacos y metabolitos porque está en contacto directo con el agua de los canales.
- El agua de los canales de Xochimilco al ser susceptible de tener fármacos y metabolitos puede causar efectos tóxicos no sólo en la flora y fauna de la zona de estudio, sino también en los humanos que tengan contacto con ella.

CAPÍTULO 3. INTRODUCCIÓN

3.1 Contaminantes emergentes (CE).

Los "contaminantes emergentes" corresponden en la mayoría de los casos a contaminantes no regulados, que pueden ser candidatos a regulación futura dependiendo de investigaciones sobre sus efectos potenciales en la salud y los datos de monitoreo con respecto a su incidencia. Ejemplos de los compuestos que han sido señalados recientemente, como particularmente relevantes por sus impactos al ambiente, son: surfactantes, fármacos, productos para el cuidado personal, aditivos de las gasolinas, retardantes de fuego, antisépticos, aditivos industriales, esteroides y hormonas y subproductos de la desinfección del agua. La característica de estos contaminantes es que no necesitan persistir en el ambiente para causar efectos negativos, puesto que sus altas tasas de transformación/remoción se pueden compensar por su introducción continua en el ambiente. Para la mayoría de estos contaminantes emergentes, la incidencia, la contribución de riesgo y los datos ecotoxicológicos no están disponibles, así que es difícil predecir qué efectos de salud pueden tener en seres humanos y organismos acuáticos (Barceló, 2003).

3.2 Fármacos como contaminantes emergentes y su importancia.

De todos los contaminantes emergentes, los que suscitan mayor preocupación y estudio en los últimos años son los fármacos, sus metabolitos y sus productos de degradación, pues debido a sus propiedades físico-químicas (alta solubilidad en agua y, a menudo pobre degradabilidad), son capaces de penetrar a través de todas las etapas naturales de filtración y permanecer después de tratamientos artificiales, presentando así un riesgo potencial en el suministro de agua potable (Petrovic *et al.*, 2003).

Los fármacos pertenecen a los productos farmacéuticos de cuidado personal (PPCPs-pharmaceutical personal care products). Actualmente, los fármacos, tanto

en humanos como en animales se están convirtiendo en un nuevo problema ambiental; debido a que, después de que los fármacos son administrados, son absorbidos, y metabolizados por el organismo; sin embargo, el fármaco no es metabolizado completamente y una parte de éste es excretado sin cambios a través de la orina y las heces junto con sus metabolitos, entrando de esta manera al sistema de agua residual para terminar en las plantas de tratamiento de agua residual o siendo estas descargadas directamente a los cuerpos de agua superficiales y subterráneas. Otras vías por las que los fármacos entran al medio ambiente por una disposición inadecuada de estos productos no utilizados así como por el uso agrícola (Vallejo *et al.*, 2011).

El destino de cualquier contaminante en el medio acuático depende tanto de sus propiedades físicoquímicas, tales como su solubilidad en agua, K_{ow} (coeficiente de partición octanol-agua), K_{oc} (Coeficiente de reparto de agua en carbono orgánico), entre otras, y otras características ambientales, tales como la persistencia y la biodegradabilidad, que también influyen en los mecanismos de transporte entre las fases (Iovino *et al.*, 2015).

De esta manera, los fármacos han recibido numerosas atenciones debido a sus potenciales efectos sobre la salud humana y los impactos ecológicos, incluso a nivel de trazas. La entrada continua y la persistencia en el ecosistema acuático de tales CE pueden dar lugar a la exposición crónica de bajo niveles, y la acumulación de éstos, lo que puede causar efectos negativos sobre la vida y el medio ambiente (Cheng *et al.*, 2015). Por otro lado, debido a la naturaleza polar-no volátil, la distribución de los PPCPs en el medio ambiente tiene lugar principalmente a través del medio acuático y a través de la acumulación de la cadena alimenticia. Así, los estudios acerca de la ocurrencia de los PPCPs en el medio ambiente acuático se han llevado a cabo en muchos países industrializados. Sin embargo, las plantas de tratamiento de aguas residuales municipales convencionales (MWTPs) no están diseñadas para la eliminación de estos PPCPs (Cheng *et al.*, 2015).

Para evitar los posibles efectos adversos para la salud de los fármacos y sus metabolitos como contaminantes del agua, tanto en humanos y animales, las investigaciones están en marcha para desarrollar técnicas eficientes para lograr su destrucción total. Una forma de reducir estos contaminantes es disminuir su presencia por el tratamiento "*in situ*" de las aguas residuales de las plantas farmacéuticas. (Sable *et al.*, 2015)

Por otro lado; los contaminantes emergentes pueden ser introducidos de diversas maneras al suelo; como lo son: 1) la deposición atmosférica, 2) por adición de estiércol que pueden contener medicamentos veterinarios tales como antibióticos y 3) por la reutilización de aguas residuales para el riego de las tierras agrícolas (Gibson *et al.*, 2010). Los fármacos están presentes en concentraciones relativamente altas en el agua residual; por lo que, el destino de estos contaminantes en el suelo, ha llamado la atención, sobre todo por la posibilidad de contaminar el agua subterránea. Por ejemplo, la presencia de PPCPs en el sistema de drenaje después de la difusión del agua residual municipal a los suelos y en escorrentía después de la aplicación de efluentes, lo que ha demostrado el potencial para llegar a los cuerpos de agua, mientras que las constantes de adsorción se han determinado para diferentes PPCPs en contacto con el suelo. Las tasas de degradación de los PPCPs en los suelos son menos comunes que en el agua. Sin embargo, es importante entender bien el destino de estos contaminantes, ya que, además de su presencia, que posiblemente afecte directamente la salud del suelo, la persistencia, así como las propiedades de adsorción, determinan que probablemente los contaminantes representan un riesgo para las aguas subterráneas. Esto es importante tanto para los países desarrollados, donde la reutilización de aguas residuales tratadas para la agricultura está incrementando, como para los países en desarrollo donde casi el 10% de la superficie total en el mundo es regada con agua residual sin tratar. Un ejemplo de esto es México que tiene una larga experiencia en el manejo de agua residual de dicha manera; por lo que estas regiones son sitios de estudio de los PPCPs (Gibson *et al.*, 2010).

CAPÍTULO 4. MARCO TEÓRICO

La “Global Water Research Coalition” realizó un estudio en 2008; con los resultados obtenidos se hizo un documento titulado “Development of an International Priority List of Pharmaceuticals Relevant for the Water Cycle”, el cual contiene los fármacos reportados con mayor incidencia en matrices acuáticas, además de que por su continua presencia en este tipo de matrices tienen un impacto en el ciclo del agua así como en todos los organismos que se ligan de manera directa o indirecta. Con base en este estudio, determinaron un total de 44 fármacos que tienen relevancia en el ciclo del agua; dentro de éstos, están 7 de los 8 analitos que se estudiaron en esta tesis.

Sustentados en lo descrito anteriormente, además de la búsqueda bibliográfica de los principales fármacos y metabolitos encontrados en diferentes matrices ambientales a nivel mundial de 2005 a 2015 (ver anexo 3 y 4) así como de sus efectos ecotoxicológicos reportados (anexo 1) y de los estándares y recursos presentes en el Laboratorio de Ingeniería Ambiental, del Instituto de Ingeniería de la UNAM, los compuestos: ácido clofibrico (metabolito del clofibrato), ácido salicílico (metabolito del ácido acetil salicílico), carbamazepina, diclofenaco, gemfibrozil, ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno son los analitos que se estudiaron en este proyecto.

4.1 Analitos estudiados en este proyecto.

4.1.1 Ácido clofíbrico

El **ácido clofíbrico** (ácido 2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoico), con peso molecular de 214.65 g/mol, es uno de los metabolitos más ampliamente y rutinariamente reportados de los metabolitos de fármacos que se encuentran en aguas abiertas. El ácido clofíbrico se detectó en la mayoría de los sistemas acuáticos donde se monitorean fármacos (Sable *et al.*, 2015). El ácido clofíbrico ha demostrado una alta persistencia cuando se introduce en el agua; es el metabolito principal de clofibrato, un fármaco utilizado como un regulador de lípidos que permanece en el medio ambiente por un largo tiempo. Debido a su carácter polar, el ácido clofíbrico no se adsorbe

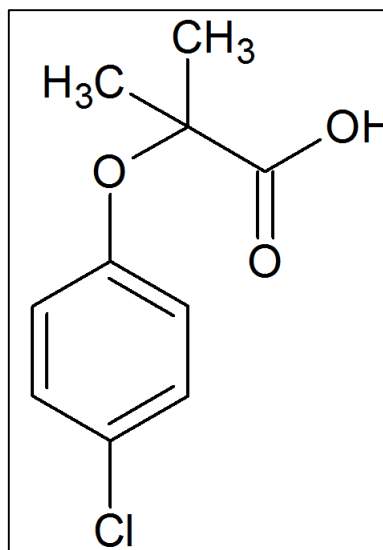


Figura 1. Estructura molecular del ácido clofíbrico.

significativamente en el suelo y puede propagarse fácilmente en aguas superficiales y subterráneas. Sus efectos biológicos no se conocen, pero se ha asociado con disrupciones endocrinas a través de la interferencia con la síntesis del colesterol. El ácido clofíbrico es el metabolito bioactivo del clofibrato, ampliamente utilizado como un medicamento regulador de lípidos en sangre para disminuir la concentración plasmática de colesterol y triglicéridos. Este compuesto tiene una persistencia ambiental estimada de 21 días y se ha encontrado en los efluentes de plantas de tratamiento de agua residual, ríos, lagos, agua subterránea y agua potable. (Sable *et al.*, 2015)

4.1.2 Ácido salicílico

El **ácido salicílico** (ácido 2-hidroxibenzoico), con peso molecular de 138.12 g/mol, es un compuesto fenólico nombrado así por el nombre en latín del árbol de sauce (*salix*) (Janda *et al.*, 2015). Es uno de los metabolitos del ácido acetilsalicílico; este último se utiliza para tratar la fiebre, se remonta a la antigüedad con el uso de la corteza del sauce y hojas. Desde que el componente activo fue aislado de la corteza del sauce y comercializado en 1899, continúa siendo uno de los

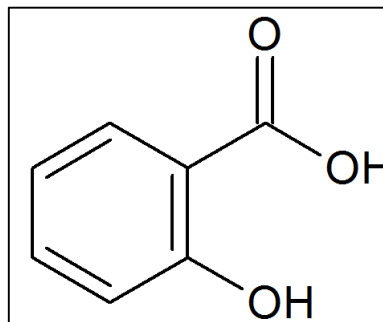


Figura 2. Estructura molecular del ácido salicílico

medicamentos más populares para el tratamiento de la fiebre, el dolor y la inflamación (Gorodetsky, 2014). El ácido acetil salicílico consistentemente figura entre los agentes más frecuentemente implicados en la exposición humana, y es considerado el agente causante de decenas de muertos cada año.

El ácido acetilsalicílico es usado como agente analgésico, antipirético y antiinflamatorio. Los metabolitos del ácido acetil salicílico se eliminan por vía renal en un **10% como ácido salicílico**, 75% como ácido salicilúrico, 10% glucurónido fenólico, y 5% de acil glucurónido (Gorodetsky, 2014).

4.1.3 Carbamazepina

La **carbamazepina** (Benzo[b][1]benzazepina-11-carboxamida), con peso molecular de 236.27 g/mol, es un derivado sintético del iminoestilbeno estructuralmente similar a la imipramina, un antidepresivo tricíclico. Aunque estructuralmente no relacionados, la carbamazepina posee una acción terapéutica similar con la fenitoína. La carbamazepina se descubrió por primera vez en 1953 por el químico suizo Walter Schindler (Lo, 2014). A lo largo de la década de 1960, se utilizó por su actividad antimuscarínica y comercializado para la neuralgia del trigémino y como anticonvulsivo. Por la década de 1970, se utilizó como un estabilizador del ánimo en pacientes con trastorno bipolar. La carbamazepina se utiliza en el tratamiento de la

epilepsia y la neuralgia del trigémino. Usos diferentes a los descritos en la etiqueta del medicamento incluyen el tratamiento del síndrome de dolor post-herpética, diabetes insípida neurogénica, trastorno bipolar, la abstinencia de alcohol, y dependencia de la cocaína. (Lo, 2014) La carbamazepina tiende a ser detectada con mayor frecuencia y en concentraciones más altas que otros principios activos. Los estudios sobre su

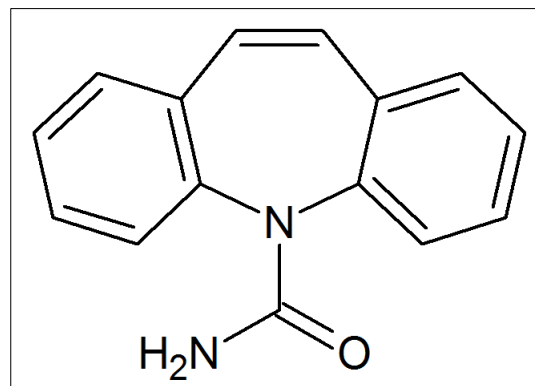


Figura 3. Estructura molecular de la carbamazepina.

destino en sistemas de tratamiento de aguas residuales y aguas superficiales sugieren que puede ser más resistente a la eliminación que otros principios activos. Esta obstinación y su volumen relativamente alto en recetas médicas, pueden explicar, al menos en parte, una mayor frecuencia de detección para la carbamazepina (Cunningham, 2010).

4.1.4 Diclofenaco

El **diclofenaco** (ácido 2-[2-(2,6-dicloroanilino)fenil]acético), con peso molecular de 296.15 g/mol, es un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (AINEs), y comúnmente se usa como analgésico, antiartrítico y antirreumático. Con frecuencia se ha detectado en los efluentes de plantas de tratamiento de agua residual municipal (MWTPs-

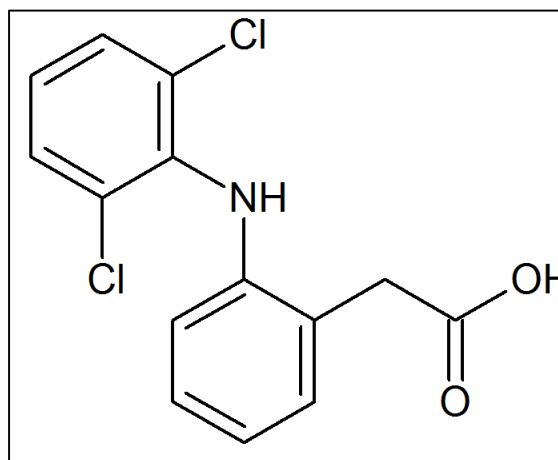


Figura 4. Estructura molecular del diclofenaco.

mostrando así que los tratamientos convencionales de agua residual son ineficaces para evitar que los contaminantes emergentes entren en el medio ambiente (Cheng *et al.*, 2015). Además, algunos

estudios indican que el diclofenaco podría inducir efectos adversos sobre la vida acuática. Más seriamente, el efecto tóxico del diclofenaco podría aumentar en gran medida con la existencia de otros fármacos. Por lo tanto, es urgente y necesario degradar el diclofenaco que contiene el agua residual (Cheng *et al.*, 2015).

4.1.5 Gemfibrozil

El **Gemfibrozil** (ácido 5- (2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanoico), con peso molecular 250.33 g/mol, es un derivado de benceno del ácido valérico perteneciente a un grupo de fármacos conocido como fibratos. Es clínicamente eficaz en la reducción de los niveles de

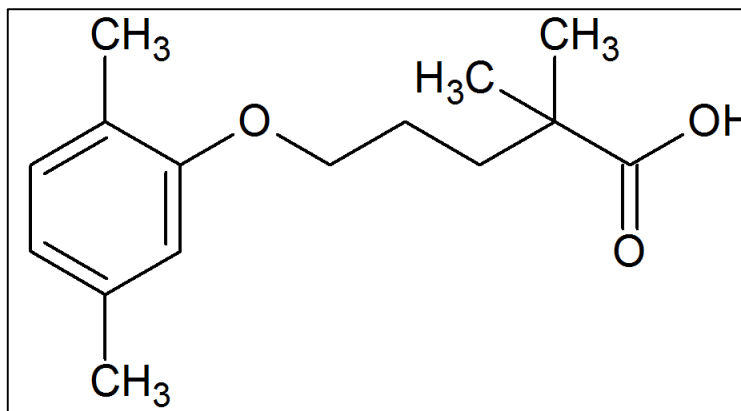


Figura 5. Estructura molecular del gemfibrozil.

colesterol y triglicéridos séricos. También se ha demostrado que este fármaco reduce la incidencia de la enfermedad cardíaca coronaria en seres humanos (Zadeh *et al.*, 2015). El gemfibrozil se encuentra en concentraciones significativas en el medio ambiente en los lodos de aguas residuales de las plantas de tratamiento de aguas residuales (WWTP); demuestra efectos biológicos variables, tales como fitotoxicidad y toxicidad para los microorganismos acuáticos. Se acumulan en las partes comestibles de plantas, los organismos del suelo y la biota acuática. Gemfibrozil también puede causar disrupción endócrina en los peces (Usyskin *et al.*, 2015).

4.1.6 Ibuprofeno

El **ibuprofeno** (ácido 2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoico), con peso molecular de 206.29 g/mol, es un antiinflamatorio no esteroideo (AINEs), este fármaco es prescrito contra dolor muscular y enfermedad reumática inflamatoria; también

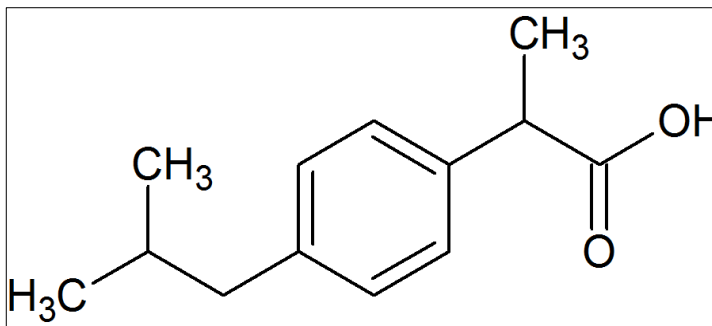


Figura 6. Estructura molecular del ibuprofeno.

es usado como analgésico y antipirético. Este medicamento ocupa el puesto 17 en la lista de medicamentos más recetados en Estados Unidos (YongFang *et al.*, 2015). La vía doméstica así como la industrial se consideran las mayores vías de contaminación de ibuprofeno en matrices acuáticas; la contaminación industrial proviene de efluentes no tratados de compañías farmacéuticas, mientras que la contaminación doméstica es debida a la excreción humana después de un metabolismo parcial, así como una inapropiada disposición de medicamentos que contienen ibuprofeno como principio activo. Las plantas de tratamiento de agua residual se han encontrado incapaces para remover completamente al ibuprofeno por biodegradación, este analito es frecuentemente detectado en aguas superficiales así como agua potable (YongFang *et al.*, 2015).

4.1.7 Ketoprofeno

El **ketoprofeno** (ácido 2-(3-benzoilfenil)propanoico), con peso molecular de 254.28 g/mol, es un ácido propiónico perteneciente a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) con efecto analgésico y antipirético. Cuando el ketoprofeno es administrado oralmente posee efectos adversos en el tracto gastrointestinal y en riñón. La tolerancia a ketoprofeno se mejora cuando se aplica tópicamente. Los parches tópicos de ketoprofeno están siendo utilizados ampliamente para el tratamiento del dolor musculo esquelético. Estos parches han demostrado proporcionar una liberación rápida y sostenida a los tejidos subyacentes sin aumentar

significativamente los niveles de concentración de fármaco en la sangre cuando se compara con la administración oral tradicional (Singh *et al.*, 2013). El ketoprofeno fue introducido como fármaco

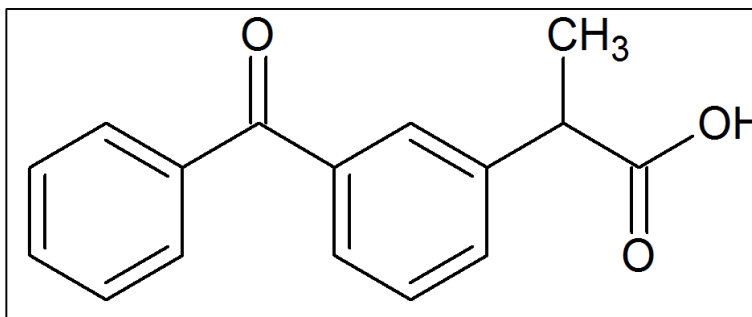


Figura 7. Estructura molecular del ketoprofeno

oral en 1970 y subsecuentemente en el año 1980 se desarrollaron sistemas de liberación en gel y en parches tópicos. Las formulaciones tópicas actualmente son usadas en más de 70 países, por ejemplo en Polonia el ketoprofeno es aplicado tópicamente en un 2.5% para tratar síntomas de dolor e inflamación en condiciones tales como traumas menores (esguinces, moretones), tendinitis y osteoartritis (Singh *et al.*, 2013).

4.1.8 Naproxeno

El **naproxeno** (ácido (S)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoico), con peso molecular de 230.26 g/mol, es un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (AINEs) comúnmente utilizado tanto en humanos

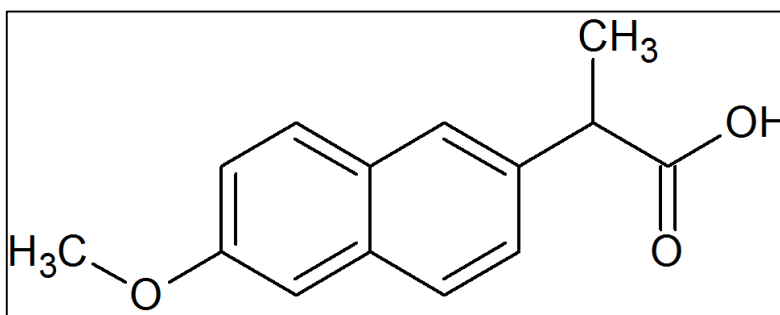


Figura 8. Estructura molecular del naproxeno.

como en aplicaciones veterinarias para el alivio de la fiebre, la inflamación y la reducción del dolor (Stancova *et al.*, 2015). A pesar de que el naproxeno tiene una alta tasa de eliminación en las plantas de agua residual (WWTPs), su presencia en los efluentes urbanos de descarga a las aguas superficiales es común. Por otra parte, el naproxeno es uno de los fármacos más frecuentemente detectados en el medio acuático. En los países en desarrollo, las concentraciones de la mayoría de los

fármacos son más altas en las aguas superficiales debido a la descarga directa de aguas residuales sin tratamiento de la mayoría de las residencias y hospitales (Stancova *et al.*, 2015).

4.2 Cómo llegan los fármacos al agua potable, agua residual, suelo y lodo/sedimento; importancia de estas matrices cuando están contaminadas.

De acuerdo a Fent *et al.*, 2006 los fármacos y sus metabolitos presentan una baja volatilidad lo que indica que la distribución de éstos en el medio ambiente puede ocurrir principalmente a través del medio acuático, pero también por la dispersión de la cadena alimenticia. Los fármacos ácidos tales como el ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, diclofenaco tienen un pK_a que va desde 4.9 a 4.1, así como el ácido clofíbrico y el gemfibrozil son iones a pH neutro, y tienen una ligera tendencia de adsorción a los lodos; la adsorción depende tanto de interacciones hidrofóbicas como de las interacciones electrostáticas de los fármacos con las partículas y los microorganismos. Pero la adsorción aumenta con un pH más bajo. A pH neutro, los fármacos están cargados negativamente, por tanto, tienen más tendencia a disolverse en la fase líquida que es en donde se encuentra el agua residual. Por lo tanto, los niveles de fármacos en los lodos y los sedimentos son relativamente bajos (Fent *et al.*, 2006).

La introducción de los fármacos y sus metabolitos al medio ambiente se debe a que los fármacos se excretan después de su aplicación ya sea en su forma nativa o como sus metabolitos y entran al sistema acuático a través de diferentes vías. La vía principal por los seres humanos, es la ingestión del medicamento seguido de la excreción y la disposición de estos por los desagües. Por lo tanto, las aguas residuales municipales son la ruta principal que lleva tanto los fármacos utilizados por el humano después de su uso normal como los medicamentos que no se utilizaron y fueron desechados, al medio ambiente (Fent *et al.*, 2006). Las aguas residuales de los hospitales, las aguas residuales de los fabricantes de medicamentos y los lixiviados de los vertederos pueden contener concentraciones

significativas de fármacos. Los fármacos que no se degradan fácilmente en las plantas de tratamiento de aguas residuales (WWTPs) son descargados en los efluentes tratados dando como resultado, la contaminación de ríos, lagos, estuarios, agua subterránea y agua potable (Fent *et al.*, 2006). Los lodos de las depuradoras que son aplicados a los campos agrícolas contaminan el suelo, la escorrentía y el drenaje a las aguas superficiales. Además, los medicamentos veterinarios pueden entrar al sistema acuático a través de la aplicación del estiércol a los campos y posteriormente a la escorrentía, y también a través de la aplicación directa en la acuicultura (piscicultura). Así, los fármacos que han tenido una relevancia ambiental comparten las siguientes propiedades: a menudo, pero no siempre, tienen un alto volumen de producción combinado con la persistencia en el medio ambiente y la actividad biológica (por ejemplo, alta toxicidad, alta potencia para afectar las funciones biológicas fundamentales, tales como la reproducción), sobre todo después de la exposición a largo plazo (Fent *et al.*, 2006)

En la figura 9 se muestra un esquema de cómo particularmente los fármacos, sus metabolitos y sus productos de degradación son introducidos a fuentes de abastecimiento de agua (agua superficial y subterránea), agua potable, agua residual, suelos y lodos/sedimentos.

4.3 Sitios de muestreo para agua potable

Debido a que en la literatura se han reportado fármacos y sus metabolitos en agua potable; se consideró el análisis de esta matriz ambiental en 3 puntos de la Ciudad de México. El primer punto de muestreo fue el rebombeo de agua potable de Santa Ana Tlacotenco, Milpa Alta que abastece el agua a ese poblado. El segundo punto fue en el Barrio de San Esteban, Xochimilco, donde hay un rebombeo de agua del canal de esa localidad; las personas que residen ahí se abastecen del agua Potable de ese lugar para cubrir sus necesidades. Y el tercer punto fue en uno de los bebederos de la Facultad de Química, Ciudad Universitaria, donde todos los días los alumnos de dicha Facultad consumen agua potable de ahí.

Figura 9. Esquema de cómo los fármacos y sus metabolitos son introducidos a fuentes de abastecimiento de agua (agua superficial y subterránea), agua potable, agua residual, suelos y lodos/sedimentos y de cómo llegan a vegetales/hortalizas, animales y humanos.

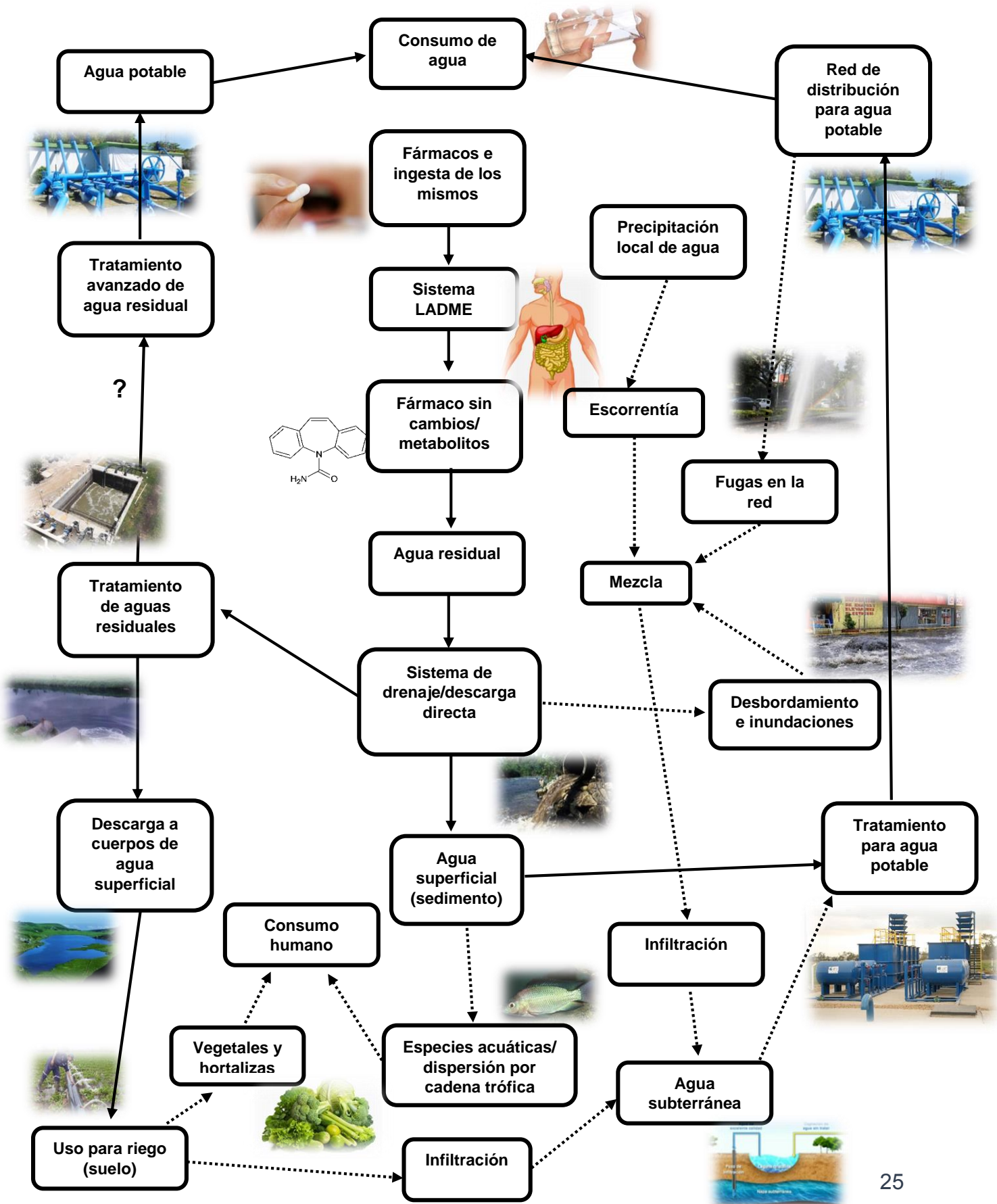




Figura 10. Lugar de muestreo: Rebombeo de agua potable ubicado en Prolongación Benito Juárez Norte Sin número; Santa Ana Tlacotenco, Milpa Alta, Distrito Federal.



Figura 11. Lugar de muestreo: bebedero de la Facultad de Química, UNAM ubicado en Ciudad Universitaria



Figura 12. Lugar de muestreo: rebombeo del agua de canal ubicado en Pino No. 152 Barrio San Esteban, Xochimilco, Distrito Federal.

4.4 Sitios de muestreo para el agua del canal

Xochimilco, es una de las 16 delegaciones del Distrito Federal que se localiza en el sureste de la Ciudad de México. Xochimilco es un espacio con una historia ancestral, cuyo primer asentamiento humano se remonta a mil años a.C. En este espacio, el hombre generó un sistema agrícola de alta productividad: la chinampa, que es evidencia de la capacidad humana para transformar un medio poco favorable en un medio habitable que permitió el desarrollo de una gran cultura (xochimilco.df.gob.mx).



Figura 13. Mapa del Distrito Federal donde resalta la delegación Xochimilco.

Las chinampas, son pequeñas porciones de tierra ganadas al agua, construidas sobre un tejido de varas que se anclan al fondo del lago con troncos de ahuejotes, que al reverdecer y echar raíces, se convierten en los árboles característicos del paisaje de Xochimilco. En las chinampas y en los ejidos circundantes se siguen cosechando hortalizas y flores que se venden en los mercados cercanos y en la Central de Abastos de la Ciudad de México (xochimilco.df.gob.mx).



Figura 14. Persona sembrando en una chinampa.

Sin embargo, la calidad del agua que circula por los canales de Xochimilco, comenzó a deteriorarse en 1957, cuando comenzó a recibir descargas de las plantas de tratamiento del Cerro de la Estrella y San Luis Tlaxialtemalco, lo que trajo repercusiones a las chinampas. También hubo cambios no adecuados de uso de suelo, como la construcción de casas y comercios en las chinampas, así como la invasión de canales para convertirlos en calles o en ampliaciones de chinampas (Censo de descargas de aguas negras y grises en los canales de Xochimilco, 2015).

Actualmente, más de 2 mil descargas de agua residual contaminan todos los días los canales y chinampas de Xochimilco, estas descargas pertenecen a tuberías que llegan, principalmente, de zonas habitacionales. Por lo que, la zona de los canales de Xochimilco, declarada en 1987 como Patrimonio Cultural de la Humanidad por la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura, se encuentra en riesgo, debido a la descargas de agua residual,



Figura 15. Descarga de agua residual a los canales de Xochimilco

además de verter basura y contaminantes directamente a los canales, así como la proliferación de asentamientos irregulares. Éstos son sólo algunos de los problemas que contribuyen, de manera directa, a que las chinampas presenten salinización, hundimiento e inundaciones. Estos datos fueron revelados por el “Censo de descargas de aguas negras y grises en los canales de Xochimilco”, que de manera coordinada realizaron la Secretaría de Ciencia, Tecnología e Innovación (Seciti) del Distrito Federal y el Instituto de Ingeniería de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) en 2015.

Debido a las descargas de agua residual en los canales de Xochimilco, es importante realizar un estudio del suelo de una chinampa, del agua y del sedimento de los canales de Xochimilco sobre la presencia o no de fármacos en estas matrices ambientales por los efectos tóxicos que pueden presentar tales contaminantes emergentes no sólo en la flora y fauna que se encuentra en la



Figura 16. Persona regando las chinampas con agua de los canales de Xochimilco.

zona estudiada sino también en los humanos; pues por un lado, las cosechas que se siembran en la chinampas son regadas con agua del canal y por otro parte, porque existen personas que pescan en esta zona y los pescados al igual que las cosechas son vendidos en los mercados cercanos y en la Central de Abastos de la Ciudad de México. De esta manera, se eligieron 3 puntos de muestreo de agua de los canales de Xochimilco (zona agrícola, zona turística y zona urbana).



Figura 17. Lugar de muestreo: agua del canal de la zona agrícola.



Figura 18. Lugar de muestreo: zona turística. En el embarcadero de Nativitas donde se descarga agua residual de San Jerónimo en los canales de Xochimilco.



Figura 19. Lugar de muestreo: zona urbana. Ubicado en la calle Josefa Ortiz de Domínguez, Barrio San Diego, Xochimilco, Distrito Federal.

4.5 Sitios de muestreo para suelo y sedimento

El suelo y los lodos/sedimentos tienen diversas formas de ser contaminados, un ejemplo es cuando existen inundaciones de agua residual como resultado de las lluvias; por lo que, la escorrentía que se forma, contamina el suelo al entrar en contacto con éste. Otro ejemplo, es cuando los suelos destinados a uso agrícola son regados con agua residual. Otro, es cuando el lodo o sedimento está en contacto directo con el agua residual (debido a que éste está en el fondo del canal). Los suelos así como los lodos/sedimentos juegan un papel importante pues una vez

contaminados toda la flora y fauna que pueda desarrollar en ellos estará contaminada debido a la bioconcentración. Sin embargo, las concentraciones de los fármacos detectadas en los suelos son menores en comparación a las de las fuentes de agua (Li, W.C. 2014).



Figura 20. Lugar de muestreo: sedimento de la zona agrícola.



Figura 21. Lugar de muestreo: suelo de una chinampa de la zona agrícola.

4.6 Metodología implementada para el análisis de las muestras

Diferentes estudios han reportado concentraciones muy bajas (del orden de $\mu\text{g/L}$ o ng/L) de los fármacos y sus metabolitos en el medio ambiente. Dado que estas sustancias representan un peligro potencial para la salud humana y por sus niveles ambientales, es importante controlar estos contaminantes emergentes. Por lo tanto, se requieren métodos analíticos robustos y fiables que permitan estimar la presencia de tales compuestos en las muestras de agua. Algunos autores han determinado la

concentración de estos contaminantes en el agua mediante el uso de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS), utilizando la extracción en fase sólida como el método para preparar la muestra; otros autores, utilizan HPLC acoplado a espectrometría de masas (HPLC-MS). Sin embargo, antes de la GC-MS o de la HPLC-MS, las técnicas de preparación de muestras deben ser cuidadosamente seleccionadas y optimizadas debido a que la baja concentración de los fármacos y sus metabolitos pueden hacer la detección difícil en las matrices ambientales de estudio; por otro lado, la determinación de estos contaminantes, se está convirtiendo en un reto aún mayor pues algunos de éstos se degradan y su concentración puede ser tan baja que la señal analítica de tales compuestos puede convertirse en indetectable. Por esta razón, la extracción en fase sólida (SPE) es una de las alternativas utilizadas más frecuentemente con este fin, ya que aísla los analitos de la muestra líquida y entonces éstos se concentran (Vallejo *et al.*, 2011).

Para el análisis de la muestras las diferentes matrices ambientales se utilizó la metodología implementada y validada por el Grupo de Tratamiento y Reúso del Instituto de Ingeniería de la UNAM. Donde, para el agua de los canales y el agua potable se realizó una extracción en fase sólida (SPE), seguida de un acondicionamiento de los analitos mediante una derivatización, para el posterior análisis por cromatografía de gases en fase reversa acoplada a espectrometría de masas (GC-MS). Y para las muestras de suelo regadas con agua de los canales de Xochimilco y sedimento ambos de un sólo punto de la zona de Xochimilco; el análisis de éstas siguió el mismo protocolo que para el análisis de agua, pero con una extracción acelerada con disolventes (ASE) antes de la SPE.

CAPÍTULO 5. MATERIAL Y METODOLOGÍA

La metodología del presente estudio se dividió en 3 partes:

5.1 Acondicionamiento de los recipientes para contener las diferentes muestras analizadas.

5.2 Recolección y almacenamiento de las muestras analizadas.

5.3 La determinación de los fármacos y metabolitos en las diferentes matrices ambientales (agua potable, agua del canal, suelo y sedimento) implementado y validado por el grupo de tratamiento y reúso del Instituto de Ingeniería (II), UNAM. El cual se divide en 6 etapas:

5.3.1 Acondicionamiento de las muestras previo a la extracción de los analitos.

5.3.2 Extracción.

5.3.3 Elución.

5.3.4 Pre-concentración.

5.3.5 Derivatización.

5.3.6 Análisis.

En la tabla 1 se especifican los estándares de Sigma Aldrich utilizados en este proyecto, así como su pureza y su No. CAS.

Tabla 1. Estándares, su pureza y No. CAS

Estándar	Pureza	No. CAS
3,4-D	96%	588-22-7
Ácido 2-(3,4-Diclorofenoxi)acético		
10,11-Dihidrocarbamazepina	99%	3564-73-6
5,6-Dihidrobenzo[b][1]benzazepina-11-carboxamida		
Ácido clofíbrico	97%	882-09-7
Ácido 2-(4-Clorofenoxi)-2-metilpropanoico		
Ácido salicílico	≥99%	69-727
Ácido 2-Hidroxibenzoico		
Carbamazepina	98%	298-46-4
Benzo[b][1]benzazepina-11-carboxamida		
Diclofenaco sódico	----	15307-79-6
2-[2-(2,6-dicloroanilino)fenil]acetato de sodio		
Gemfibrozil	----	25812-30-0
Ácido 5-(2,5-Dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanoico		
Ibuprofeno	98%	15687-27-1
Ácido 2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoico		
Ibuprofeno-d ₃	≥98%	121662-14-4
Ácido 3,3,3-trideuterio-2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoico		
Ketoprofeno	---	22071-15-4
Ácido 2-(3-benzoilfenil)propanoico		
Naproxeno	98%	22204-53-1
Ácido (S)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoico		

5.1 Acondicionamiento de los recipientes para contener las diferentes muestras analizadas.

5.1.1 Agua potable*

Para este tipo de matriz, se usaron 3 frascos ámbar con capacidad de 4L para cada punto de muestreo, los cuales contenían disolventes grado HPLC. Una vez vacíos, fueron lavados con 10 mL de una disolución de ácido nítrico 10% (v/v) seguido de un lavado con 20 mL de metanol (grado industrial de Química Barsa S. de R.L.). Para evitar su contaminación se agregó 1 mL de metanol grado HPLC, se colocó aluminio en la boca del frasco seguido de la tapa del mismo.

5.1.2 Agua de los canales*

De la misma manera, se utilizaron 3 frascos ámbar con capacidad de 4L para cada punto de muestreo y se siguió el mismo protocolo que para agua potable.



Figura 22. Recipientes acondicionados para el muestreo de agua potable y de los canales

5.1.3 Suelo*

Se cortó una tira de papel aluminio de aproximadamente 1 m de largo por 46 cm de ancho.

5.1.4 Sedimento*

Se utilizaron 3 frascos transparentes de boca ancha con capacidad de 1L y se siguió con el mismo protocolo que para agua residual y agua potable.

5.1.5 Material adicional.

- Se usaron hieleras con compresas térmicas de gel, congeladas 1 día antes del muestreo; éste mantuvo las muestras recolectadas a una temperatura aproximada de 4°C.
- Kit muestreador de suelos de 3-1/4" diámetro para diferentes tipos de suelos, MCA, AMS. Que contenía una draga de metal para la recolección de la muestra de sedimento. Antes de la recolección, la draga fue lavada con metanol grado industrial.

*Después de acondicionar todos los recipientes y el material para la recolección de las muestras, todo se etiquetó de acuerdo al lugar y al tipo de muestra a recolectar.

5.2 Recolección y almacenamiento de las muestras analizadas.

5.2.1 Agua potable

Las muestras se tomaron de llaves con tuberías de metal. Se abrió la llave para desechar el remanente de agua en la tubería. Se quitó la tapa y el aluminio al frasco para recolectar la muestra lo más rápido posible y directo de la llave hasta su llenado.

5.2.2 Agua de los canales

Las muestras se tomaron quitando la tapa y el aluminio al frasco y sumergiendo éstos en el agua de los canales lo más rápido posible hasta llenar el frasco.

5.2.3 Suelo

La muestra de suelo se colocó en la tira de papel aluminio y después se envolvió con este mismo.

5.2.4 Sedimento

Para la recolección del sedimento, se utilizó la draga, sumergiéndola en el fondo del agua de canal hasta llegar al sedimento; se sacó con cuidado del canal. Se quitó la tapa y el aluminio al frasco para recolectar el sedimento lo más rápido posible hasta su llenado.

Todas las muestras fueron almacenadas en un cuarto frío o en un refrigerador, ambos manteniéndolos una temperatura de $4^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

5.3 Determinación de los fármacos y metabolitos en las diferentes matrices ambientales (agua potable, agua del canal, suelo y sedimento) implementado y validado por el grupo de tratamiento y reúso del Instituto de Ingeniería, UNAM.

5.3.1 Acondicionamiento de las muestras previo a la extracción de los analitos.

5.3.1.1 Agua potable y de los canales

A los frascos ámbar que contenían las muestras se les agregaron los estándares de recuperación 3,4-D y la 10,11-Dihidrocarbamazepina con el volumen y concentración especificado en la tabla 2, así como 1.25 mL de ácido sulfúrico concentrado, posteriormente se agitaron.

Tabla 2. Estándares de recuperación.

Estándar	Volumen/concentración adicionada	Cantidad agregada	Analitos cubiertos
3,4-D	100 µL de 10 ng/µL	1 000 ng	Fármacos ácidos
10,11- Dihidrocarbamazepina	100 µL de 10 ng/µL	1 000 ng	Carbamazepina

5.3.1.2 Suelo y sedimento

Las muestras de suelo y sedimento se colocaron en cápsulas de porcelana, ya secas y previamente lavadas con ácido nítrico 10% y metanol grado industrial; posteriormente, se colocaron en una estufa a una temperatura de 60-70°C hasta que estuvieron completamente secas.

Ya secas las muestras, se pesaron 5 g de suelo y 2 g de sedimento por triplicado, se colocaron en vasos de precipitado limpios y se les agregó la cantidad necesaria de tierra de diatomeas para llenar la celdas de acero inoxidable del equipo de extracción acelerada con disolventes (ASE). Posteriormente, se hizo una mezcla homogénea de la tierra de diatomeas y la muestra. La mezcla se colocó dentro de las celdas, después se agregó el estándar de recuperación 10,11-Dihidrocarbamazepina con el volumen y concentración especificado en la tabla de estándares de recuperación (Tabla 2).

Los analitos se extrajeron del suelo y sedimento en el equipo ASE empleando una mezcla de acetona:hexano:ácido acético (50:50:2, %v/v) como disolvente y poniendo el equipo con las siguientes condiciones:

Tabla 3. Parámetros y condiciones del equipo ASE

Parámetros	Condiciones
Pre calentamiento	0 min
Temperatura	100 °C
Presión	1500 psi
Calentamiento	5 min
Static	5 min
Ciclos	2 ciclos
Flush	60 %

A los extractos obtenidos del ASE se adicionó el estándar de recuperación 3,4-D de acuerdo a lo especificado en la tabla 2, éstos se evaporaron con nitrógeno de ultra alta pureza hasta un volumen aproximado de 3 mL, entonces se diluyeron con 20 mL de agua grado HPLC.

5.3.2 Extracción.

5.3.2.1 Acondicionamiento de las fases Strata-X 33u (Polymeric Reversed Phase 500mg/6mL, Phenomenex) previo a la extracción

Las fases Strata-X usadas para hacer la extracción en fase sólida se montaron en el Vacuum Manifold Processing Station de Agilent Technologies. A las fases Strata-X se les colocó una cantidad considerable de fibra de vidrio (previamente muflada a 550°C) para evitar que las fases se obstruyeran por partículas que las muestras pudiesen contener. Se prosiguió con un acondicionamiento de las fases agregando dos veces 5 mL de acetona grado HPLC, seguido de 5 mL de ácido acético 5% (5 mL de agua grado HPLC y 250 µL de ácido acético). Posteriormente, se adicionaron 5 mL de agua grado HPLC a las fases.

5.3.2.2 Suelo y sedimento

Los extractos diluidos se pasaron directamente a través de las fases empleando un flujo de vacío de 5 a 10 mL/min (presión de -10 psi).

5.3.2.3 Agua potable y de los canales

Directo a los frascos de la muestras, se hizo el montaje de un sistema de vacío para que la muestra se pasara a través de las fases Strata-X, tal y como se muestra en la figura 23. El sistema consistía en la conexión entre el frasco que contenía la muestra y la fase Strata-X por medio de una manguera, para que posteriormente al aplicar vacío y hacer un flujo de 5-10 mL/min (-10psi) las muestras de agua potable y de los canales pasaran por las fases.



Figura 23. Extracción en fase sólida de los analitos de interés en agua de los canales de Xochimilco y agua potable

*Una vez terminada la extracción de la muestra a través de las fases, se agregó 2 mL de agua grado HPLC y se dejaron secar a vacío por 30 min a presión de entre -5 y -7 psi.

5.3.3 Elución

Las fases Strata-X fueron eluidas con 6 mL una mezcla de 0.10 M de bicarbonato de sodio (modificado a pH 10.0 con hidróxido de sodio) y acetona en porciones 60:40, los eluatos se recibieron en viales de 15 mL, como se muestra en la figura 24.

El buffer se preparó de la siguiente manera: en un vaso de precipitados limpio se pesaron 0.84 g de bicarbonato de sodio anhidro y se disolvieron en 98 mL de agua grado HPLC. La solución se agitó un en una parrilla de agitación magnética y con ayuda de un agitador magnético se midió el pH de la solución y se agregaron unas gotas de NaOH 2 M hasta llegar a un valor de pH de 10.0; la solución:buffer se transfirió a un frasco ámbar y finalmente se adicionaron 52.5 g. de acetona grado HPLC.

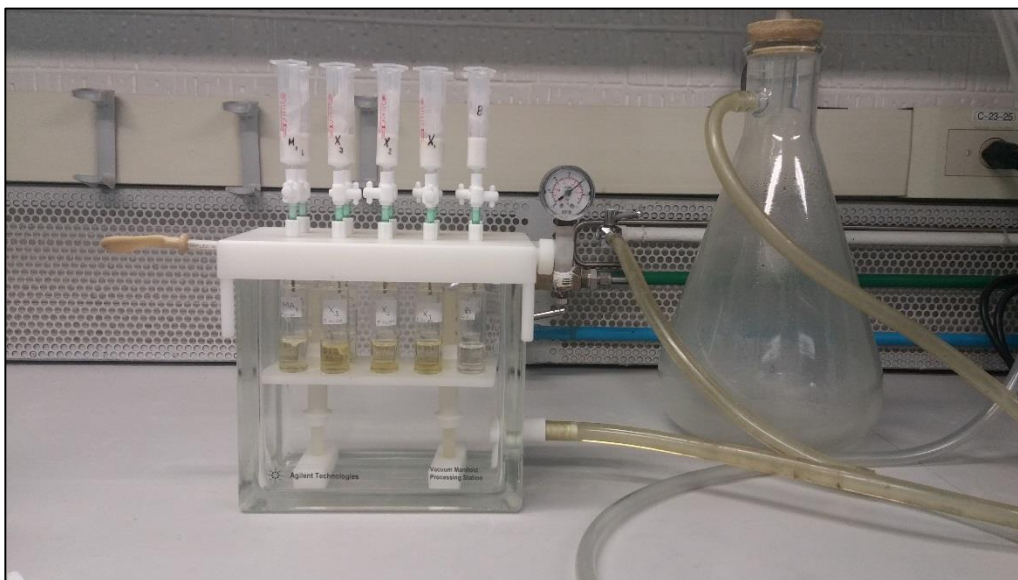


Figura 24. Elución de los analitos de interés en las diferentes matrices ambientales

5.3.4 Pre-concentración.

Los eluatos se evaporaron por 20 minutos sobre un flujo de nitrógeno de ultra alta pureza para quitar aproximadamente 1 mL de acetona, se acidificó con 50 μ L de ácido sulfúrico concentrado y se agitó.

Se agregaron 2 mL de acetato de etilo y se agitó con un homogeneizador (Vórtex Maxi Mix II; Thermo Scientific) por 5 minutos. Para separar la fase orgánica (acetato de etilo) de la acuosa, las muestras se centrifugaron a 3500 rpm por 10 minutos en una centrifuga/incubadora Mistral 3000i de SANYO, MSE; con una pipeta pasteur se transfirió la fase orgánica (fase superior) a un vial nuevo de 15 mL; la extracción con acetato de etilo se repitió una vez más combinando en el mismo vial las 2 fases orgánicas separadas.

Combinadas las 2 fases orgánicas, se evaporó con nitrógeno de ultra alta pureza a un volumen aproximado de 1 mL y se agregó sulfato de sodio (previamente secado a 550 °C por 2 horas) para eliminar el agua que la fase orgánica pudiese contener. Se transfirió el disolvente a un vial de 2 mL, después el sulfato de sodio se lavó 2 veces con 300 µL de acetato de etilo y el acetato de etilo obtenido de los 2 lavados se agregó al vial de 2 mL. La fase orgánica que contiene los analitos de interés, se evaporó con nitrógeno de ultra alta pureza hasta un volumen aproximado de 200 µL.

5.3.5 Derivatización.

El estándar interno ibuprofeno d₃ se agregó al vial que contenía los analitos de interés, en el volumen y concentración especificados en la siguiente tabla.

Tabla 4. Estándar interno

Estándar	Volumen/concentración adicionada	Cantidad agregada
Ibuprofeno d ₃	100 µL de 10 ng/µL	1 000 ng

Se evaporó hasta sequedad con nitrógeno de ultra alta pureza y se agregó 25 µL de acetato de etilo seguido por 50 µL del agente derivatizante N-terc-butildimetilsilil-N-metiltrifluoroacetamida (MTBSTFA) con 1% de cloruro de terc-butildimetilsililo (TBDMSCI) del proveedor Sigma Aldrich; se calentó la mezcla en una parrilla a 60 °C ± 5 °C por 30 min, una vez transcurridos los 30 min las muestras se diluyeron con acetato de etilo hasta completar un volumen de 100 µL.

5.3.6 Análisis.

Para realizar el análisis y cuantificación de los analitos se utilizó un cromatógrafo de gases acoplado a un detector selectivo de masas. Las especificaciones de los equipos así como las condiciones de inyección y de análisis se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 5. Condiciones instrumentales GC-MS empleadas para la determinación de los compuestos.

Cromatógrafo de gases Agilent 6890N	
Inyector	
Temperatura inicial	250 °C
Modo de inyección	Splitless
Volumen de inyección	1 µL
Columna	Capilar HP5
Fase estacionaria	(5% fenil, 95% dimetil)polisiloxano
Dimensiones	30 m x 0.25 mm x 0.25 µm
Programa de temperaturas	
Temperatura inicial	100 °C (1min)
Rampa de temperatura	20 °C/min hasta 280 °C (10 min)
Tiempo total de análisis	20 min
Gas portador	He
Flujo en columna	1.0 mL/min (constante)
Detector selectivo de masas, Agilent 5973N	
Ionización MS	
Modo de ionización	Impacto electrónico (EI, +70 eV)
Modo de adquisición	Ión selectivo (SIM)
Temperatura interfase	280 °C
Temperatura cuadrupolo	150 °C
Temperatura fuente de iones	230 °C

Tabla 6. Compuestos, sus usos y sus iones característicos así como sus tiempos de retención usando las condiciones cromatográficas descritas.

Compuesto	Uso	Tiempo de retención promedio (min)	Iones característicos (m/z)		
Ácido clofíbrico	Metabolito del clofibrato, regulador de lípidos	7.78	<u>143</u>	243	271
Ácido salicílico	Metabolito de la aspirina, analgésico	8.55	195	<u>309</u>	310
Carbamazepina	Antiepiléptico	10.97	<u>193</u>	293	180
Ibuprofeno	Analgésico y antiinflamatorio	7.97	<u>263</u>	264	
Gemfibrozil	Regulador de lípidos	9.60	179	<u>243</u>	307
Naproxeno	Analgésico y antiinflamatorio	10.22	185	<u>287</u>	344
Ketoprofeno	Analgésico y antiinflamatorio	10.90	295	<u>311</u>	312
Diclofenaco	Analgésico y antiinflamatorio	11.52	214	<u>352</u>	354
3,4-D	Estándar de recuperación	8.77	251	<u>277</u>	279
10,11-dihidrocarbamazepina	Estándar de recuperación	10.79	<u>195</u>	295	165
Ibuprofeno d₃	Estándar interno	8.88	266	267	

CAPÍTULO 6. RESULTADOS

6.1 Cromatogramas y espectros de masas de los analitos estudiados

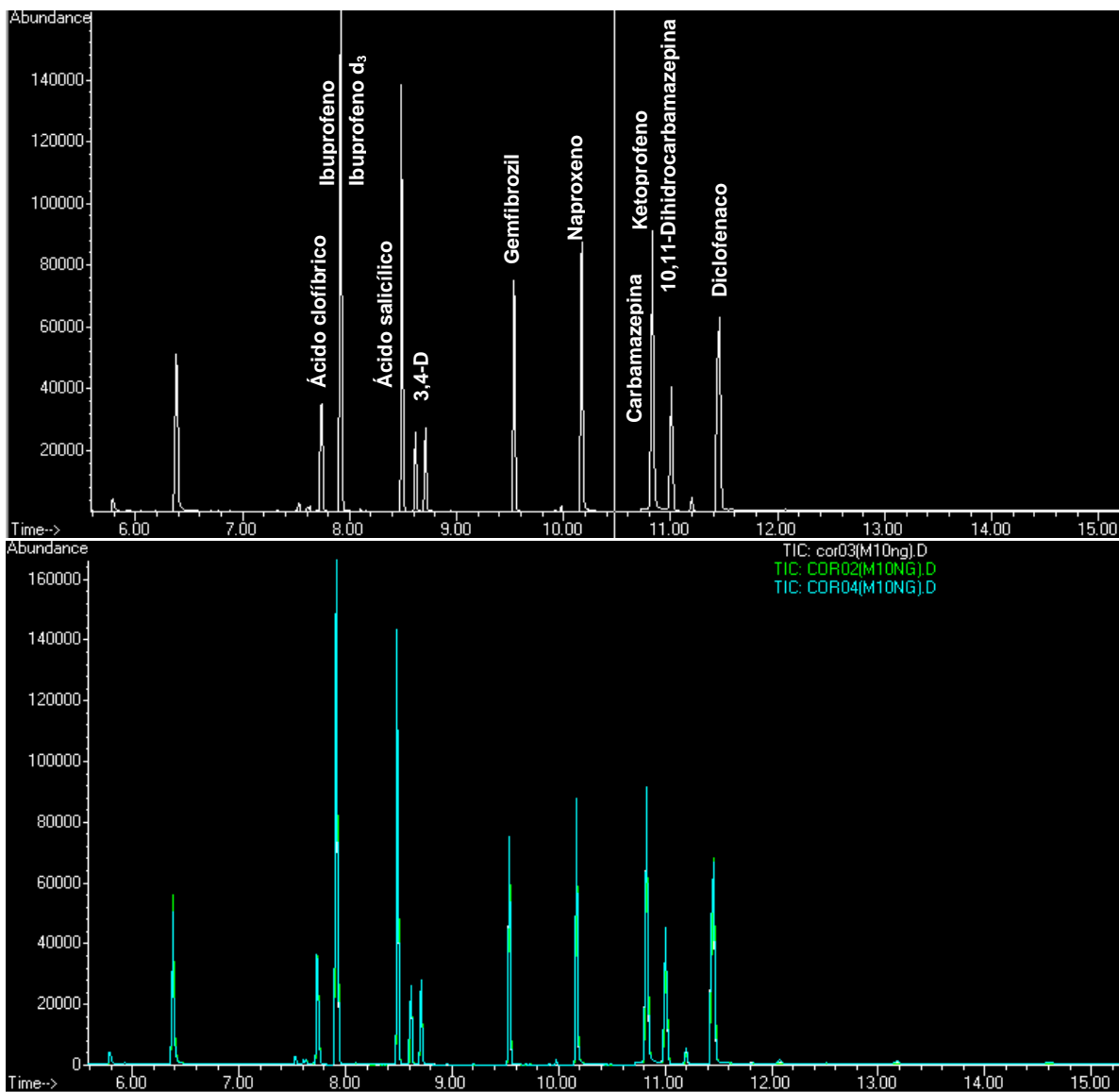


Figura 25. Cromatograma de la corrida de un estándar de los analitos estudiados.

Se muestra el cromatograma del estándar de los analitos que indica la abundancia relativa de los analitos en función del tiempo de retención de los mismos. En la parte superior se muestra el cromatograma de una corrida y en la parte inferior se encuentran traslapados los cromatogramas del estándar.

6.1.1 Ácido clofíbrico

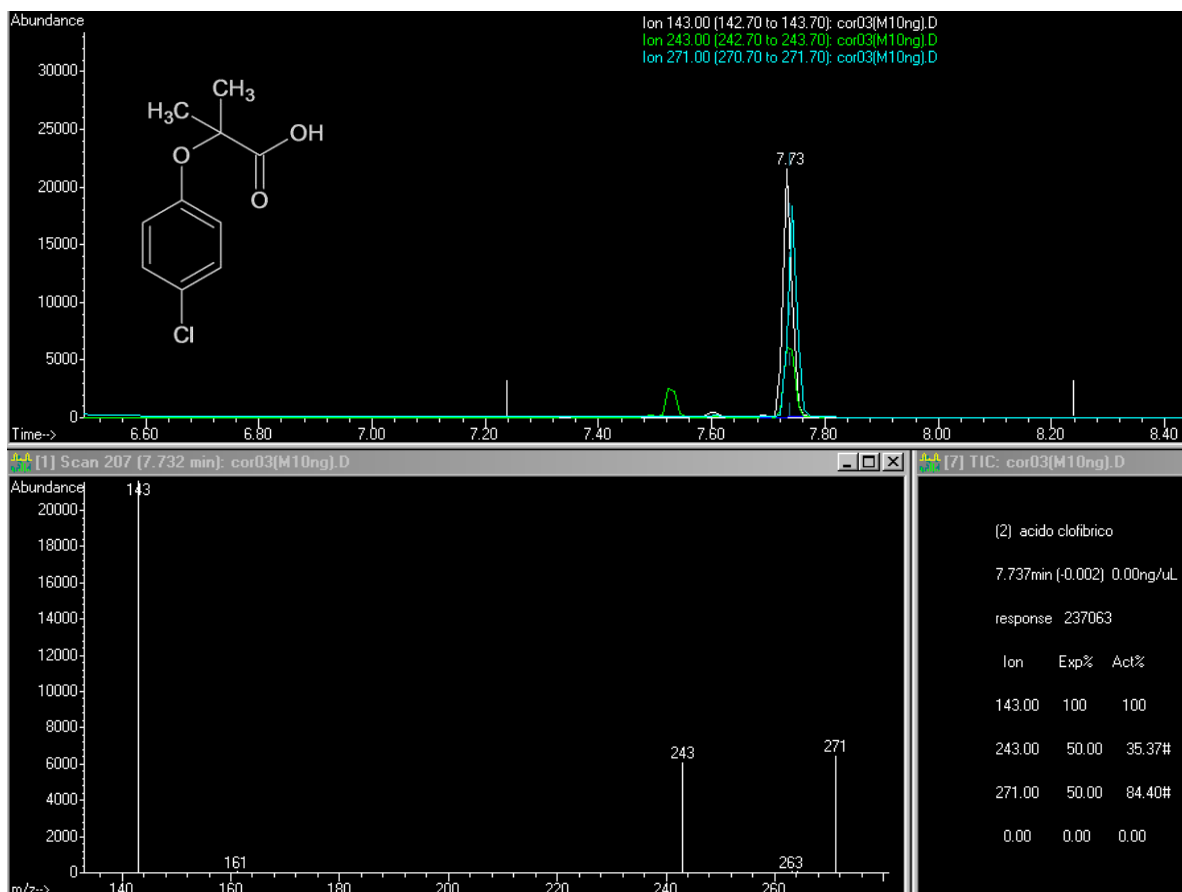


Figura 26. Cromatograma y espectro de masas del compuesto ácido clofíbrico

En la parte superior se encuentra el cromatograma donde se muestra la abundancia relativa del analito en función del tiempo de retención del mismo y en la inferior se encuentra el espectro de masas que indica la abundancia de los iones característicos del mismo analito en función de la relación masa/carga de cada uno de ellos.

6.1.2 Ácido salicílico

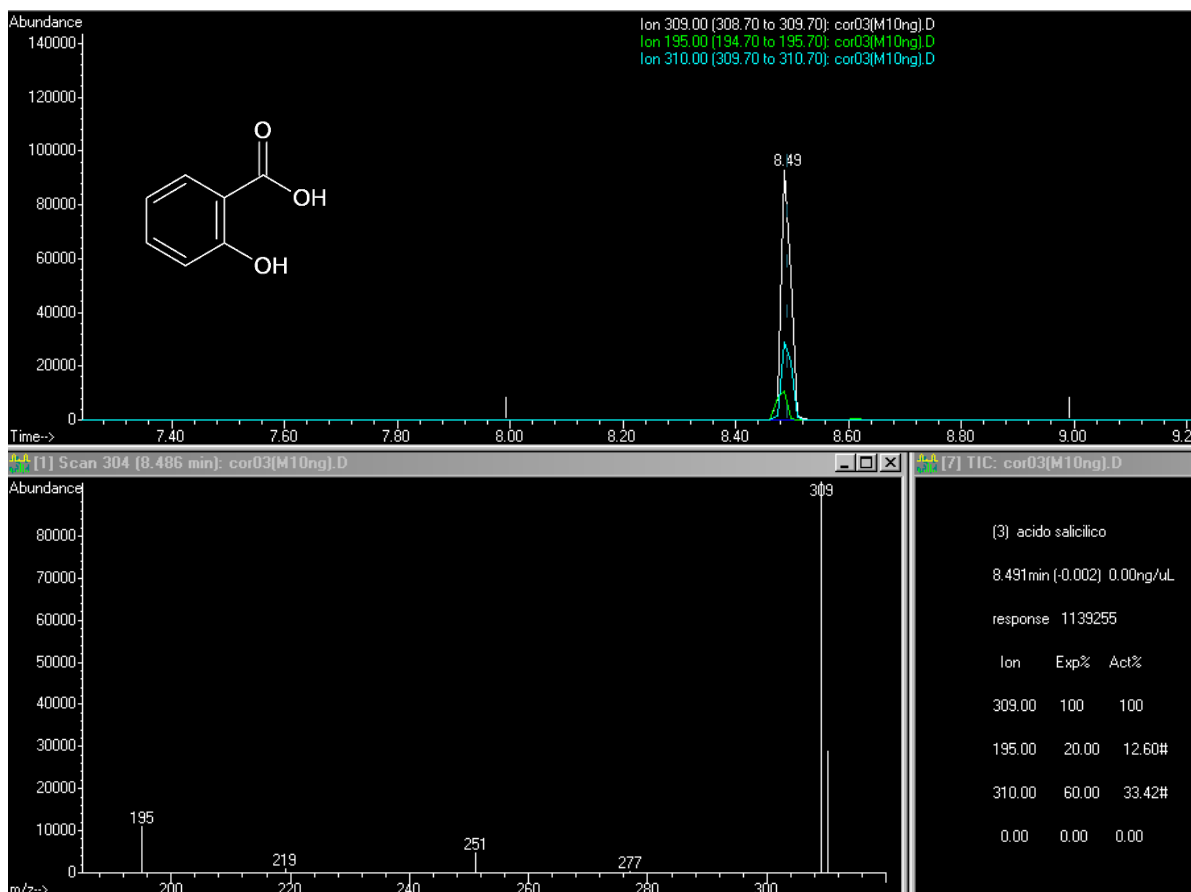


Figura 27. Cromatograma y espectro de masas del compuesto ácido salicílico

En la parte superior se encuentra el cromatograma donde se muestra la abundancia relativa del analito en función del tiempo de retención del mismo y en la inferior se encuentra el espectro de masas que indica la abundancia de los iones característicos del mismo analito en función de la relación masa/carga de cada uno de ellos.

6.1.3 Carbamazepina

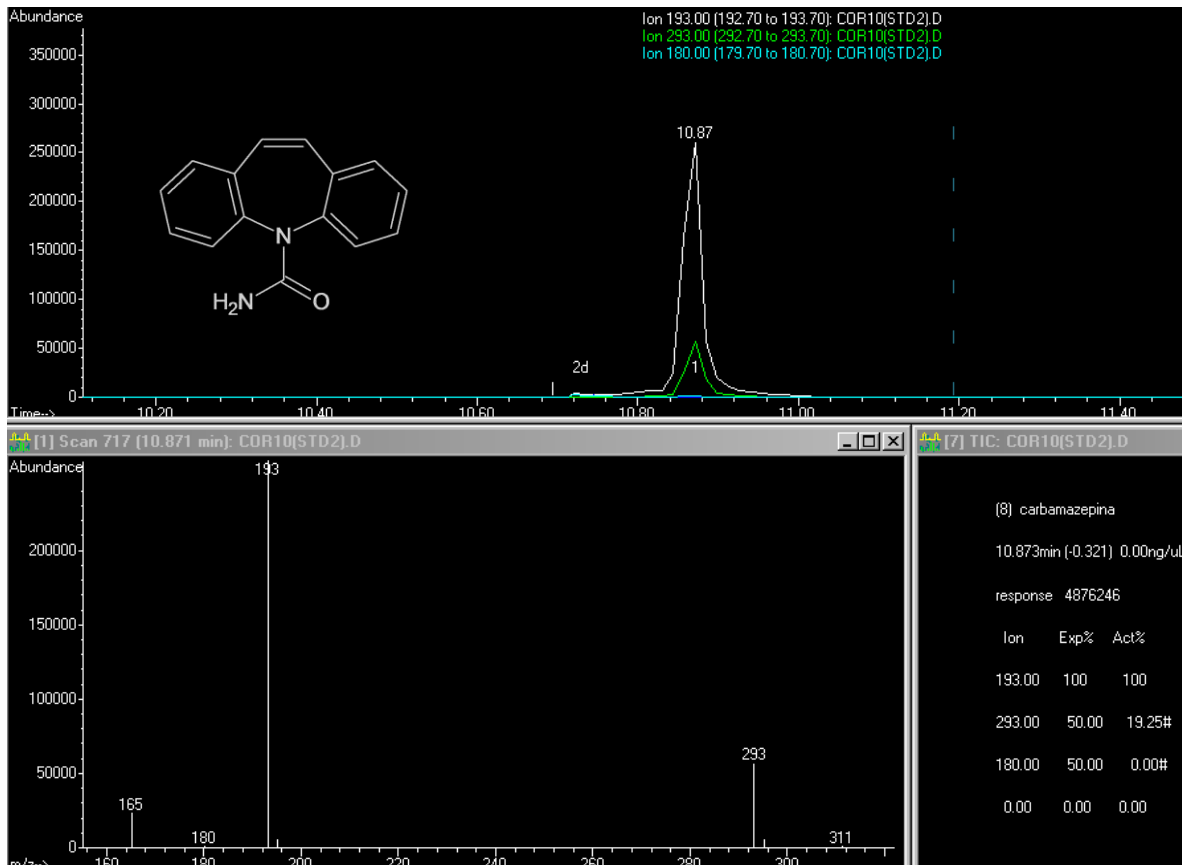


Figura 28. Cromatograma y espectro de masas del compuesto carbamazepina.

En la parte superior se encuentra el cromatograma donde se muestra la abundancia relativa del analito en función del tiempo de retención del mismo y en la inferior se encuentra el espectro de masas que indica la abundancia de los iones característicos del mismo analito en función de la relación masa/carga de cada uno de ellos.

6.1.4 Diclofenaco

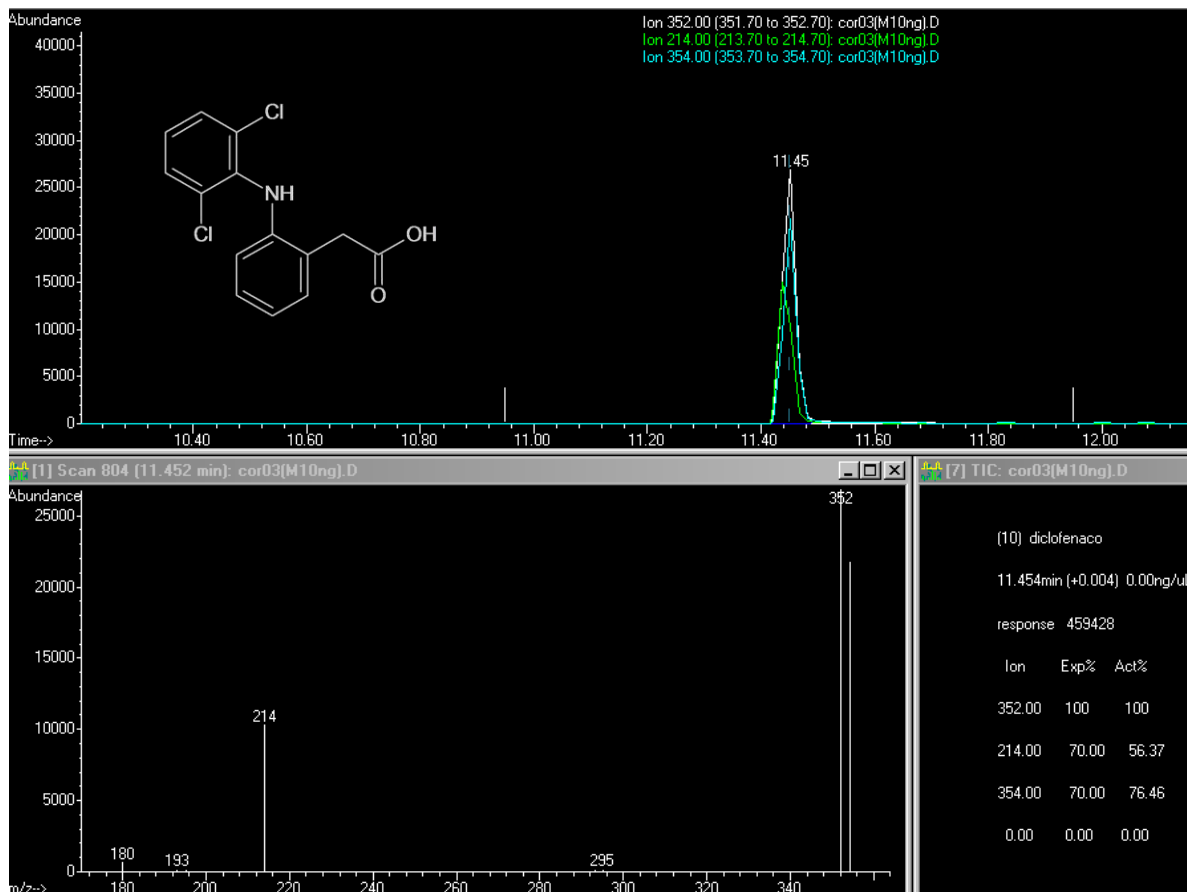


Figura 29. Cromatograma y espectro de masas del compuesto diclofenaco.

En la parte superior se encuentra el cromatograma donde se muestra la abundancia relativa del analito en función del tiempo de retención del mismo y en la inferior se encuentra el espectro de masas que indica la abundancia de los iones característicos del mismo analito en función de la relación masa/carga de cada uno de ellos.

6.1.5 Gemfibrozil

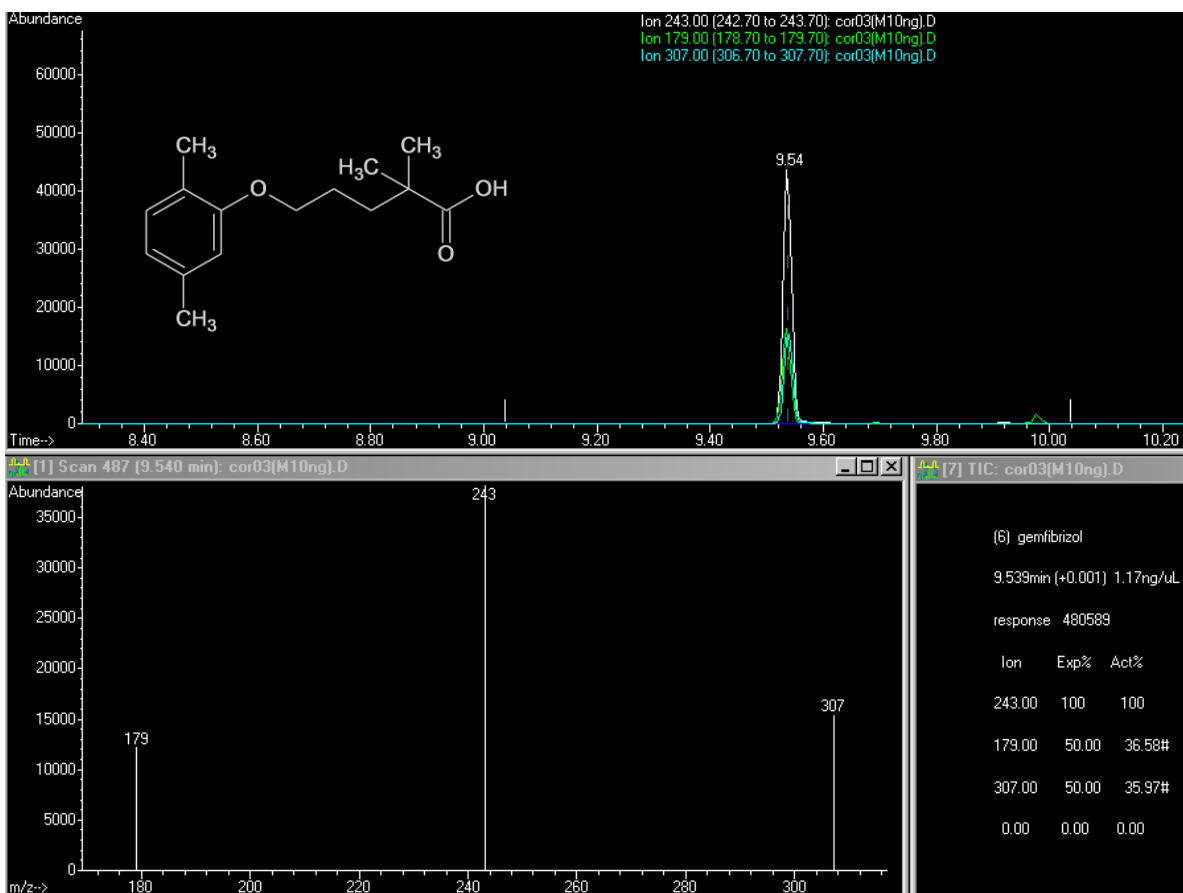


Figura 30. Cromatograma y espectro de masas del compuesto gemfibrozil.

En la parte superior se encuentra el cromatograma donde se muestra la abundancia relativa del analito en función del tiempo de retención del mismo y en la inferior se encuentra el espectro de masas que indica la abundancia de los iones característicos del mismo analito en función de la relación masa/carga de cada uno de ellos.

6.1.6 Ibuprofeno

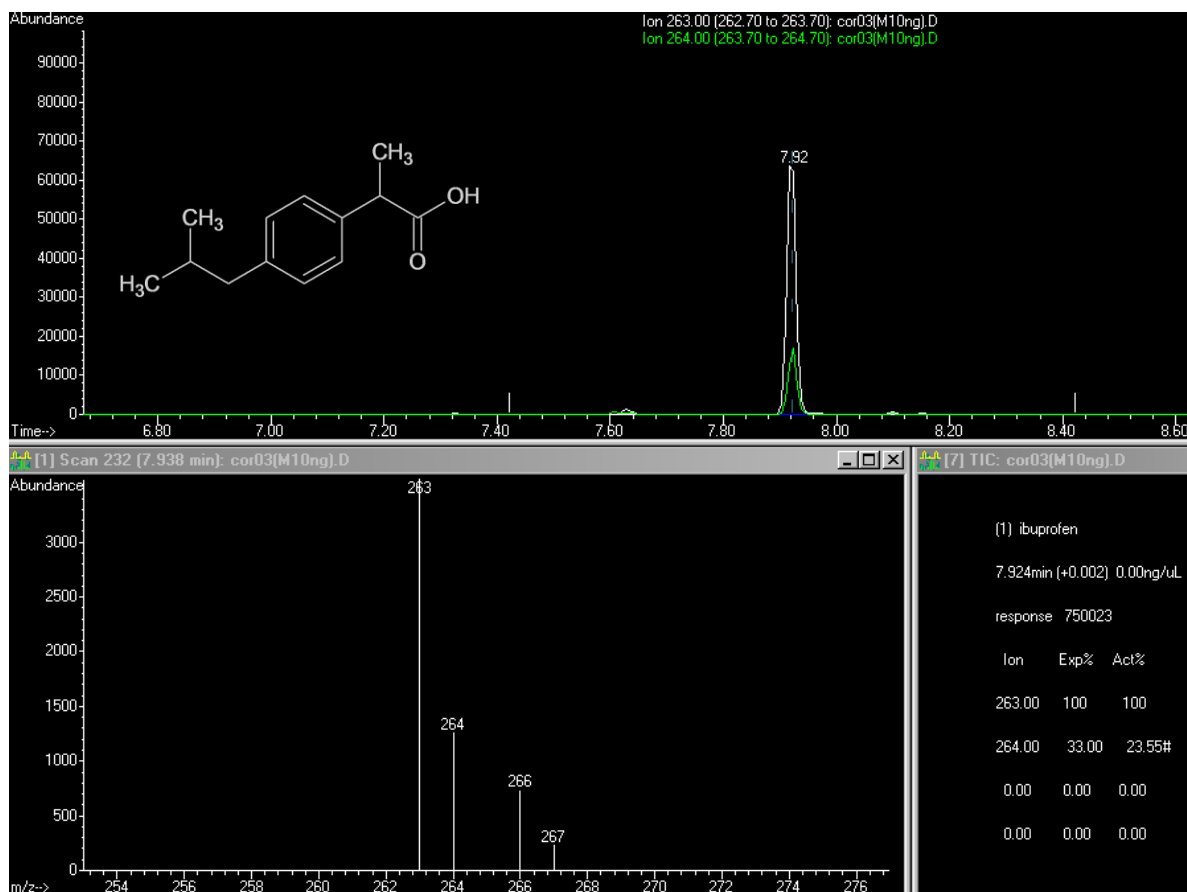


Figura 31. Cromatograma y espectro de masas del compuesto ibuprofeno.

En la parte superior se encuentra el cromatograma donde se muestra la abundancia relativa del analito en función del tiempo de retención del mismo y en la inferior se encuentra el espectro de masas que indica la abundancia de los iones característicos del mismo analito en función de la relación masa/carga de cada uno de ellos.

6.1.7 Ketoprofeno

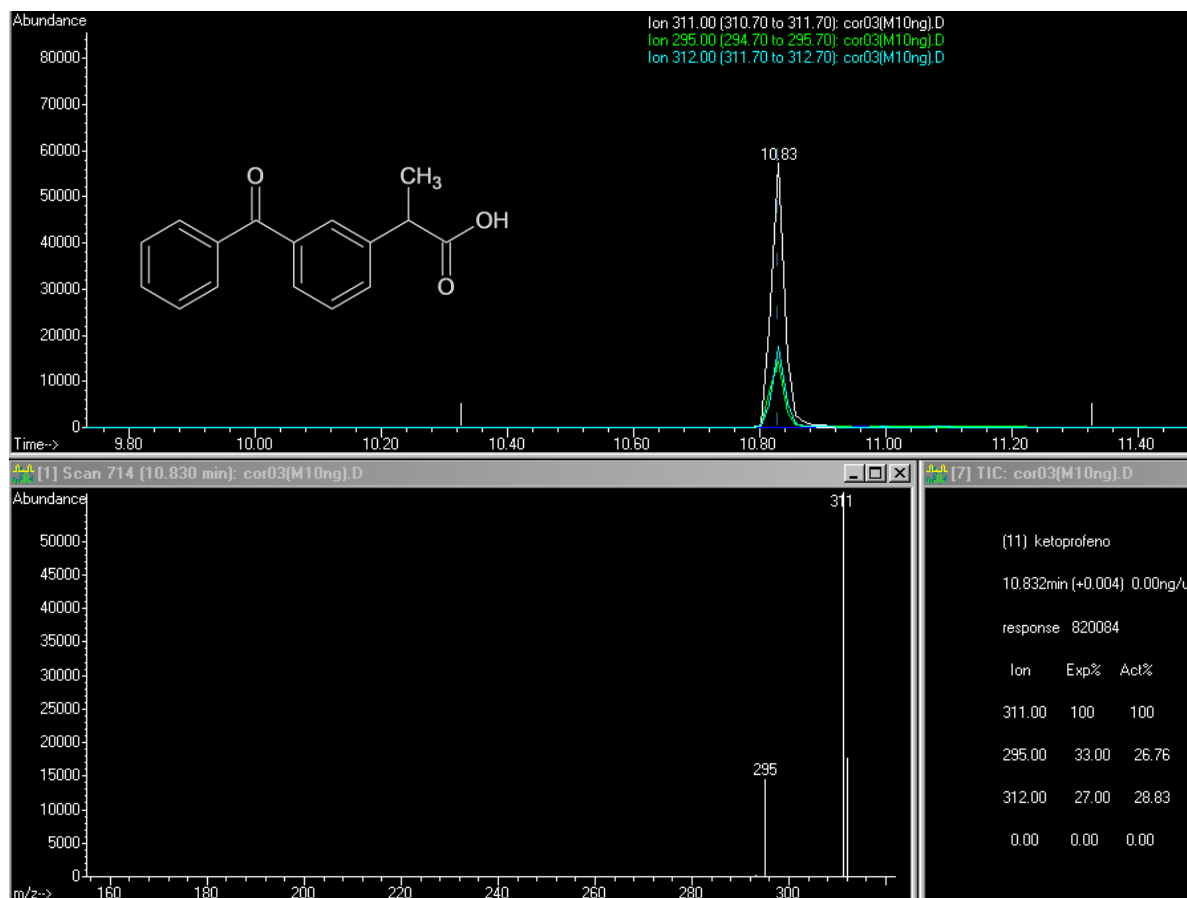


Figura 32. Cromatograma y espectro de masas del compuesto ketoprofeno

En la parte superior se encuentra el cromatograma donde se muestra la abundancia relativa del analito en función del tiempo de retención del mismo y en la inferior se encuentra el espectro de masas que indica la abundancia de los iones característicos del mismo analito en función de la relación masa/carga de cada uno de ellos.

6.1.8 Naproxeno

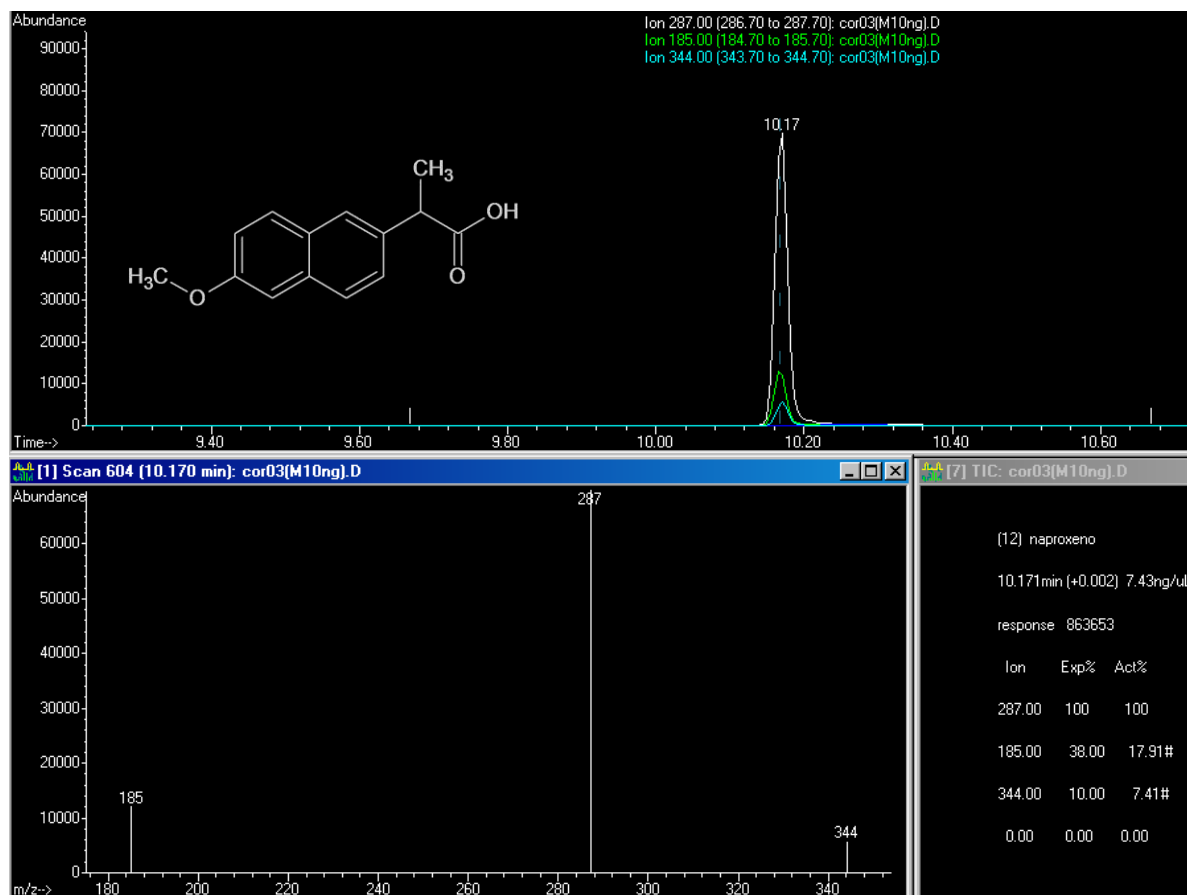


Figura 33. Cromatograma y espectro de masas del compuesto naproxeno

En la parte superior se encuentra el cromatograma donde se muestra la abundancia relativa del analito en función del tiempo de retención del mismo y en la inferior se encuentra el espectro de masas que indica la abundancia de los iones característicos del mismo analito en función de la relación masa/carga de cada uno de ellos.

6.2 Cromatogramas y espectros de masas de los estándares de recuperación y del estándar interno.

6.2.1 Estándar interno: Ibuprofeno d₃

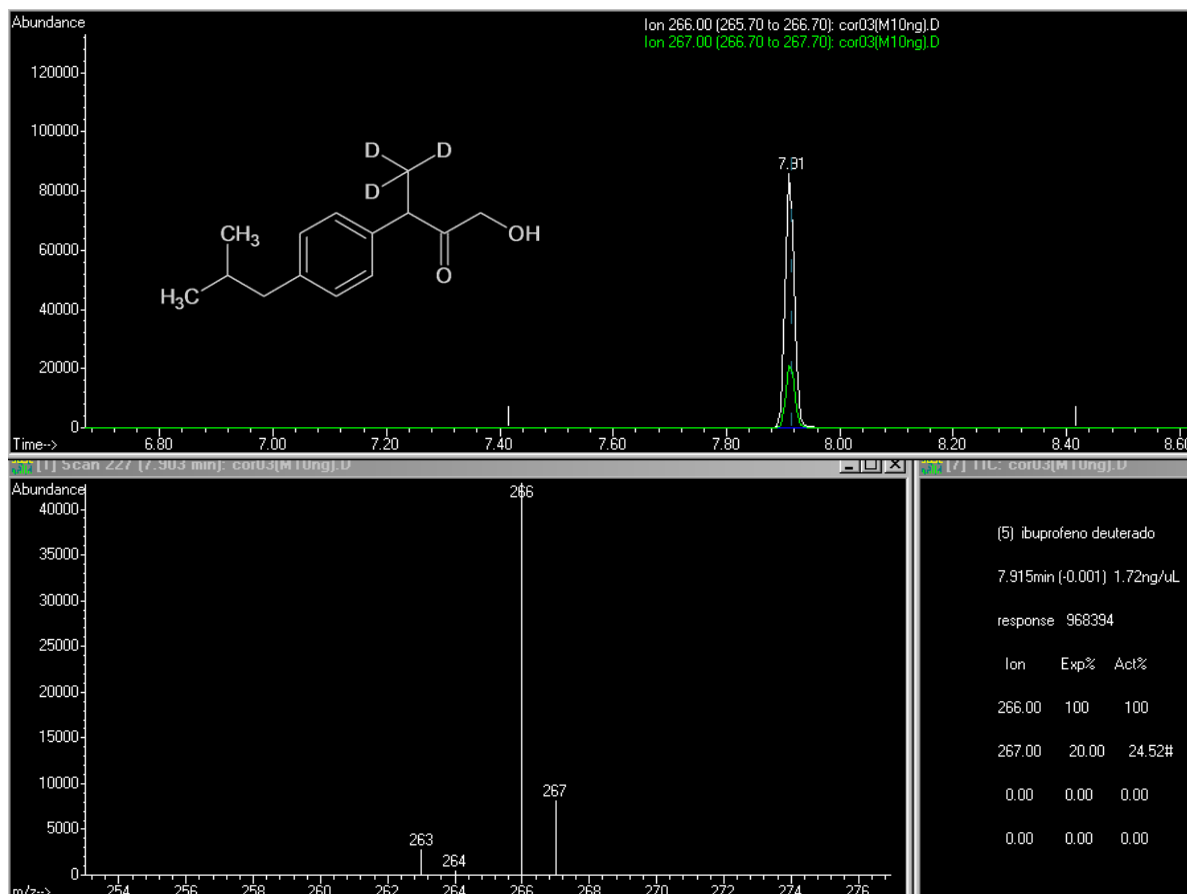


Figura 34. Cromatograma y espectro de masas del estándar interno: ibuprofeno d₃

En la parte superior se encuentra el cromatograma donde se muestra la abundancia relativa del analito en función del tiempo de retención del mismo y en la inferior se encuentra el espectro de masas que indica la abundancia de los iones característicos del mismo analito en función de la relación masa/carga de cada uno de ellos.

6.2.2 Estándar de recuperación 1: 3,4-D

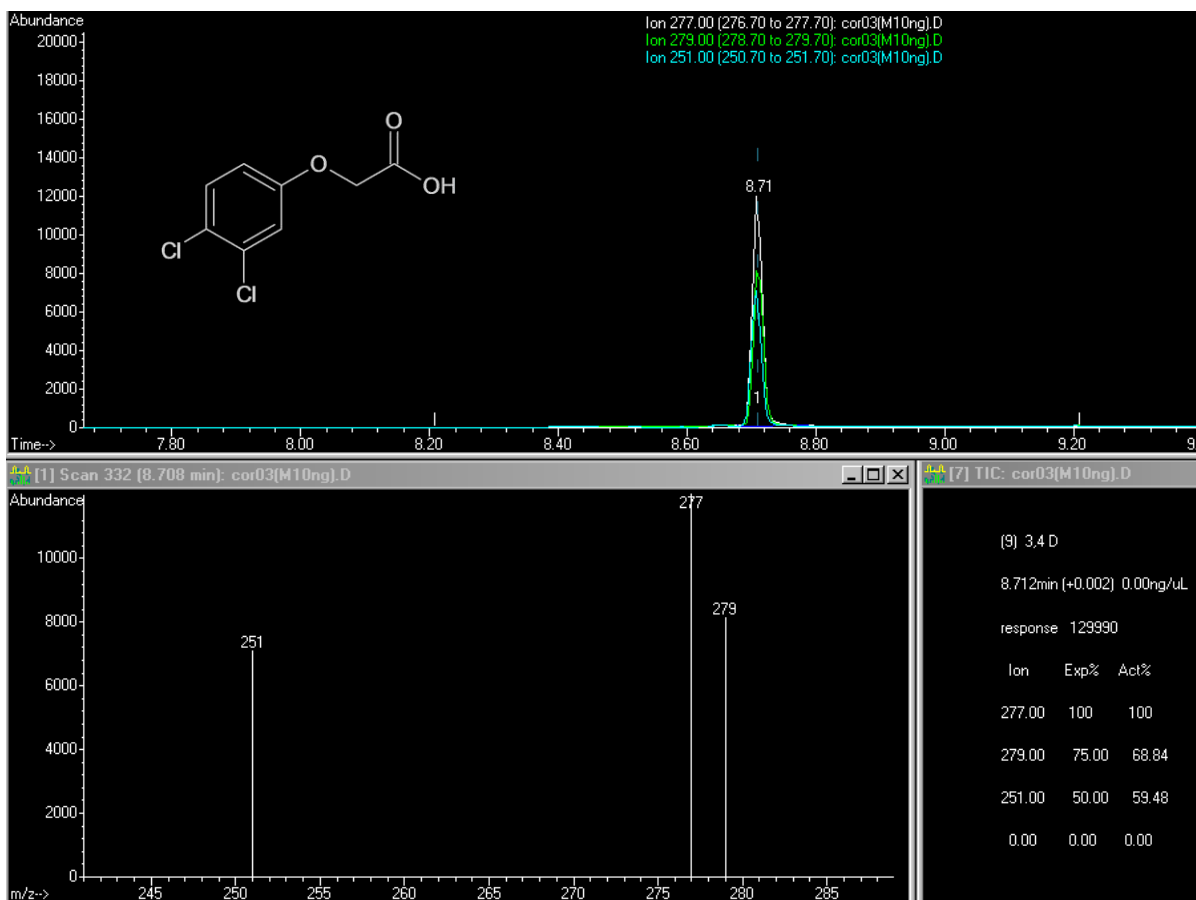


Figura 35. Cromatograma y espectro de masas del estándar de recuperación: 3,4-D.

En la parte superior se encuentra el cromatograma donde se muestra la abundancia relativa del analito en función del tiempo de retención del mismo y en la inferior se encuentra el espectro de masas que indica la abundancia de los iones característicos del mismo analito en función de la relación masa/carga de cada uno de ellos.

6.2.3 Estándar de recuperación 2: 10,11-dihidrocarbamazepina

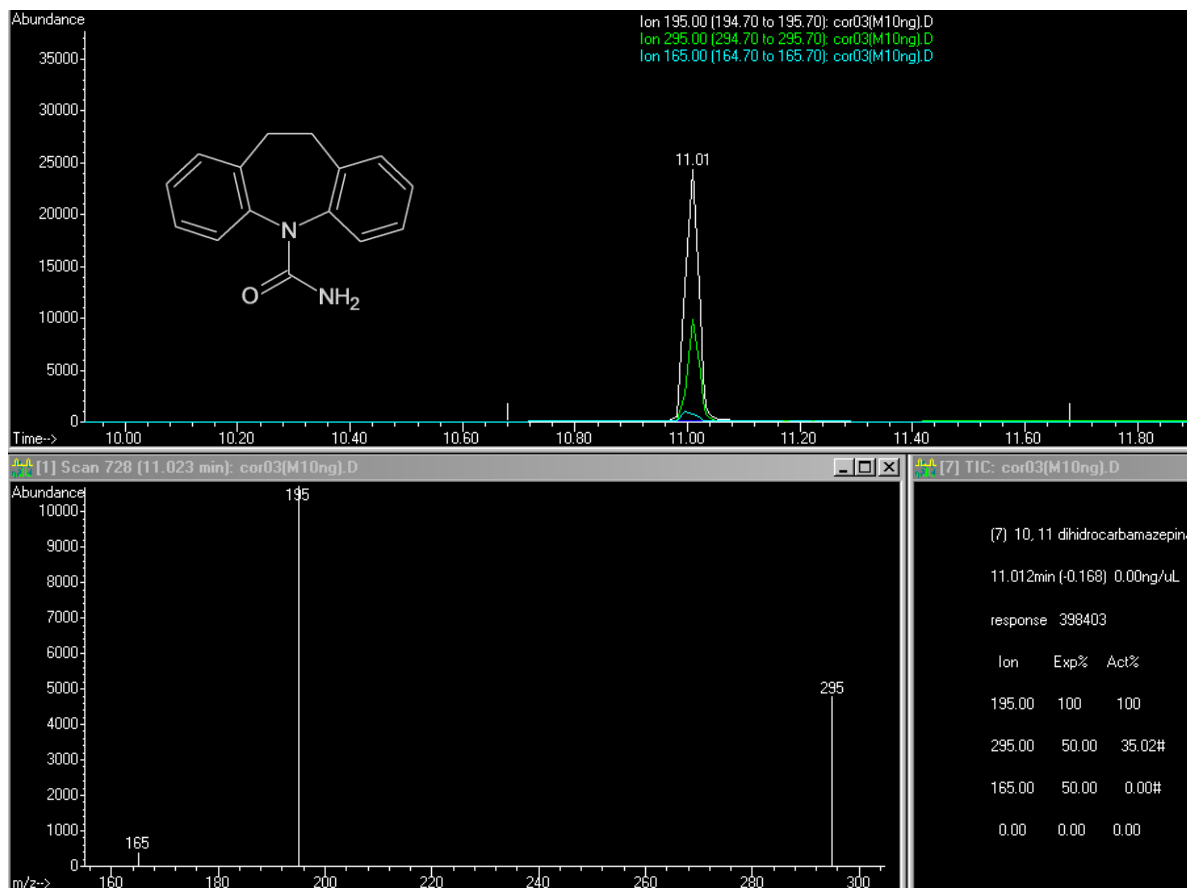


Figura 36. Cromatograma y espectro de masas del estándar de recuperación: 10,11-dihidrocarbamazepina.

En la parte superior se encuentra el cromatograma donde se muestra la abundancia relativa del analito en función del tiempo de retención del mismo y en la inferior se encuentra el espectro de masas que indica la abundancia de los iones característicos del mismo analito en función de la relación masa/carga de cada uno de ellos.

6.3 Concentraciones de los fármacos y metabolitos cuantificados por el método del estándar interno.

Se realizaron 2 muestreos para agua potable, agua de los canales y suelo. El primer muestreo se realizó el 11 de marzo de 2015 y el segundo el 9 de junio de 2015. Para el sedimento, sólo se realizó un muestreo el 8 de mayo de 2015.

6.3.1 Agua potable

A continuación se muestran en tablas las concentraciones de los analitos detectadas en las muestras analizadas del agua potable del sur de la Ciudad de México.

6.3.1.1 Primer muestreo

Tabla 7. Concentraciones promedio de los fármacos y metabolitos analizados en la muestras de agua potable del sur de la Ciudad de México del primer muestreo.

Analito	LOD (ng/L)	Concentración (ng/L)		
		Milpa Alta	Xochimilco	Facultad de Química
Ácido clofíbrico	0.5	< LOD	< LOD	< LOD
Ácido salicílico	0.25	< LOD	< LOD	< LOD
Carbamazepina	3.0	< LOD	< LOD	< LOD
Diclofenaco	1.0	< LOD	< LOD	< LOD
Gemfibrozil	0.5	< LOD	< LOD	< LOD
Ibuprofeno	0.25	< LOD	< LOD	< LOD
Ketoprofeno	0.25	< LOD	< LOD	< LOD
Naproxeno	0.25	< LOD	< LOD	< LOD

LOD (límite de detección) (Félix-Cañedo *et al.*, 2013)

6.3.1.2 Segundo muestreo

Tabla 8. Concentraciones promedio de los fármacos y metabolitos analizados en la muestras de agua potable del sur de la Ciudad de México del segundo muestreo.

Analito	LOD (ng/L)	Concentración (ng/L)		
		Milpa Alta	Xochimilco	Facultad de Química
Ibuprofeno	0.5	< LOD	< LOD	< LOD
Ácido clofíbrico	0.25	< LOD	< LOD	< LOD
Ácido salicílico	3.0	< LOD	< LOD	< LOD
Gemfibrozil	1.0	< LOD	< LOD	< LOD
Carbamazepina	0.5	< LOD	< LOD	< LOD
Diclofenaco	0.25	< LOD	< LOD	< LOD
Ketoprofeno	0.25	< LOD	< LOD	< LOD
Naproxeno	0.25	< LOD	< LOD	< LOD

LOD (límite de detección) (Félix-Cañedo *et al.*, 2013)

6.3.2 Agua de los canales

A continuación se muestran en tablas las concentraciones de los analitos detectadas en las muestras analizadas del agua de los canales de Xochimilco.

6.3.2.1 Primer muestreo

Tabla 9. Concentraciones promedio de los fármacos y metabolitos analizados en los 3 puntos de muestreo del agua de los canales de Xochimilco del primer muestreo.

Analito	LOD (ng/L)	Concentración (ng/L)		
		Zona agrícola	Zona urbana	Zona turística
Ácido clofíbrico	100	1495.9	402.2	5856.4
Ácido salicílico	5	841.0	339.9	943.5
Carbamazepina	10	40.8	20.0	29.9
Diclofenaco	50	2161.5	586.5	419.5
Gemfibrozil	50	< LOD	500.1	707.9
Ibuprofeno	50	< LOD	< LOD	< LOD
Ketoprofeno	50	4179.1	619.3	466.0
Naproxeno	50	< LOD	< LOD	< LOD

LOD (límite de detección) (Gibson *et al.*, 2007)

6.3.2.2 Segundo muestreo

Tabla 10. Concentraciones promedio de los fármacos y metabolitos analizados en los 3 puntos de muestreo del agua de los canales de Xochimilco del segundo muestreo.

Analito	LOD (ng/L)	Concentración (ng/L)		
		Zona agrícola	Zona urbana	Zona turística
Ácido clofíbrico	100	< LOD	< LOD	2737.8
Ácido salicílico	5	< LOD	< LOD	< LOD
Carbamazepina	10	678.3	78.3	54.5
Diclofenaco	50	< LOD	< LOD	< LOD
Gemfibrozil	50	< LOD	< LOD	< LOD
Ibuprofeno	50	4943.6	2803.2	2179.5
Ketoprofeno	50	< LOD	< LOD	< LOD
Naproxeno	50	< LOD	< LOD	< LOD

LOD (límite de detección) (Gibson *et al.*, 2007)

6.3.3 Suelo

Tabla 11. Concentraciones promedio de los fármacos y metabolitos analizados en las muestras de suelo de una chinampa de Xochimilco.

Analito	LOD (ng/g)	Concentración (ng/g)	
		Primer muestreo	Segundo muestreo
Ácido clofíbrico	2.0	118.6	203.2
Ácido salicílico	3.0	249.1	< LOD
Carbamazepina	0.5	23.6	17.2
Diclofenaco	1.0	< LOD	< LOD
Gemfibrozil	2.0	37.2	< LOD
Ibuprofeno	0.1	144.0	407.9
Ketoprofeno	1.0	< LOD	182.3
Naproxeno	0.2	< LOD	113.4

LOD (límite de detección) (Durán-Alvarez *et al.*, 2009)

6.3.4 Sedimento

Tabla 12. Concentraciones promedio de los fármacos y metabolitos analizados en las muestras de sedimento de la zona agrícola de los canales de Xochimilco.

Analito	LOD (ng/g)	Concentración (ng/g)
Ácido clofíbrico	2.0	3288.7
Ácido salicílico	3.0	1786.1
Carbamazepina	0.5	311.3
Diclofenaco	1.0	< LOD
Gemfibrozil	2.0	1826.2
Ibuprofeno	0.1	578.4
Ketoprofeno	1.0	515.8
Naproxeno	0.2	< LOD

LOD (límite de detección) (Durán-Alvarez *et al.*, 2009)

CAPÍTULO 7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos para la determinación de los fármacos y metabolitos considerados como contaminantes emergentes, en las diferentes matrices ambientales analizadas en este proyecto de tesis, muestran que hay presencia de algunos de estos contaminantes; excepto en las muestras de agua potable de los tres puntos de muestreo, en las que las concentraciones de los fármacos y metabolitos fueron menores al límite de detección del método analítico validado por el grupo de Tratamiento y Reúso del Instituto de Ingeniería, UNAM.

Carmona *et al.*, 2014 y Mompelat *et al.*, 2009 han reportado la presencia de este tipo de contaminantes emergentes en agua potable debido a que se puede contaminar al entrar en contacto con agua residual. Si no se tiene un tratamiento adecuado de potabilización, estos contaminantes pueden persistir cuando el agua entra en la red de distribución.

Las otras matrices ambientales, provenían de los canales y chinampas de Xochimilco (Patrimonio Cultural de la Humanidad), que de acuerdo a lo reportado por el “Censo de descargas de aguas negras y grises en los canales de Xochimilco”, que realizaron la Secretaría de Ciencia, Tecnología e Innovación (Seciti) del Distrito Federal y el Instituto de Ingeniería, UNAM de 2015, hay más de 2 mil descargas de agua residual que contaminan los canales y chinampas de Xochimilco que provienen de zonas habitacionales de la demarcación y de la planta de tratamiento de agua residual de Cerro de la Estrella.

La importancia de los muestreos de las diferentes matrices ambientales de Xochimilco, radicó en que al ser susceptibles a tener contaminantes emergentes, tales como fármacos y sus metabolitos, puede causar efectos tóxicos en la flora, fauna y en las personas que consumen los vegetales y hortalizas, tales como maíz (*Zea mays*), romeros (*Rosmarinus officinalis*), flor de calabaza (*Cucurbita pepo*), quelites (*Amaranthus hybridus*), verdolagas (*Portulaca oleracea*), coliflores (*Brassica oleracea*); además de los peces como la carpa común (*Cyprinus carpio*), la tilapia roja (*Oreochromis mossambicus*), la tilapia del Nilo (*Oreochromis niloticus*), carpa

herbívora (*Ctenopharyngodon idella*) y carpa barrigona (*Cyprinus carpio rubrofuscus*) que son producidos en las chinampas y en los canales de Xochimilco, respectivamente.

El interés de realizar dos muestreos, uno en la temporada de estiaje (11 de marzo de 2015) y otro en la de lluvia (9 de junio de 2015) fue para evaluar la variabilidad estival (CONAGUA, 2015).

Una de las características de los contaminantes emergentes, es que sus altas tasas de transformación/remoción se compensan con su entrada continua al ambiente (Barceló, 2003).

En el primer muestreo del agua de los canales (tabla 9) se observa que en la mayoría de los casos, las concentraciones de los compuestos son mayores a las del segundo muestreo (tabla 10). Esto es lo que se esperaba, debido a que por la temporada de lluvia se presenta el fenómeno de dilución.

A continuación se analizan las máximas concentraciones determinadas en este proyecto de tesis de los fármacos y metabolitos en las diferentes matrices ambientales de los canales de Xochimilco: agua, suelo y sedimento. Así como, sus efectos ecotoxicológicos potenciales en la salud de la biota que se encuentra en los sitios de muestreo.

El ácido clofíbrico es uno de los metabolitos de fármacos más ampliamente y rutinariamente detectado en la mayoría de los sistemas acuáticos donde se monitorean fármacos, tales como efluentes de plantas de tratamiento de agua residual, ríos, lagos, agua subterránea y agua potable. (Sable *et al.*, 2015). En el caso de agua residual, la máxima concentración reportada para este analito por Pedrouzo *et al.*, 2007 es de 2020 ng/L siendo inferior a la determinada en este estudio que fue de 5856 ng/L.

La presencia de una mayor concentración de ácido clofíbrico en el agua de los canales de Xochimilco se puede explicar por un mayor consumo del fármaco clofibrato que es un regulador de lípidos. La hipertrigliceridemia es una de las dislipidemias más frecuentes en la población mexicana urbana entre 20 y 69 años

de edad que presentan concentraciones bajas de colesterol HDL (Rasso, 2014). Además, la presencia de este metabolito en el agua de los canales también se puede deber a una mala disposición del clofibrato, pues éste no tiene otro origen diferente al antropogénico.

La presencia de ácido clofíbrico puede causar daño en los peces que se encuentran en los canales de Xochimilco, pues de acuerdo a Coimbra *et al.*, 2015 en peces éste afecta la espermatogénesis, el crecimiento y la expresión de genes de proteínas de unión a grasas; y, en peces cebra redujo significativamente el crecimiento, disminuyó el contenido de triglicéridos del músculo, influyó en el desarrollo de las gónadas masculinas, disminuyó la fecundidad y los embriones de los peces expuestos presentaron anomalías.

El ácido clofíbrico debido a su carácter polar, no se adsorbe significativamente en el suelo y puede propagarse fácilmente en aguas superficiales y subterráneas (Sable *et al.*, 2015). No se ha reportado la presencia de este metabolito en suelo, pero en este estudio para esta matriz se determinó una concentración de 203.2 ng/g. En las muestras de sedimento la concentración determinada para este analito fue de 3288.7 ng/g que es mayor a 10 ng/g que es la concentración que reporta Carmona *et al.*, 2014 en el sedimento en España. A pesar de que no hay estudios que demuestren la ecotoxicidad de este metabolito en otras especies diferentes a las acuáticas, es importante considerar que su presencia, persistencia y concentración podrían alterar a la demás biota presente.

El ácido salicílico es uno de los metabolitos reportados frecuentemente en matrices ambientales; en este proyecto, se detectó en 3 de ellas. En el agua del canal la máxima concentración corresponde a 943.5 ng/L que es menor a las reportadas en México por Gibson *et al.*, 2007, de 29 060 ng/L y en Grecia por Kosma *et al.*, 2014 de 89 133.5 ng/L.

No se ha reportado la presencia del ácido salicílico en el suelo, pero en este estudio la concentración máxima determinada en esta matriz fue 249.1 ng/g; y en el caso del sedimento Carmona *et al.*, 2014 reporta una concentración de 318 ng/g que es menor a la que se determinó de 1786.1 ng/g.

El ácido salicílico es un caso particular, pues es difícil determinar si éste es metabolito del medicamento ácido acetil salicílico, debido a que Gorodetsky, 2014, reporta que el ácido salicílico es sintetizado por algunas especies del género *salix*, mejor conocidos como sauces; en Xochimilco existe una gran cantidad de este género de árboles que pueden contribuir al ácido salicílico encontrado en el agua del canal, en el suelo así como en el sedimento analizados.

Se ha reportado que el ácido salicílico tuvo un efecto letal en embriones de pez cebra (Henschel *et al.*, 1997) y en *Daphnia magna* disminuyó la reproducción de esta especie (Wang *et al.*, 1989) por lo que podría causar efectos negativos en los peces del canal.

La carbamazepina es detectada con mayor frecuencia y en concentraciones más altas que otros principios activos en sistemas de tratamiento de aguas residuales y aguas superficiales debido a que es resistente a la depuración (Cunningham, 2010). Kim *et al.*, 2007 reportó una concentración de carbamazepina de 729 ng/L en agua residual en Corea; mayor a la máxima concentración determinada en este proyecto de tesis en el agua de los canales de Xochimilco que fue de 679.3 ng/L.

En la literatura no se han determinado concentraciones de carbamazepina en sedimento, pero en este estudio se determinó una concentración de 311.3 ng/g y para suelo fue de carbamazepina fue de 23.6 ng/g que es mayor a la reportada en México por Gibson *et al.*, 2010 de 7.5 ng/g. La presencia de este fármaco en el suelo de la chinampa puede estar relacionado con la frecuencia de riego con agua de los canales.

En la carpa común (*Cyprinus carpio*) presente en el agua de los canales de Xochimilco, se ha reportado que la carbamazepina induce alteraciones en las actividades de las enzimas GOT (glutamato-oxalacetato transaminasa), GPT (transaminasa glutámico-pirúvica) y LDH (lactato deshidrogenasa) en branquias, hígado y músculo de este pez; estas enzimas se utilizan para monitorear los niveles tóxicos de los fármacos en los organismos acuáticos (Malarvizhi *et al.*, 2012).

Lo, 2014 reportó que la carbamazepina provoca malformaciones en los ojos de las crías de ratas, y en ratas expuestas a este fármaco les provocó tumores hepatocelulares; de manera que, la presencia de este fármaco en el suelo puede afectar a las ratas e incluso a otros animales que puedan estar en contacto con el suelo de las chinampas.

El diclofenaco se ha detectado en los efluentes de plantas de tratamiento de agua residual municipal (Cheng *et al.*, 2015). En este estudio, sólo se determinó diclofenaco en agua de los canales de Xochimilco.

Martínez *et al.*, 2007 reportó una concentración de 5922 ng/L de diclofenaco en agua residual en España; mientras que, en este proyecto la concentración máxima determinada fue de 2161.5 ng/L.

En la trucha arco iris se han observado alteraciones citológicas en el hígado, riñón y branquias a concentraciones de 1000 ng/L de diclofenaco (Saravanan *et al.*, 2011). Diniz *et al.*, 2015 reporta que la exposición a diclofenaco en pez cebra causa estrés oxidativo. Corcoran *et al.*, 2010 reporta que el diclofenaco impide la síntesis de prostaglandinas en la trucha marrón además de que provoca daño en branquias, hígado y riñón de la misma. En la carpa común inhibe el CYP2M (Corcoran *et al.*, 2010). Esto indica que el diclofenaco podría inducir efectos adversos sobre la vida acuática que está presente en los canales de Xochimilco y también causar daños sobre la salud de las personas que consumen los pescados procedentes de esta región.

Para el gemfibrozil, la máxima concentración determinada en agua de los canales de Xochimilco fue de 707.9 ng/L que es inferior a la reportada por Martínez *et al.*, 2007 de 28 571 ng/L. En el caso de suelo, no hay reportes de este analito en esta matriz ambiental; sin embargo, en este estudio se encontró una concentración de 37.2 ng/g; para el sedimento la máxima concentración hallada en este estudio fue de 1 826. 2 ng/g, superior a la reportada en España por Carmona *et al.*, 2014 de 6 ng/g.

El gemfibrozil es importante ya que se ha demostrado que es un disruptor endócrino potencial en especies acuáticas, además de que, es capaz de bioconcentrarse en carpas doradas machos reduciendo los niveles plasmáticos de testosterona (Schmidt *et al.*, 2011). En mejillones afecta a un biomarcador para la reproducción de esta especie. Khalaj *et al.*, 2013 reportó que en humanos con lesión de médula espinal puede exacerbar el daño en tejidos.

La concentración detectada de ibuprofeno en el caso de agua del canal fue de 4943.6 ng/L, menor a las reportadas en España por Martínez *et al.*, 2007, de 10 639 ng/L y en México por Gibson *et al.*, 2007, de 5090 ng/L.

Para suelo, la máxima concentración de ibuprofeno reportada en China por Chen *et al.*, 2011 fue de 5.03 ng/g, menor a la de este estudio de 407.9 ng/g. En el caso del sedimento, Carmona *et al.*, 2014, reporta 30 ng/g, menor a 578.4 ng/g determinada en esta tesis.

El ibuprofeno causa daño hepático en humanos (YongFang *et al.*, 2015, Manov *et al.*, 2015); disminuye la proliferación celular embrionaria en humanos (Ferrando-Climent *et al.*, 2012); ejerce efectos nocivos e irreversibles en embriones de rana. (YongFang *et al.*, 2015) y la exposición a este fármaco en presencia de otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) causa mayor mortalidad en *Daphnia magna* (Sung *et al.*, 2014). Además, YongFang *et al.*, 2015 reporta que la ecotoxicidad del ibuprofeno aumenta cuando se mezcla con otros AINEs.

Pedrouzo *et al.*, 2007 reporta en España una concentración de ketoprofeno de 5990 ng/L en agua residual, la concentración máxima determinada para esta matriz fue de 4179.1 ng/L.

Para las matrices ambientales de suelo y sedimento no hay concentraciones de ketoprofeno reportadas en la bibliografía. Sin embargo, en el suelo se determinaron concentraciones de este fármaco de 182.3 ng/g y en sedimento 515.8 ng/g.

Se ha reportado que la exposición subcrónica a ketoprofeno, causa un efecto negativo en el crecimiento y desarrollo de los embriones de la carpa común

(Prášková *et al.*, 2013). En pez cebra, se le asocia con estrés oxidativo (Diniz *et al.*, 2015). Además, inhibe el CYP2M en la carpa común (Corcoran *et al.*, 2010). En buitres posee toxicidad que va desde gota visceral y daño renal, hasta la muerte de éstos (Naidoo *et al.*, 2010). Esto indica que este fármaco, podría inducir efectos adversos sobre la fauna presente en los canales y suelo de las chinampas de Xochimilco; además, puede causar daños sobre la salud de las personas que consumen los pescados procedentes de esta región.

Algunos de los fármacos y metabolitos son ácidos y tienen un pKa que va desde 4.9 a 4.1, mientras que el ácido clofíbrico y el gemfibrozil son iones a pH neutro, y tienen una ligera tendencia de adsorción a los lodos; (la adsorción depende tanto de interacciones hidrofóbicas como de las interacciones electrostáticas de los fármacos con las partículas y los microorganismos. Pero la adsorción aumenta con un pH más bajo. A pH neutro, los fármacos están cargados negativamente, por tanto, tienen más tendencia a disolverse en la fase líquida; es decir, en el agua. Por esta razón, los niveles de fármacos en los lodos y en los sedimentos son relativamente bajos (Fent *et al.*, 2006).

La zona agrícola es la que presentó las concentraciones más altas de los fármacos y metabolitos debido a que los canales de Xochimilco están conectados y ahí convergen diferentes descargas de agua residual o bien mediante diques que propician la contaminación del agua en esta zona.

Las concentraciones de los fármacos y metabolitos son más grandes en sedimento que en suelo debido a que los fármacos y metabolitos lipofílicos tienen una fuerte tendencia a adsorberse en sedimentos y pueden ser una fuente de contaminación cuando éstos se aplican en la agricultura (Albero *et al.*, 2015). Se debe considerar lo anterior, porque en las chinampas de Xochimilco el sedimento del canal se extrae y se utiliza para la horticultura y floricultura.

Los resultados obtenidos muestran que existe un riesgo potencial para las especies acuáticas ya que se han demostrado múltiples efectos en estos organismos. De acuerdo con Ruhí *et al.*, 2015, Vandermeersh *et al.*, 2015 y Wang *et al.*, 2011 cuando estos contaminantes se encuentran en ecosistemas acuáticos se

presenta un fenómeno llamado bioacumulación que consiste en la absorción y retención de un compuesto por un organismo respecto al medio ambiente en el que vive ya sea por fuentes bióticas o abióticas.

La bioacumulación se lleva a cabo por 2 vías:

La primera es por el contacto directo de los contaminantes disueltos en agua hacia los organismos acuáticos, esto puede darse ya que los compuestos hidrofóbicos (especialmente aquellos que no son completamente metabolizados y que poseen altos valores de log kow) tienen mayor afinidad por los tejidos de organismos vivos, pudiendo así, transportarse desde el medio abiótico hacia fuentes bióticas (tales como plantas o especies acuáticas) a esto se le llama bioconcentración.

La segunda vía se da por medio de la alimentación dependiendo de la cadena alimenticia que sigan los organismos que componen dicho ecosistema acuático.

En conjunto la bioacumulación y la bioconcentración llevan a un tercer fenómeno que se conoce como biomagnificación y consiste en un aumento de concentración del contaminante a medida que pasa de un ser vivo a otro en la cadena alimenticia, exhibiendo concentraciones sucesivamente mayores al ascender el nivel trófico; es decir, que la concentración del contaminante es mayor en un organismo consumidor que la concentración del mismo contaminante en un organismo consumido.

Considerando que algunas personas se alimentan de las especies acuáticas así como de los vegetales y hortalizas que se cultivan en las chinampas, por el fenómeno de biomagnificación estas personas son potencialmente susceptibles al igual que la garza blanca (*Egretta thula*) y el pelicano común (*Pelecanus onocrotalus*) que se alimentan de peces de los canales de Xochimilco.

CAPÍTULO 8. CONCLUSIONES

- Las concentraciones de los fármacos y metabolitos en agua potable fueron menores al límite de detección del método analítico utilizado, lo que sugiere que no hay evidencia de contaminación de esta matriz ambiental con agua residual.
- El agua del bebedero de la Facultad de Química no está contaminada con fármacos y metabolitos.
- El agua potable del punto de muestreo de Milpa Alta y de Xochimilco, ambas provenientes de pozos (agua subterránea), no están contaminadas con fármacos y metabolitos.
- El agua potable de los tres puntos de muestreo es segura para los usuarios respecto a los contaminantes determinados en esta tesis.
- En el agua de los canales se detectaron fármacos y metabolitos por las descargas de agua residual.
- Las concentraciones de los analitos en el agua del canal son mayores en temporada de estiaje que en la de lluvia.
- Se determinaron fármacos y metabolitos en el suelo de las chinampas porque es regado con agua de los canales.
- Se determinaron fármacos y metabolitos en el sedimento porque está en contacto directo con el agua de los canales.
- El agua de los canales de Xochimilco es la fuente de contaminación del suelo y sedimento de los fármacos y metabolitos estudiados en este proyecto de tesis.
- Este estudio demuestra que Xochimilco (Patrimonio Cultural de la Humanidad) presenta una cantidad de riesgos ecotoxicológicos que deberían considerarse como antecedente para la creación de un plan integral de saneamiento de los canales y chinampas con la finalidad de preservar la riqueza ecológica y cultural de la zona lacustre del Valle de México.

CAPÍTULO 9. REFERENCIAS

Albero B., Sánchez-Brunete C., García-Valcárcel A. I., Pérez R. A., Tadeo J. L. (2015) Ultrasound-assisted extraction of emerging contaminants from environmental samples, *Trends in analytical chemistry*, 71, pp. 110-118.

Alves, M. G.; Neuhaus-Oliveira, A.; Moreira, P. I.; Socorro, S.; Oliveira P. F. (2013) *Exposure to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid alter glucose metabolism in immature rat Sertoli cells*, *Reproductive Toxicology*, 38, pp. 81-88.

Aresta A., Carbonara T., Palmisano F., Zambonin C. G. (2006). *Profiling urinary metabolites of naproxen by liquid chromatography–electrospray mass spectrometry*, *Journal of Pharmaceutical and biomedical analysis*, 41, pp. 1312-1316.

Atchison Chessley R., West A. Brian, Balakumaran Arun, Hargus Sally J., Pohl Lance R., Daiker Davis H., Aronson Judith F., Hoffmann Walter E., Shipp Bryan K., Treinen–Moslen Mary (2000). *Drug Enterocyte Adducts: Possible Causal Factor for Diclofenac Enteropathy in Rats*, *Gastroenterology*, 119, pp. 1537–1547.

Barceló Damià (2003). *Emerging pollutants in water analysis*, *Trends in Analytical Chemistry*, Vol. 22, pp. xiv-xvi.

Barnes K. K., Kolpin W. D., Furlong T. E., Zaugg D. S., Meyer T. M., Barber B. L. (2008) A national reconnaissance of pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants in the United States – I) Groundwater, *Science of the total environment*, 402, pp. 192-200.

Benotti J. M., Brownawell J. B. (2007). *Distributions of pharmaceutical in an urban estuary during both dry- and wet-weather conditions*, *Environmental science & technology*, 41, pp. 5795-5802.

Boyd G.R., Palmeri J. M., Zhang S., Grimm D.A. (2004). *Pharmaceuticals and personal care products (PPCP's) and endocrine disrupting chemicals (EDC's) in*

stormwater canals and Bayou St. John in New Orleans, Louisiana, USA. Science of the total environment, 333, pp. 137-148.

Bu Q., Wang B., Huang J., Deng S., Yu G. (2013) *Pharmaceuticals and personal care products in the aquatic environment in China: A review*, Journal of hazardous materials, 262, pp. 189-211.

Carmona E., Andreu V., Picó Y. (2014) *Occurrence of acidic pharmaceutical and personal care products in Turia River Basin: From waste to drinking water*, Science of the total environment, 484, pp. 53-63.

Censo de descargas de aguas negras y grises en los canales de Xochimilco. Secretaría de Ciencia, Tecnología e Innovación (Seciti) del Distrito Federal y el Instituto de Ingeniería de la UNAM. <http://www.iingen.unam.mx/es-mx/difusion/Lists/EIUNAMEnPrensa/DispForm.aspx?ID=392>

Chadwick K. D., Mangipudy R. S. (2014). *2,4-D (2,4-Dichlorophenoxy Acetic Acid)*, Enciclopedia of toxicology, volume 1, pp. 1129-1131.

Chen Feng, Ying Guang-Guo, Kong Ling-Xiao, Wang Li, Zhao Jian-Liang, Zhou Li-Jun, Zhang Li-Juan (2011). Distribution and accumulation of endocrine-disrupting, chemicals and pharmaceuticals in wastewater irrigated soils in Hebei, China. Environmental Pollution, 159, pp. 1490-1498.

Chen Guangquan, den Braver Michiel W., van Gestel Cornelis A.M., van Straalen Nico M., Roelofs Dick (2015). *Ecotoxicogenomic assessment of diclofenac toxicity in soil*, Environmental Pollution, 199, pp. 253-260.

Cheng Xiuwen, Wang Pu, Liu Huiling (2015). *Visible-light-driven photoelectrocatalytic degradation of diclofenac by N, S-TiO₂/TiO₂ NTs photoelectrode: performance and mechanism study*, Journal of Environmental Chemical Engineering, pp. 1713–1719.

Coimbra Ana M., João Peixoto Maria, Coelho Inês, Lacerda Ricardo, Carvalho António Paulo, Gesto Manuel, Lyssimachou Angeliki, Lima Daniela, Soares Joana, André Ana, Capitão Ana, Castro Luís Filipe C., Santos Miguel M. (2015). *Chronic*

effects of clofibric acid in zebrafish (Danio rerio): A multigenerational study, Aquatic Toxicology, 160, pp. 76–86.

Comeau F., Surette C., Brun G.L., Losier R. (2008). *The occurrence of acidic drugs and caffeine in sewage effluents and receiving waters from three coastal watershed in Atlantic Canada*, Science of the total environment, 396, pp. 132-146.

Corcoran J., Winter M. J., Tyler C. R. (2010). *Pharmaceuticals in the aquatic environment: A critical review of the evidence for health effects in fish*, Critical reviews in toxicology, 40, pp. 287-304.

Crouse B. A., Ghoshdastidar A. J., Tong A. Z. (2012). *The presence of acidic and neutral drugs in treated sewage effluents and receiving waters in the Cornwallis and Annapolis river watersheds and the Mill Cove sewage treatment plant in Nova Scotia, Canada*, Environmental research, 112, 92-99.

Cunningham Virginia L., Perino Christopher, D'Aco Vincent J., Hartmann Andreas, Bechter Rudolf (2010). *Human health risk assessment of carbamazepine in surface waters of North America and Europe*, Regulatory Toxicology and Pharmacology, 56, pp. 343-351.

de Voogt P., Sacher F., Janex-Habibi M., Bruchet A., Puijker L., Mons M. (2008) *Development of an international priority list of pharmaceuticals relevant for the water cycle*, Water Science Technology, 59, pp. 39–46.

Dietrich S., Ploessl F., Bracher F., Laforsch C. (2010). *Single and combined toxicity of pharmaceuticals at environmentally relevant concentrations in Daphnia magna – A multigenerational study*, Chemosphere, 79, pp. 60–66.

Diniz M. S., Salgado R., Pereira V. J., Carvalho G., Oehmen A., Reis M. A. M., Noronha J. P. (2015). *Ecotoxicity of ketoprofen, diclofenac, atenolol and their photolysis byproducts in zebrafish (Danio rerio)*, Science of the total environment, 505, pp. 282-289.

- Durán-Alvarez J. C., Becerril-Bravo E., Silva Castro V., Jiménez B., Gibson R. (2009). *The analysis of a group of acidic pharmaceuticals, carbamazepine, and potential endocrine disrupting compounds in wastewater irrigated soils by gas chromatography–mass spectrometry*, *Talanta*, 78, pp. 1159–1166.
- Felix-Cañedo T. E., Durán-Álvarez J. C., Jiménez Cisneros B. (2013). *The occurrence and distribution of a group of organic micropollutants in México City's water sources*, *Science of the total environment*, 454-455, pp. 109-118.
- Fent Karl, Weston Anna A., Caminada Daniel (2006). *Review: Ecotoxicology of human pharmaceuticals*, *Aquatic Toxicology*, 76, pp. 122–159
- Ferrando-Climent L., Collado N., Buttiglieri G., Gros M., Rodriguez-Roda I., Rodriguez-Mozaz S., Barceló D. (2012). *Comprehensive study of ibuprofen and its metabolites in activated sludge batch experiments and aquatic environment*, *Science of the Total Environment*, 438, pp. 404-413.
- Ferrari B., Paxéus N., Giudice R. L., Pollio A., Garric J. (2003) *Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibric acid, and diclofenac*, *Ecotoxicology and environmental safety*, 55, pp. 359-370.
- Focazio J. M., Kolpin W. D., Barnes K. K., Furlong T. E., Meyer T. M., Zaugg D. S. Barber B. L., Thurman E. M. (2008). *A national reconnaissance for pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants in the United States – II) Untreated drinking water sources*, *Science of the Total Environment*, 402, pp. 201-216.
- Fram S. M., Belitz K. (2011) *Occurrence and concentrations of pharmaceutical compounds in ground water used for public drinking-water supply in California*, *Science of the total environment*, 409, pp. 3409-3417.
- Gagné F., Bérubé E., Fournier M., Blaise C. (2005) *Inflammatory properties of municipal effluents to *Elliptio complanata* mussels — lack of effects from anti-inflammatory drugs*, *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C* 141, pp. 332–337.

Ghauch Antoine, Muthanna Tuqan Al, Kibbi Nadine (2015). *Naproxen abatement by thermally activated persulfate in aqueous systems*, Chemical Engineering Journal, 279, pp. 861–873.

Gibson R., Becerril-Bravo E., Silva-Castro V., Jiménez B. (2007) *Determination of acidic pharmaceuticals compounds in wastewaters and spring waters by selective elution and analysis by gas chromatography-mass spectrometry*, Journal of chromatography A, 1169, pp. 31-39.

Gibson R., Durán-Álvarez J. C., León E. K., 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, pp. 1437–1445.

Gorodetsky R. (2014). *Acetylsalicylic Acid*, Encyclopedia of toxicology, volume 1, pp. 54-55.

Hao C., Lissemore L., Nguyen B., Kleywegt S., Yang P., Solomon K. (2006). *Determination of pharmaceuticals in environmental waters by liquid chromatography/electrospray ionization/tandem mass spectrometry*, Analytical and Bioanalytical Chemistry, 384, pp. 505-513.

Henschel K. P., Wenzel A., Diedrich M., Fliedner A. (1997) *Environmental hazard assessment of pharmaceuticals*, Regulatory toxicology and pharmacology, 25, pp. 220-225.

Houtman J. C., Kroesbergen J., Lekkerkerker-Teunissen K., van der Hoek J. P. (2014). *Human health risk assessment of the mixture of pharmaceuticals in Dutch drinking water and its sources based on frequent monitoring data*, Science of the total environment, 496, pp. 54-62.

Ilic Spomenko, Drmic Domagoj, Zarkovic Kamelija, Kolenc Danijela, Brcic Luka, Radic Bozo, Djuzel Viktor, Boban Blagaic Alenka, Romic Zeljko, Dzidic Senka, Kalogjera Livije, Seiwerth Sven, Sikiric Predrag (2011). *Ibuprofen hepatic*

encephalopathy, hepatomegaly, gastric lesion and gastric pentadecapeptide BPC 157 in rats. *European Journal of Pharmacology*, 667, pp. 322–329.

Iovino P., Canzano S., Capasso S., Erto A., Musmarra D. (2015). *A modeling analysis for the assessment of ibuprofen adsorption mechanism onto activated carbons*, *Chemical Engineering Journal*, 277, pp. 360–367

Jimenez Cisneros B. E. (2001). *La contaminación ambiental en México: causas, efectos y tecnología adecuada*, editorial limusa, segunda edición, segunda reimpresión, México.

Jurado A., López S. R., Vázquez S. E., Carrera J., Pujades E., Petrovic M., Barceló D. (2014). *Occurrence of carbamazepine and five metabolites in an urban aquifer*, *Chemosphere*, 115, pp. 47-53.

Kamarei Fahimeh, Vajda Péter, Gritti Fabrice, Guiochon Georges (2014). *The adsorption of naproxen enantiomers on the chiral stationary phase (R,R)-whelk-O1 under supercritical fluid conditions*, *Journal of Chromatography A*, 1345, pp. 200–206.

Khalaj Leila, Chavoshi Nejad Sara, Mohammadi Marzieh, Sarraf Zadeh Sadaf, Hossein Pour Marieh, Ahmadiani Abolhassan, Khodaghali Fariba, Ashabi Ghorbangol, Zeighamy Alamdary Shabnam, Samami Elham (2013). *Gemfibrozil pretreatment proved protection against acute restraint stress-induced changes in the male rats' hippocampus*, *Brain Research*, 1527, pp. 117–130.

Kosma I. C., Lambropoulou D. A., Albanis T. A. (2014). *Investigation of PPCP's in wastewater treatment plants in Greece: Occurrence, removal and environmental risk assessment*, *Science of the total environment*. 466-467, pp. 421-438.

Kuster M., López de Alda M. J., Dolores H. M., Petrovic M., Martín-Alonso J., Barceló D. (2008) *Analysis and occurrence of pharmaceuticals, estrogens, progestogens and polar pesticides in sewage treatment plant effluents, river wáter and drinking wáter in the Llobregat river basin (Barcelona, Spain)*, *Journal of hydrology*, 358, pp. 112-123.

Lapworth D. J., Baran N., Stuart M. E., Ward R. S. (2012). *Emerging organic contaminants in groundwater: A review of sources, fate and occurrence*, *Environmental pollution*, 163, pp. 287-303.

Lo J. C. Y. (2014). *Carbamazepine*, *Encyclopedia of toxicology*, volume 1, pp. 665-667.

López-Serna R., Jurado A., Vázquez-Suñé E., Carrera J. Petrović M. (2013) Occurrence of 95 pharmaceuticals and transformation products in urban groundwaters underlying the metrópolis of Barcelona, Spain, *Environmental pollution*, 174, pp. 305-315.

Lorraine G. A., Pettigrove M. E. (2006) *Seasonal variations in concentrations of pharmaceuticals and personal care products in drinking water and reclaimed wastewater in southern California*, *Environmental science technology*, 40, pp. 687-695.

Loss R., Locoro G., Comero S., Contini S., Schwesig D., Werres F., Balsaa P., Gans O., Weiss S., Blaha L., Bolchi M., Gawlik M. B. (2010). *Pan-European survey on the occurrence of selected polar organic persistent pollutants in ground water*, *Water research*, 44, pp. 4115-4126.

Luo Y., Guo W., Ngo H. H., Nghiem D. L., Hai I. F., Zhang J., Liang S., Wang C. X. (2014). *A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment*, *Science of the total environment*, 473-474, pp. 619-641.

Malarvizhi A., Kavitha C., Saravanan M., Ramesh M (2012). *Carbamazepine (CBZ) induced enzymatic stress in gill, liver and muscle of a common carp, Cyprinus carpio*, *Journal of King Saud University – Science*, 24, pp. 179–186.

Manov I., Motanis H., Frumin I., Iancu T. C. (2006). *Hepatotoxicity of anti-inflammatory and analgesic drugs: ultrastructural aspects*, *Acta Pharmacologica Sinica*, 27 (3), pp. 259–272.

Manrique-Moreno Marcela, Suwalsky Mario, Villena Fernando, Garidel Patrick (2010). *Effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drug naproxen on human erythrocytes and on cell membrane molecular models*, Biophysical Chemistry, 147, pp. 53–58.

Martínez B. M. J., Agüera A., Gómez M. J., Hernando M. D., García-Reyes J. F., Fernández-Alba A. R. (2007). *Application of liquid chromatography/quadrupole-linear ion trap mass spectrometry and time-of-flight mass spectrometry to the determination of pharmaceuticals and related contaminants in wastewater*, Analytic chemistry, 79, pp. 9372-9384.

Meffe R., Bustamante I. (2014). *Emerging organic contaminants in surface water and ground water: A first overview of the situation in Italy*, Science of the total environment, 481, pp. 280-295.

Mompelat S., Le Bot B., Thomas O. (2009) *Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water*, Environmten international, 35, pp. 803-814.

Moyen, Christelle; Bonmort, Janine; Roblin, Gabriel (2007). *Membrane effects of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in motor cells of Mimosa pudica L.*, Plant Physiology and Biochemistry, 45, pp. 420-426.

Mulcahy D. M., Tuomi P., Larsen R. S. (2003). *Differential Mortality of Male Spectacled Eiders (Somateria fischeri) and King Eiders (Somateria spectabilis) Subsequent to Anesthesia with Propofol, Bupivacaine, and Ketoprofen*, Journal of Avian Medicine and surgery, 17, pp. 117-123.

Naidoo V., Wolter K., Cromarty D., Diekmann M., Duncan N., Meharg A. A., Taggart A. M., Venter L., Cuthbert R. (2010). *Toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs to Gyps Vultures: a new threat from ketoprofen*, Biology letters, 6, pp. 339-341.

Nakada N., Kiri K., Shinoara H., Harada A., Kuroda K., Takizawa S., Takada H. (2008) *Evaluation of pharmaceuticals and personal care products as water-soluble molecular markers of sewage*, Environmental science technology, 42, 6347-6353.

Niu Xiaoyu, de Graaf Inge A.M., de Vegte Dennis van, Langelaar-Makkinje Miriam, Sekine Shuichi, Groothuis Geny M.M. (2015). *Consequences of Mrp2 deficiency for diclofenac toxicity in the rat intestine ex vivo*, *Toxicology in Vitro*, 29, pp. 168–175.

Palmer P. M., Wilson L. R., O’Keefe P., Sheridan R., King T., Chen C.-Y. (2008). *Sources of pharmaceutical pollution in the New York city watershed*, *Science of the total environment*, 394, pp. 90-102.

Pedrouzo M., Reverté S., Borrull F., Pocurull E., Marcé R. M. (2007). *Pharmaceutical determination in surface and wastewaters using high-performance liquid chromatography-(electrospray)-mass spectrometry*, *Journal of separation science*, 30, pp. 297-303.

Peng X., Yu Y., Tang C., Tan J., Huang Q., Wang Z. (2008) *Occurrence of steroid, endocrine-disrupting phenols, and acid pharmaceutical residues in urban riverine water of the Pearl river delta, south China*, *Science of the total environment*, 397, pp. 158-166.

Petrović Mira, Gonzalez Susana, Barceló Damià (2003), *Analysis and removal of emerging contaminants in wastewater and drinking water*, *Trends in analytical chemistry*, Vol. 22, pp. 685-696.

Philipose B., R. Singh, K.A. Khan, A.K. Giri (1997). *Comparative mutagenic and genotoxic effects of three propionic acid derivatives ibuprofen, ketoprofen and naproxen*, *Mutation Research*, 393, pp. 123–131.

Prášková E., Štěpánová S., Chromcová L., Pihalová L., Voslářová E., Pištěková V., Prokeš M., Svobodová Z. (2013). *The effects of subchronic exposure to ketoprofen on early developmental stages of common carp*, *Acta Veterinaria Brno*, 82, pp. 343-347.

Ruhí A., Acuña V., Barceló D., Huerta B., Mor J. R., Rodríguez-Mozaz S., Sabater S. (2015). *Bioaccumulation and trophic magnification of pharmaceuticals and endocrine disruptors in a Mediterranean river food web*, *Science of the total environment*, Article in press, <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.06.009>.

Sable, Shailesh S.; Ghute, Pallavi P.; Álvarez, Pedro; Beltrán, Fernando J.; Medina, Francesc; Contreras, Sandra (2015). *FeOOH and derived phases: Efficient heterogeneous catalysts for clofibric acid degradation by advanced oxidation processes (AOPs)*, *Catalysis Today*, pp. 46–54.

Saravanan Manoharan, Karthika Subramanian, Malarvizhi Annamalai, Ramesh Mathan (2011). *Ecotoxicological impacts of clofibric acid and diclofenac in common carp (Cyprinus carpio) fingerlings: Hematological, biochemical, ionoregulatory and enzymological responses*, *Journal of Hazardous Materials*, 195, pp. 188–194.

Sarikaya, Rabia; Yilmaz, Mehmet (2003). *Investigation of acute toxicity and the effect of 2,4-D (2,4-dichlorophenoxyacetic acid) herbicide on the behavior of the common carp (Cyprinus carpio L., 1758; Pisces, Cyprinidae)*, *Chemosphere*, 52, pp. 195-201.

Schmidt Wiebke, O'Rourke Kathleen, Hernan Robert, Quinn Brian (2011). *Effects of the pharmaceuticals gemfibrozil and diclofenac on the marine mussel (Mytilus spp.) and their comparison with standardized toxicity tests*, *Marine Pollution Bulletin*, 62, pp. 1389–1395.

Shaikh Qureshi W. M., Memon S., Latif M. L., Garle M. J., Parker T.L., Pratten M. K. (2014). *Carbamazepine toxic effect in chick cardiomyocyte micromass culture and embryonic stem cell derived cardiomyocyte systems- Possible protective role of antioxidants*, *Reproductive Toxicology*, 50, pp. 49-59.

Shin Dong-Myeong, Hwang Yoon-Hwae, Ko Jae-Hyeon, Kojima Seiji (2015). *Relaxation behaviors of enantiomeric S-ibuprofen as revealed by dielectric and photon correlation spectroscopies*, *Current Applied Physics*, 15, pp. 958-963.

Singh R. R., Faiz M. S., Dwivedi A., Yadav N., Verma A., Narayan K. H., Kumar A. S., Goel S., Chropa D. (2013). *Singlet oxygen mediated DNA damage induced phototoxicity by ketoprofen resulting in mitochondrial depolarization and lysosomal destabilization*, *Toxicology*, 314, pp. 229-237.

Spongberg L. A., Witter D. J. (2008) *Pharmaceutical compounds in the wastewater process stream in northwest Ohio*, *Science of the total environment*, 397, pp. 148-157.

Stackelberg E. P., Furlong T. E., Meyer T. M., Zaugg D. S., Henderson K. A., Reissman B. D. (2004) *Persistence of pharmaceutical compounds and other organic wastewater contaminants in a conventional drinking-water-treatment plant*, *Science of the total environment*, 329, pp. 99-113.

Stancová V., Ziková A., Svobodová Z., Kloas W. (2015). *Effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug(NSAID) naproxen on gene expression of antioxidant enzymes in zebrafish (Danio rerio)*, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 40, pp. 343–348.

Stuart M., Lapworth D., Crane E., Hart A. (2012) *Review of risk from potential emerging contaminants in UK groundwater*, *Science of the total environment*, 416, pp. 1-21.

Stülten D., Zühlke S., Lamshöft M., Spitteller M. (2008) *Occurrence of diclofenac and selected metabolites in sewage effluents*, *Science of the total environment*, 405, pp. 310-316.

Sung Hung-Hung, Chiu Yuh-Wen, Wang Shu-Yin, Chen Chien-Min, Huang Da-Ji (2014). *Acute toxicity of mixture of acetaminophen and ibuprofen to Green Neon Shrimp, Neocaridina denticulate*, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 38, pp. 8–13.

Suwalsky, Mario; Belmar, Jessica; Villena, Fernando; Gallardo, José María; Jemiola-Rzeminska, Malgorzata; Strzalka, Kazimierz (2013). *Acetylsalicylic acid (aspirin) and salicylic acid interaction with the human erythrocyte membrane bilayer induce in vitro changes in the morphology of erythrocytes*, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 539, pp. 9-19.

Suwallsky Mario, Mennickent Sigrid, Beryl Norris, Villena Fernando, P. Sotomayor Carlos (2006). *Effects of the antiepileptic drug carbamazepine on human erythrocytes*, *Toxicology in Vitro*, 20, pp. 1363-1369.

Tayeb W., Nakbi A., Trabelsi M., Attia N., Miled A., Hammami M. (2010). *Hepatotoxicity induced by sub-acute exposure of rats to 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid based herbicide "Désormone lourde"*, *Journal of Hazardous Materials*, 180, pp. 225-233.

Troudi, Afef; Soudani, Nejla; Mahjoubi Samet Amira, Ibtissem Ben Amara, Zeghal Najiba (2011). *2, 4-Dichlorophenoxyacetic acid effects on nephrotoxicity in rats during late pregnancy and early postnatal periods*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 74, pp. 2316-2323.

Usyskin, Alla; Bukhanovsky, Nadezhda; Borisover, Mikhail (2015). *Interactions of triclosan, gemfibrozil and galaxolide with biosolid-amended soils: Effects of the level and nature of soil organic matter*, *Chemosphere*, pp. 272–280.

Vallejo-Rodríguez, Ramiro; Lopez-Lopez, Alberto; Saldarriaga-Noreña, Hugo; Murillo-Tovar, Mario; Hernández-Mena, Leonel (2011). *Optimization of Analytical Conditions to Determine Steroids and Pharmaceuticals Drugs in Water Samples Using Solid Phase-Extraction and HPLC*, *American Journal of Analytical Chemistry*, pp. 863-870.

Vandermeersch G., Lourenco M. E., Alvarez-Muñoz D., Cunha S., Diogène J., Cano-Sancho G., Sloth J. J., Kwadijk C., Barceló D., Allegaert W., Bekaert K., Oliveira Fernandes J., Marques A., Robbens J. (2015) *Environmental contaminants of emerging concern in seafood – European database on contaminantes levels*, *Environmental research*, Article in press, <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2015.06.011>.

Vulliet E., Cren-Olivé C. (2011). *Screening of pharmaceuticals and hormones at the regional scale, in surface and groundwaters intended to human consumption*, *Environmental pollution*, 159, pp. 2929-2934.

Wang S., Oakes K. D., Bragg L. M., Pawliszyn J., Dixon G., Servos M. R. (2011). *Validation and use of in vivo solid phase micro-extraction (SPME) for the detection of emerging contaminants in fish*, Chemosphere, 85, pp. 1472-1480.

Wang W. H., Lay J. P. (1989) *Fate and effects of salicylic acid compounds in freshwater systems*, ecotoxicology and environmental safety, 17, pp. 308-316.

Wen Z. H., Chen L., Meng X. Z., Duan Y. P., Zhang Z. S., Zeng E. Y. (2014) *Occurrence and human health risk of wastewater-derived pharmaceuticals in a drinking water source for Shanghai, East China*, Science of the total environment, 490, pp. 987-993.

Wille K., Noppe H., Verheyden K., Vanden B. J., De Wulf E., Van Caeter P., Janssen C. R., De Brabander F. H., Vanhaecke L. (2010) *Validation and application of an LC-MS/MS method for the simultaneous quantification of 13 pharmaceuticals in seawater*, Analytical and Bioanalytical Chemistry, 397, pp. 1797-1808.

Wu C., Huang X., Witter D. J., Spongberg A. L., Wang K., Wang D., Liu J. (2014) *Occurrence of pharmaceuticals and personal care products and associated environmental risks in the central and lower Yangtze river, China*, Ecotoxicology and environmental safety, 106, pp. 19-26.

Wu C., Spongberg A. L., Witter J. D. (2008) *Use of solid phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry for simultaneous determination of various pharmaceuticals in surface water*, International journal of environmental analytical chemistry, 88, pp. 1033-1048.

Xianzhi P., Weihui O., Chunwei W., Zhifang W., Qiuxin Huang, J. J., Jianhua T. (2014). *Occurrence and ecological potential of pharmaceuticals and personal care products in groundwater and reservoirs in the vicinity of municipal landfills in China*, Science of the Total Environment 490, pp. 889–898.

Xiuwen Cheng, Pu Wang, Huiling Liu (2015). *Visible-light-driven photoelectrocatalytic degradation of diclofenac by N, S-TiO₂/TiO₂ NTs photoelectrode: performance and mechanism study*, Journal of Environmental Chemical Engineering, pp. 1713–1719.

YongFang R., Xue Dan X., Huaimin P., Jiangtao F., Yingjie L. (2015). *Degradation of ibuprofen by a synergistic UV/Fe(III)/Oxone process*, Chemical Engineering Journal, 283, pp. 65–75.

Zadeh, Hossein Abdolmohammad; Talleb, Zeynab (2015). *Magnetic solid phase extraction of gemfibrozil from human serum and pharmaceutical wastewater samples utilizing a β -cyclodextrin grafted graphene oxide-magnetite nano-hybrid*, Talanta, pp. 387–393.

Zhang X., Oakes K. D., Wang S., Cui S., Pawliszyn J., Metcalfe C. D., Servos M. R. (2012). *In vivo sampling of environmental organic contaminants in fish by solid-phase microextraction*, Trend in analytical chemistry, 32, pp. 31- 39.

CAPÍTULO 10. ANEXOS

Anexo 1. Efectos ecotoxicológicos reportados para los analitos estudiados en este proyecto de Tesis.

Analito	Problemas potenciales en la salud de los productos químicos representativos			
	Humanos	Animales	Especies acuáticas	Otros
Ácido clofíbrico	Potencial disruptor endócrino porque interfiere con la síntesis del colesterol (Saravanan <i>et al.</i> , 2011).	----	Afecta la espermatogénesis, el crecimiento y la expresión de genes de proteínas de unión a grasas en peces. En peces cebra redujo significativamente el crecimiento, disminuyó el contenido de triglicéridos del músculo, influyó en el desarrollo de las gónadas masculinas, disminuyó la fecundidad, los embriones de los peces expuestos presentaron anomalías (Coimbra <i>et al.</i> , 2015).	----
Ácido salicílico	---	---	Tuvo un efecto letal en embriones de pez cebra (Henschel <i>et al.</i> , 1997)	---

			Redujo la reproducibilidad de daphnia magna expuesta a ácido salicílico (Wang <i>et al.</i> , 1989).	
Carbamazepina	Efecto tóxico en membrana de eritrocitos (Suwalsky <i>et al.</i> , 2006). Disminución de actividad contráctil de cardiomiocitos expuestos a carbamazepina (Shaikh <i>et al.</i> , 2014). Altamente teratogénica, en recién nacidos se le asocian defectos del tubo neural llevando a espina bífida (Lo, 2014).	Malformación de ojos en crías de ratas, en ratas expuestas 2 años a carbamazepina se provocó tumores hepatocelulares (Lo, 2014).	La carbamazepina induce alteraciones en las actividades de las enzimas GOT (glutamato-oxalacetato transaminasa), GPT (transaminasa glutámico-pirúvica) y LDH (lactato deshidrogenasa) en branquias, hígado y músculo de la carpa común (<i>Cyprinus carpio</i>) (Malarvizhi <i>et al.</i> , 2012). En <i>Daphnia pulex</i> la exposición a carbamazepina retrasa la maduración (Dietrich <i>et al.</i> , 2012)	Se ha reportado que existen mutaciones en alas de mosca cuando estas se exponen a altas dosis de carbamazepina (Lo, 2014).
Diclofenaco	Se ha asociado con una alta prevalencia de efectos secundarios intestinales; el 70% de los pacientes desarrollaron lesiones intestinales durante el tratamiento con diclofenaco. (Niu <i>et al.</i> , 2015).	La formación de aductos entre macromoléculas de enterocitos y metabolitos reactivos del diclofenaco es un factor causal en la enteropatía en ratas (Atchison <i>et al.</i> , 2000). El diclofenaco indujo lesiones intestinales (múltiples úlceras y erosiones en la mucosa del intestino delgado) en ratas (Niu <i>et al.</i> , 2015). Responsable de una mayor	En la trucha arco iris se han observado alteraciones citológicas en el hígado, riñón y branquias a concentraciones de 1µg/L. (Saravanan <i>et al.</i> , 2011). En pez cebra, se le asocia estrés oxidativo después de una exposición a diclofenaco por 7 días (Diniz <i>et al.</i> , 2015).	El diclofenaco es tóxico para los invertebrados del suelo pues una exposición durante 4 semanas a este fármaco, redujo tanto la supervivencia como la reproducción de <i>Folsomia candida</i> (indicador de ensayos ecotoxicológicos en suelo). (Chen <i>et al.</i> , 2015).

		disminución en la población de buitres en el subcontinente indio, Pakistán y Nepal (Saravanan <i>et al.</i> , 2011).	Impide la síntesis de prostaglandinas en trucha marrón. Daño en branquias, hígado y riñón en trucha marrón. Alteraciones histológicas en riñón de trucha arcoíris. Alteraciones histológicas en branquias de trucha arcoíris. Alteraciones citológicas en hígado, riñón y branquias de trucha arcoíris. Inhibición de CYP2M en carpa común (Corcoran <i>et al.</i> , 2010).	
Gemfibrozil	El gemfibrozil en pacientes con lesión de médula espinal puede exacerbar el daño en los tejidos (Khalaj <i>et al.</i> , 2013).	Dosis altas de gemfibrozil causaron la inflamación del cerebro y la exacerbación de la lesión isquémica en ratones (Khalaj <i>et al.</i> , 2013).	En carpa dorada fue capaz de bioconcentrarse y de reducir los niveles plasmáticos de testosterona en machos. En mejillones <i>Mytilus edulis</i> los biomarcadores de daño peroxidación lipídica (LPO) y el daño del ADN fueron significativamente afectados, así como el biomarcador para la reproducción, el ensayo de fosfato alcalino lábil, lo que indica el potencial efecto de estrés oxidativo y disrupción	Induce la disfunción mitocondrial a través de diferentes mecanismos moleculares, tales como la inhibición del complejo I de la cadena respiratoria por fenofibrato (Khalaj <i>et al.</i> , 2013).

			<p>endocrina del gemfibrozil (Schmidt <i>et al.</i>, 2011). Provoca inhibición de CYP2M en carpa común (Corcoran <i>et al.</i>, 2010).</p>	
<p>Ibuprofeno</p>	<p>El ibuprofeno puede inducir daño hepático en un atleta adolescente (YongFang <i>et al.</i>, 2015). Los pacientes con hepatitis C pueden mostrar un aumento en las concentraciones de transaminasas séricas cuando son tratados con ibuprofeno. Se ha reportado que las reacciones más graves, como hepatitis subfulminante requieren trasplante de hígado después de una sobredosis de ibuprofeno (Manov <i>et al.</i>, 2006).</p>	<p>Una dosis de 100mg/kg de ibuprofeno induce lesiones histopatológicas en el hígado de ratas (Ilic <i>et al.</i>, 2011)</p>	<p>El ibuprofeno se acumula en el conducto del plasma del pez bagre (<i>Ictalurus punctatus</i>). Ejerce efectos nocivos e irreversibles en embriones de rana. (YongFang <i>et al.</i>, 2015). La exposición a ibuprofeno inhibe el crecimiento del molusco <i>Planorbis carinatus</i>, reduce la capacidad de reproducción del crustáceo <i>Daphnia magna</i>, y causa un comportamiento anormal en <i>Gammarus pulex</i>; las concentraciones de ibuprofeno en agua mayores a 100 mg/L son fatales para los peces <i>Oryzias latipes</i>. La exposición a ibuprofeno en presencia de otros AINEs causa mayor mortalidad en <i>D. magna</i> (Sung <i>et al.</i>, 2014).</p>	<p>La ecotoxicidad del ibuprofeno aumenta cuando se mezcla con otros AINEs. (YongFang <i>et al.</i>, 2015). El ibuprofeno combinado con otros fármacos encontrados en el medio ambiente puede impedir proliferación celular en células embrionarias humanas (Ferrando-Climent <i>et al.</i>, 2012).</p>

			<p>Cambia los patrones de reproducción en pez medaka.</p> <p>Provoca deterioro en la regulación de iones en trucha arcoíris. Provoca anomalías cardiovasculares en pez cebra.</p> <p>Provoca inhibición de CYP2M en carpa común (Corcoran <i>et al.</i>, 2010).</p>	
Ketoprofeno	<p>Cuando es administrado por vía oral, el ketoprofeno provoca efectos adversos en tracto gastrointestinal y en riñón. En un modelo in vitro en keratinocitos, el ketoprofeno administrado por vía tópica y posteriormente expuesto a radiación UV produce estrés oxidante que lleva a apoptosis celular (Singh <i>et al.</i>, 2013).</p>		<p>En exposición subcrónica a ketoprofeno, ésta causó un efecto negativo en el crecimiento y desarrollo en embriones de carpa común (Prášková <i>et al.</i>, 2013).</p> <p>En pez cebra, se le asocia estrés oxidativo después de una exposición a ketoprofeno por 7 días (Diniz <i>et al.</i>, 2015).</p> <p>Provoca inhibición de CYP2M en carpa común (Corcoran <i>et al.</i>, 2010).</p>	<p>El ketoprofeno en buitres posee alta toxicidad la cual va desde gota visceral y daño renal, hasta la muerte. (Naidoo <i>et al.</i>, 2010); El uso perioperatorio de ketoprofeno en eider de anteojos macho puede causar daño renal mortal (Mulcahy <i>et al.</i>, 2003).</p>
Naproxeno	<p>Las personas que ingieren pequeñas cantidades de Naproxeno durante mucho tiempo presentan un mayor riesgo de tener un ataque al corazón o un derrame cerebral que las personas que no están</p>		<p>La exposición a naproxeno en peces Cebra (<i>Danio rerio</i>) causó efectos más moderados en la expresión de genes antioxidantes en el intestino que en el hígado, lo que demuestra</p>	<p>Los resultados de los ensayos del intercambio de cromátidas hermanas (SCE, sister chromatid exchange) in vivo indican que el naproxeno es débilmente genotóxico en células de</p>

	<p>expuestas a este medicamento (Ghauch <i>et al.</i>, 2015).</p> <p>Los efectos secundarios más graves del Naproxeno son el sangrado y úlceras tanto en el estómago como en el intestino (Manrique <i>et al.</i>, 2010).</p> <p>Se ha reportado que el naproxeno induce necrosis papilar renal y aumenta desproporcionadamente la excreción renal (Philipose <i>et al.</i>, 1997).</p>		<p>que el intestino es más sensible la exposición a naproxeno que el hígado (Stancová <i>et al.</i>, 2015).</p> <p>Provoca inhibición de CYP2M en carpa común (Corcoran <i>et al.</i>, 2010).</p>	<p>médula ósea de ratones (Philipose <i>et al.</i>, 1997).</p> <p>El naproxeno ha demostrado tener propiedades implicadas en la iniciación de la apoptosis y de un potencial disruptor en la señalización de hormonas dependientes de Calcio (Gagné <i>et al.</i>, 2005).</p>
--	---	--	---	---

Anexo 1. Propiedades físicas y químicas de interés de los analitos estudiados

Analito	Propiedades físicas y químicas de los analitos estudiados		
	Solubilidad en agua	Log Kow	pKa
Ácido clofibrico	112 mg/L ^b	2.58 ^c	2.45 ^c
Ácido salicílico	2 240 mg/L (a 25°C) ^a	2.26 ^a	2.97 ^a
Carbamazepina	17.7 mg/L ^a	2.45 ^a	15.96 ^a
Diclofenaco	2.37 mg/L (a 25°C) ^a	4.51 ^a	4.15 ^a
Gemfibrozil	27.8 mg/L ^a	4.77 ^d	4.7 ^d
Ibuprofeno	21 mg/L (a 25°C) ^a	3.97 ^a	4.91 ^a
Ketoprofeno	51 mg/L (a 22°C) ^a	3.12 ^a	4.45 ^a
Naproxeno	15.9 mg/L (a 25°C) ^a	3.18 ^a	4.15 ^a

^a Drugbank.ca

^b Ferrari *et al.*, 2003.

^c Wille *et al.*, 2010.

^d Zhang *et al.*, 2012.

Anexo 2. Porcentaje de excreción y metabolitos de los analitos

Analito	% de excreción y metabolitos
Ácido acetil salicílico/Ácido salicílico	El ácido acetilsalicílico es excretado vía renal aproximadamente 10% como ácido salicílico, 75% como ácido salicilúrico, 10% como fenol salicililico, 5% como acil glucurónido y <1% como ácido gentísico. ^c
Clofibrato	Entre 95% y 99% del clofibrato es excretado en la orina como ácido clofibrico libre y conjugado. ^d
Carbamazepina	El principal metabolito es el trans-10,11-dihidroxi-dihidrocarbamazepina el cual proviene del compuesto activo carbamazepina-10,11-epoxido, este metabolito se excreta en la orina principalmente en una forma no conjugada. 72% de la dosis administrada es excretada en orina y 28% en las heces, alrededor del 3% de la carbamazepina es excretada sin cambios. ^c
Diclofenaco	Se han identificado 5 metabolitos del diclofenaco en sangre y orina, el 4-hidroxi-diclofenaco, el 5-hidroxi-diclofenaco, 3-hidroxi-diclofenaco, 4,5-hidroxi-diclofenaco y 3-hidroxi-4-metoxidiclofenaco. Aproximadamente 65% de la dosis se excreta en la orina y aproximadamente 35% se excreta en la bilis como conjugados de diclofenaco sin cambios más otros metabolitos, solo muy poco o nada del diclofenaco sin cambios es excretado en la orina. ^a
Gemfibrozil	Aproximadamente 70% de la dosis administrada es excretada en orina principalmente como conjugado glucurónido, menos del 2% se excreta como gemfibrozil sin cambios. ^d
Ibuprofeno	Los 2 principales metabolitos son el 2-hidroxi ibuprofeno y el ácido carboxílico ibuprofeno presentes en orina, mientras que por otro lado están el 1-hidroxi ibuprofeno, 3-hidroxi ibuprofeno y varios conjugados con ácido glucurónido que también están en orina pero en

	mucha más baja concentración. Sólo el 15% del ibuprofeno es excretado sin cambio alguno, mientras que el 2-hidroxi ibuprofeno y el ácido carboxílico ibuprofeno representan el 26% y el 43% del ibuprofeno ingerido respectivamente. ^f
Ketoprofeno	En un periodo de 24 horas, aproximadamente el 80% de la dosis administrada de ketoprofeno es excretada en orina principalmente como metabolito glucurónico. ^b
Naproxeno	Después de la administración oral, el naproxeno es parcialmente metabolizado a desmetil naproxeno, tanto el naproxeno como su metabolito son excretados en la orina sin cambios o conjugados con ácido glucurónico o con sulfato (sólo en el caso del desmetil naproxeno). ^e

^a Dailymed.nlm.nih.gov

^b Drugbank.ca

^c Inchem.org

^d Pharmgkb.org

^e Aresta A. *et al.*, 2006

^f Ferrando-Climent L. *et al.*, 2012

Anexo 3. Incidencia de los analitos en diferentes matrices ambientales de 2005 a 2015.

Analito	Incidencia de los analitos en diferentes matrices ambientales		
	Agua superficial	Agua subterránea	Suelo/Lodo
Ácido clofíbrico	<p>Holanda: 2 ng/L (Houtman <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>España: 107 ng/L (Kuster <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>España: 2.25 – 14.4 ng/L (López-Serna <i>et al.</i>, 2012)</p> <p>China: 1.6 ng/L (Wen <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>China: 22-248 ng/L (Peng <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>España: 11-14 ng/L (Pedrouzo <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>China: 6.4-248 ng/L (Bu <i>et al.</i>, 2013)</p> <p>Canadá: 11-33 ng/L (Comeau <i>et al.</i>, 2008)</p>	<p>China: 51.6 – 73.9 ng/L (Xianzhi <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>España: 7.57 ng/L (López-Serna <i>et al.</i>, 2013)</p>	<p>Sedimento</p> <p>España: 10 000 ng/Kg (Carmona <i>et al.</i>, 2014)</p>
Ácido salicílico	<p>Italia: 205 ng/L (Meffe <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Holanda: 12 ng/L (Houtman <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>España: 50 ng/L (Kuster <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>España: 35.6 – 89.1 ng/L (López-Serna <i>et al.</i>, 2012)</p> <p>España: 70 ng/L (Carmona <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>China: 9-2098 ng/L (Peng <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>España: 13-19 ng/L (Pedrouzo <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>China: 9.5-14736 ng/L (Bu <i>et al.</i>, 2013)</p> <p>Francia: 6.7 ng/L (Vulliet <i>et al.</i>, 2011)</p> <p>Canadá: 24-430 ng/L (Comeau <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>Canadá: 39-130 ng/L (Crouse <i>et al.</i>, 2012)</p> <p>Estados Unidos: 70-121 ng/L (Wu <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>México: 7.8-9.6 ng/L (Gibson <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>México: 29-309 ng/L (Felix-Cañedo <i>et al.</i>, 2013)</p>	<p>China: 47.3 – 2014.7 ng/L (Xianzhi <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>España: 26.6-620 ng/L (López-Serna <i>et al.</i>, 2013)</p> <p>Francia: 6.5 ng/L (Vulliet <i>et al.</i>, 2011)</p> <p>México: 1-464 ng/L (Felix-Cañedo <i>et al.</i>, 2013)</p>	<p>Sedimento</p> <p>España: 318 000 ng/Kg (Carmona <i>et al.</i>, 2014)</p>

Carbamazepina	<p>Canadá: 0.20- 16 ng/L (Hao <i>et al.</i>, 2006)</p> <p>España: 115 ng/L (Jurado <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Canadá: 749 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Costa Rica: 82 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Francia: 31.6 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Alemania: 1194 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Corea: 595 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Reino Unido: 684 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Estados Unidos: 9.6 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Italia: 345 ng/L (Meffe <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Japón: 0.1 – 34.7 ng/L (Nakada <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>España: 107 ng/L (Kuster <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>España: 2.26 – 90.4 ng/L (López-Serna <i>et al.</i>, 2012)</p> <p>Corea: 4.5-61 ng/L (Kim <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>España: 17 ng/L (Carmona <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>China: 0.6-2.7 ng/L (Wu <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>España: 9-37 ng/L (Pedrouzo <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>China: 0.3-675 ng/L (Bu <i>et al.</i>, 2013)</p> <p>Francia: 13.9 ng/L (Vulliet <i>et al.</i>, 2011)</p> <p>Estados Unidos: 4-20 ng/L (Wu <i>et al.</i>, 2008)</p>	<p>España: 7.1 ng/L (Jurado <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Francia: 10.4 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Alemania: 502325 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Suiza: 45 ng/L (Lapworth <i>et al.</i>, 2012)</p> <p>Japón: 115 ng/L (Nakada <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>Francia: 167 ng/L (Lapworth <i>et al.</i>, 2012)</p> <p>Reino Unido: 3600 ng/L (Lapworth <i>et al.</i>, 2012)</p> <p>Estados Unidos: 420 ng/L (Lapworth <i>et al.</i>, 2012)</p> <p>Alemania: 900 ng/L (Lapworth <i>et al.</i>, 2012)</p> <p>Inglaterra: 3.6 ng/L (Lapworth <i>et al.</i>, 2012)</p> <p>Estados Unidos: 0.42 ng/L (Fram <i>et al.</i>, 2011)</p> <p>España: 17.8-136 ng/L (López-Serna <i>et al.</i>, 2013)</p> <p>Europa: 390 ng/L (Loos <i>et al.</i>, 2010)</p> <p>Reino Unido: 3600 ng/L (Stuart <i>et al.</i>, 2012)</p> <p>Francia: 10.4 ng/L (Vulliet <i>et al.</i>, 2011)</p>	<p>Suelo</p> <p>México: 2 600 – 7 500 ng/Kg (Gibson <i>et al.</i>, 2010)</p> <p>China: 20 – 60 ng/Kg (Chen <i>et al.</i>, 2011)</p>
Diclofenaco	<p>Costa Rica: 266 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Francia: 35 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Grecia: 1043 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Reino Unido: 261 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Italia: 158 ng/L (Meffe <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Holanda: 2 ng/L (Houtman <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>España: 1200 ng/L (Kuster <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>España: 6 – 5922 ng/L (Martínez <i>et al.</i>, 2007)</p>	<p>Francia: 9.7 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Alemania: 3050 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>España: 477 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>España: 1.17-380 ng/L (López-Serna <i>et al.</i>, 2013)</p> <p>Europa: 24 ng/L (Loos <i>et al.</i>, 2010)</p> <p>Francia: 9.7 ng/L (Vulliet <i>et al.</i>, 2011)</p> <p>México: 1 ng/L (Felix-Cañedo <i>et al.</i>, 2013)</p>	<p>Suelo</p> <p>China: 350 ng/Kg (Chen <i>et al.</i>, 2011)</p> <p>Sedimento</p> <p>España: 15 000 ng/Kg (Carmona <i>et al.</i>, 2014)</p>

	<p>España: 260 ng/L (López-Serna <i>et al.</i>, 2012)</p> <p>China: 13.6 ng/L (Wen <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Corea: 1.1-6.8 ng/L (Kim <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>España: 49 ng/L (Carmona <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>España: 25-41 ng/L (Pedrouzo <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>China: 10 ng/L (Bu <i>et al.</i>, 2013)</p> <p>Francia: 5.4 ng/L (Vulliet <i>et al.</i>, 2011)</p> <p>Canadá: 4-190 ng/L (Comeau <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>Estados Unidos: 11-48 ng/L (Wu <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>México: 28-32 ng/L (Felix-Cañedo <i>et al.</i>, 2013)</p>		
Gemfibrozil	<p>Canadá: 13 ng/L (Hao <i>et al.</i>, 2006)</p> <p>Costa Rica: 17 036 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Taiwan: 3.5 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Holanda: 4.5 ng/L (Houtman <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>España: 60.4 – 113 ng/L (López-Serna <i>et al.</i>, 2012)</p> <p>Corea: 1.8-9.1 ng/L (Kim <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>España: 77 ng/L (Carmona <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>China: 4-86.8 ng/L (Bu <i>et al.</i>, 2013)</p> <p>Canadá: 6-710 ng/L (Comeau <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>Estados Unidos: 5.4-16 ng/L (Wu <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>México: 9-10 ng/L (Felix-Cañedo <i>et al.</i>, 2013)</p>	<p>España: 165.3 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>España: 0.821-751 ng/L (López-Serna <i>et al.</i>, 2013)</p>	<p>Sedimento</p> <p>España: 6 000 ng/Kg (Carmona <i>et al.</i>, 2014)</p>
Ibuprofeno	<p>Estados Unidos: 21 - 674 ng/L (Boyd <i>et al.</i>, 2004)</p> <p>Estados Unidos: 27 ng/L (Focazio <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>Canadá: 0.98 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Grecia: 67 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Taiwan: 280 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Reino Unido: 100 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Corea: 414 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p>	<p>China: 19.7-57.9 ng/L (Xianzhi <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Estados Unidos: 3110 ng/L (Barnes <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>España: 185 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Estados Unidos: 3110 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Ingllaterra: 290 ng/L (Lapworth <i>et al.</i>, 2012)</p> <p>España: 0.163-988 ng/L (López-Serna <i>et al.</i>, 2013)</p> <p>Europa: 395 ng/L (Loos <i>et al.</i>, 2010)</p>	<p>Suelo</p> <p>México: 100 ng/Kg (Gibson <i>et al.</i>, 2010)</p> <p>China: 1 510 – 5 030 ng/Kg (Chen <i>et al.</i>, 2011)</p> <p>Sedimento</p>

	<p>Francia: 8 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Costa rica: 36 788 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>China: 1417 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Estados Unidos: 77 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Italia: 210 ng/L (Meffe <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Japón: 260 ng/L (Nakada <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>China: 23.3 ng/L (Wen <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Corea: 11-38 ng/L (Kim <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>España: 830 ng/L (Carmona <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>China: 11.3-99.3 ng/L (Wu <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>China: 4-1417 ng/L (Peng <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>España: 14-44 ng/L (Pedrouzo <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>China: 60-685 ng/L (Bu <i>et al.</i>, 2013)</p> <p>Francia: 5.5 ng/L (Vulliet <i>et al.</i>, 2011)</p> <p>Canadá: 6-6300 ng/L (Comeau <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>Canadá: 12-2200 ng/L (Crouse <i>et al.</i>, 2012)</p> <p>México: 0.8-2.2 ng/L (Gibson <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>México: 15-45 ng/L (Felix-Cañedo <i>et al.</i>, 2013)</p>		<p>España: 30 000 ng/Kg (Carmona <i>et al.</i>, 2014)</p>
Ketoprofeno	<p>Costa Rica: 9808 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Francia: 22 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Grecia: 39.5 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Taiwan: 190 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Reino Unido: 14 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Japón: 0.4 – 79.6 ng/L (Nakada <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>China: 28.6 ng/L (Wen <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>China: 31.4 ng/L (Bu <i>et al.</i>, 2013)</p> <p>Francia: 3.4 g/L (Vulliet <i>et al.</i>, 2011)</p> <p>Canadá: 12-120 ng/L (Comeau <i>et al.</i>, 2008)</p>	<p>Francia: 2.8 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>España: 29.5-215 ng/L (López-Serna <i>et al.</i>, 2013)</p> <p>Europa: 2886 ng/L (Loos <i>et al.</i>, 2010)</p> <p>Francia: 2.8 ng/L (Vulliet <i>et al.</i>, 2011)</p>	

	México: 21-42 ng/L (Felix-Cañedo <i>et al.</i> , 2013)		
Naproxeno	<p>Canadá: 41 ng/L (Hao <i>et al.</i>, 2006)</p> <p>Canadá: 87 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>China: 328 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Francia: 6.4 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Grecia: 322 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Reino Unido: 149 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Italia: 264 ng/L (Meffe <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Japón: 240 ng/L (Nakada <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>España: 80.5 – 101 ng/L (López-Serna <i>et al.</i>, 2012)</p> <p>China: 12.3 ng/L (Wen <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Corea: 1.8-18 ng/L (Kim <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>España: 278 ng/L (Carmona <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>China: 5-328 ng/L (Peng <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>China: 4-328 ng/L (Bu <i>et al.</i>, 2013)</p> <p>Francia: 3.5 ng/L (Vulliet <i>et al.</i>, 2011)</p> <p>Canadá: 8-6900 ng/L (Comeau <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>Canadá: 45-2400 ng/L (Crouse <i>et al.</i>, 2012)</p> <p>México: 0.8-0.9 ng/L (Gibson <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>México: 52-186 ng/L (Felix-Cañedo <i>et al.</i>, 2013)</p>	<p>China: 67.0 – 86.9 ng/L (Xianzhi <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Francia: 1.2 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>España: 263 ng/L (Luo <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>España: 0.43-5.59 ng/L (López-Serna <i>et al.</i>, 2013)</p> <p>Francia: 1.2 ng/L (Vulliet <i>et al.</i>, 2011)</p>	<p>Sedimento</p> <p>España: 13 000 ng/Kg (Carmona <i>et al.</i>, 2014)</p>

Anexo 4. Incidencia de los analitos en agua potable y agua residual de 2005 a 2015.

Analito	Incidencia de los analitos en agua potable y agua residual	
	Agua Residual	Agua potable
Ácido clofíbrico	<p>Grecia: 119.2 – 265.9 ng/L (Kosma <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>España: 7 – 81 ng/L (Martínez <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>España: 12.8 ng/L (Carmona <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>España: 20-2020 ng/L (Pedrouzo <i>et al.</i>, 2007)</p>	<p>Alemania: 50-270 ng/L (Mompelat <i>et al.</i>, 2009)</p> <p>Italia: 5.3 ng/L (Mompelat <i>et al.</i>, 2009)</p> <p>España: 19 ng/L (Carmona <i>et al.</i>, 2014)</p>
Ácido salicílico	<p>Grecia: 349.6 – 89133.5 ng/L (Kosma <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>España: 30-295 ng/L (Carmona <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Estados Unidos: 25.2-8036.1 ng/L (Spongberg <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>España: 40-190 ng/L (Pedrouzo <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>México: 620-29060 ng/L (Gibson <i>et al.</i>, 2007)</p>	<p>España: 31 ng/L (Carmona <i>et al.</i>, 2014)</p>
Carbamazepina	<p>Grecia: 354.7 ng/L (Kosma <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Estados Unidos: 65 – 100 ng/L (Benotti <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>España: 69 – 273 ng/L (Martínez <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>Corea: 73-729 ng/L (Kim <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>Estados Unidos: 24.8-111.2 ng/L (Spongberg <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>España: 60-330 ng/L (Pedrouzo <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>Estados Unidos: 95-200 ng/L (Palmer <i>et al.</i>, 2008)</p>	<p>Canadá: 24 ng/L (Mompelat <i>et al.</i>, 2009)</p> <p>Estados Unidos: 140 – 258 ng/L (Mompelat <i>et al.</i>, 2009)</p> <p>Francia: 43.2 ng/L (Mompelat <i>et al.</i>, 2009)</p> <p>Alemania: 60 ng/L (Mompelat <i>et al.</i>, 2009)</p> <p>Estados Unidos: 258 ng/L (Stackelberg <i>et al.</i>, 2004)</p>
Diclofenaco	<p>Grecia: 81.1 – 5164 ng/L (Kosma <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Corea: 8.8-127 ng/L (Kim <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>España: 90-233 ng/L (Carmona <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Alemania: 1000-2900 ng/L (Stülten <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>Estados Unidos: 8.3-31.7 ng/L (Spongberg <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>España: 10-550 ng/L (Pedrouzo <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>México: 1720-6360 ng/L (Gibson <i>et al.</i>, 2007)</p>	<p>Alemania: 6-35 ng/L (Mompelat <i>et al.</i>, 2009)</p> <p>Francia: 2.5 ng/L (Mompelat <i>et al.</i>, 2009)</p> <p>España: 18 ng/L (Carmona <i>et al.</i>, 2014)</p>

Gemfibrozil	<p>Grecia: 190.9 – 899.3 ng/L (Kosma <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>España: 2 – 28571 ng/L (Martínez <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>Corea: 3.9-17 ng/L (Kim <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>España: 336-460 ng/L (Carmona <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Estados Unidos: 42.1-451.3 ng/L (Spongberg <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>México: 640-680 ng/L (Gibson <i>et al.</i>, 2007)</p>	<p>Canadá: 70 ng/L (Mompelat <i>et al.</i>, 2009)</p> <p>España: 2ng/L (Carmona <i>et al.</i>, 2014)</p>
Ibuprofeno	<p>Grecia: 378.9- 8890.1 ng/L (Kosma <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>España: 42 – 10639 ng/L (Martínez <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>Corea: 10-137 ng/L (Kim <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>España: 4374 ng/L (Carmona <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Estados Unidos: 30-1000 ng/L (Palmer <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>México: 4380-5090 ng/L (Gibson <i>et al.</i>, 2007)</p>	<p>Alemania: 3 ng/L (Mompelat <i>et al.</i>, 2009)</p> <p>Francia: 0.6 ng/L (Mompelat <i>et al.</i>, 2009)</p> <p>Finlandia: 8.5 ng/L (Mompelat <i>et al.</i>, 2009)</p> <p>Estados Unidos: 1350 ng/L (Mompelat <i>et al.</i>, 2009)</p> <p>España: 39 ng/L (Carmona <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Estados Unidos: 930 ng/L (Loraine <i>et al.</i>, 2006)</p>
Ketoprofeno	<p>Estados Unidos: 1000 ng/L (Benotti <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>España: 225 – 954 ng/L (Martínez <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>España: 20-5990 ng/L (Pedrouzo <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>México: 260-480 ng/L (Gibson <i>et al.</i>, 2007)</p>	<p>Finlandia: 8 ng/L (Mompelat <i>et al.</i>, 2009)</p> <p>Francia: 3 ng/L (Mompelat <i>et al.</i>, 2009)</p>
Naproxeno	<p>Grecia: 726.8 – 5899.9 ng/L (Kosma <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Estados Unidos: 2.1 – 145 ng/L (Boyd <i>et al.</i>, 2004)</p> <p>España: 359 – 4200 ng/L (Martínez <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>Corea: 20-483 ng/L (Kim <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>España: 102-2399 ng/L (Carmona <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>España: 20-8620 ng/L (Pedrouzo <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>México: 15220-16650 ng/L (Gibson <i>et al.</i>, 2007)</p>	<p>España: 11 ng/L (Carmona <i>et al.</i>, 2014)</p>

Anexo 6. Cálculos realizados para determinar las concentraciones de los fármacos y metabolitos en las diferentes matrices ambientales.

En este anexo se muestra el proceso algebraico que se realizó para determinar las concentraciones de los analitos en muestras, se muestra un ejemplo con el analito “ácido salicílico”; todo lo que se muestre para este fármaco se hizo para todos los demás analitos en este estudio.

Primer muestreo de agua residual en la zona turística.

Analito: ácido salicílico

El método usado para la cuantificación de los fármacos y metabolitos fue el método por estándar interno, en este estudio se usó al ibuprofeno d₃ como estándar interno (Ei).

Primero se procede sacar el área relativa determinada por el cromatógrafo de gases acoplado a espectrometría de masas para el ácido salicílico y para el estándar interno dentro de la muestra analizada y después se saca el promedio de las áreas relativas determinadas por el cromatógrafo de gases acoplado a espectrometría de masas para el ácido salicílico y para el estándar interno dentro de un estándar que se analizó por triplicado.

	Área relativa en la muestra	Promedio de las áreas relativas en el estándar
Ácido salicílico	73 714	1 139 255
Ei (ibuprofeno d ₃)	264 621	968 394

Teniendo estos datos se procede a sacar una concentración inicial a la que llamaremos C₁, y se calcula de la siguiente manera:

$$C_1 = \frac{\text{área relativa del ácido salicílico en la muestra}}{\text{Promedio del área relativa del ácido salicílico en el estándar}} \left(\text{Concentración del ácido salicílico en el estándar} \right)$$

*El estándar que se analizó por triplicado tenía una concentración de 10 ng/μL para todo analito que lo constituía.

De esta manera procedemos a sustituir los datos en la fórmula y calculamos C1:

$$C1 = \frac{73\ 714}{1\ 139\ 255} \left(10 \frac{\text{ng}}{\mu\text{L}} \right) = 0.65 \frac{\text{ng}}{\mu\text{L}}$$

Posteriormente se procede a calcular un factor de corrección (FC) el cual se obtiene de la siguiente manera:

$$FC = \frac{\text{Promedio del área relativa del Ei en el estándar}}{\text{área relativa del Ei en la muestra}} \left[\frac{\left(\frac{\text{Cantidad de Ei agregado en la muestra}}{\text{Volumen final de reconstitución de la mtra.}} \right)}{\left(\frac{\text{Cantidad de Ei en el estándar}}{\text{Volumen final de reconstitución del estándar}} \right)} \right]$$

La cantidad de Ei tanto en la muestra como en el estándar se obtiene del volumen agregado de una solución con concentración conocida para el Ei:

	Concentración de la solución agregada (ng/μL)	Volumen agregado (μL)	Cantidad del Ei (ng)
Muestra	10	100	1000
Estándar	10	50	500

Los volúmenes de reconstitución para la muestra y para el estándar fueron de 100 μL para ambos.

De esta manera se sustituyen los valores y se obtiene el FC:

$$FC = \frac{968\ 394}{264\ 621} \left[\frac{\left(\frac{1000\ \text{ng}}{100\ \mu\text{L}} \right)}{\left(\frac{500\ \text{ng}}{100\ \mu\text{L}} \right)} \right] = 7.32$$

Una vez teniendo el factor de corrección, este es usado para calcular la cantidad de ácido salicílico en la muestra, esta cantidad de ácido salicílico se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Cantidad de ácido salicílico} = C1 (FC) \left(\frac{\text{Volumen final de reconstitución de la muestra}}{\text{reconstitución de la muestra}} \right)$$

Sabiendo que el volumen final de reconstitución de la muestra fue de 100 μL y sustituyendo los valores en la fórmula, se calcula la cantidad de ácido salicílico:

$$\text{Cantidad de ácido salicílico} = \left(0.65 \frac{\text{ng}}{\mu\text{L}}\right) (7.32)(100 \mu\text{L}) = 473.57 \text{ ng}$$

Teniendo la cantidad de ácido salicílico presente en la muestra y con el volumen que se analizó de la muestra, se procede a determinar la concentración de ácido salicílico en la muestra analizada:

$$\text{Concentración de ácido salicílico en la muestra} = \frac{\text{Cantidad de ácido salicílico en la muestra}}{\text{Volumen analizado de la muestra}}$$

Sabiendo que el volumen analizado de la muestra fue de 0.51 L, se sustituyen los valores y se calcula la concentración de ácido salicílico en la muestra (en el caso de suelo y sedimento se toma la cantidad en gramos de suelo o sedimento analizados):

$$\text{Concentración de ácido salicílico en la muestra} = \frac{473.57 \text{ ng}}{0.51 \text{ L}} = 928.57 \frac{\text{ng}}{\text{L}}$$

Como la muestra se hizo por triplicado, al final se obtuvieron otros 2 valores adicionales al calculado y posteriormente se sacó un promedio de los 3 valores el cuál es el reportado en la sección de resultados:

	Concentraciones calculadas (ng/L)	Promedio (ng/L)
Zona turística 1	842.88	943.5
Zona turística 2	928.57	
Zona turística 3	1058.94	

“Este trabajo fue realizado en el Laboratorio de Ingeniería Ambiental que cuenta con certificación de la calidad ISO 9001:2008 otorgada por el Instituto Mexicano de Normalización y Certificación, A.C. (IMNC) con registro RSGC 960 de fecha 11 de enero de 2016, vigente al 11 de enero de 2019”