

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y DE CUIDADO PERSONAL PRESENTES EN AGUAS SUPERFICIALES, DE CONSUMO HUMANO Y RESIDUALES EN EL DEPARTAMENTO DE CÓRDOBA, COLOMBIA

PHARMACEUTICAL AND PERSONAL CARE PRODUCTS PRESENT IN SURFACE, DRINKING AND WASTEWATER IN THE DEPARTMENT OF CORDOBA, COLOMBIA

¹Joel Alean Flórez, ²Daniela Márquez Méndez, ³Saudith Burgos Núñez, ⁴German Enamorado Montes, ⁵José Marrugo Negrete

^{1,2,3,4 y 5}Universidad de Córdoba

¹jaleanflorez@correo.unicordoba.edu.co, ²danielamarquez@correo.unicordoba.edu.co,

³smburgos@correo.unicordoba.edu.co, ⁴genamoradomontes@correo.unicordoba.edu.co,

⁵jmarrugo@correo.unicordoba.edu.co

Citación: Alean-Flórez, J., Márquez-Méndez, D., Burgos-Núñez, S., Enamorado-Montes, G., y Marrugo-Negrete, J. (2021). Productos farmacéuticos y de cuidado personal presentes en aguas superficiales, de consumo humano y residuales en el Departamento de Córdoba, Colombia. *Revista de Investigación Agraria y Ambiental*, 12(2), 179 - 197. DOI: <https://doi.org/10.22490/21456453.4231>

RESUMEN

Contextualización: gracias al avance de técnicas analíticas sensibles desarrolladas en las últimas décadas, se ha podido identificar y cuantificar la presencia de diversos contaminantes en el medio acuático, dentro de este grupo se encuentran los contaminantes emergentes (CE) conformados por productos de cuidado e higiene personal, antibióticos, hormonas, plastificantes, fármacos y otros que son vertidos a las fuentes de agua alterando el equilibrio de estos ecosistemas.

Vacío de investigación: diversas investigaciones muestran que los contaminantes emergentes pueden comprometer la vida acuática y la salud humana. A la fecha en la ciudad de

montería y en el departamento de Córdoba no se encuentran reportados ningún estudio que permita evidenciar la presencia de contaminantes emergentes en agua superficial, de consumo humano y residual.

Propósito del estudio: el presente estudio, tuvo como objetivo evaluar la presencia de cinco contaminantes emergentes comunes: naproxeno, ibuprofeno, gemfibrozilo, cafeína y triclosán en muestras de agua de consumo humano, residual y superficial colectadas al norte del país, representando así uno de los primeros estudios en reportar la presencia de estos compuestos en fuentes hídricas en esta región.

Metodología: se empleó extracción en fase sólida (SPE) para el análisis de las muestras de agua, la detección y cuantificación se realizó por cromatografía líquida de alta eficacia con detector de arreglo de diodo y fluorescencia molecular (HPLC-DAD-FLD).

Resultados y conclusiones: el ibuprofeno fue el compuesto que se encontró con mayor frecuencia en las muestras de agua, caso contrario al triclosán, que fue el menos detectado (2.25 µg/L); se halló cafeína en un máximo de 43.38 µg/L mientras que las concentraciones de naproxeno e ibuprofeno estuvieron entre 0.047 y 10.21 µg/L, resaltando la presencia de ibuprofeno y gemfibrozilo en agua de consumo humano. Estos resultados manifiestan la presión antropogénica ejercida sobre los compartimientos acuáticos, convirtiéndose en un problema ambiental que compromete la dinámica y servicios ecosistémicos. Se encontró que las plantas de abastecimiento de agua no tienen en cuenta la presencia de estos compuestos en sus sistemas de potabilización, lo cual podría constituirse un problema de salud pública en un futuro.

Palabras clave: agua superficial, agua residual, contaminantes emergentes, compuestos farmacéuticos, HPLC

ABSTRACT

Contextualization: Advancement in the Sensitivity of Analytical Techniques developed in recent decades contribute to identify and quantify the presence of various pollutants in the aquatic environment, within this group of pollutants we have the emerging pollutants (EP) which are mainly organic compounds present as personal care and hygiene products, antibiotics, hormones, plasticizers, drugs and other products that are dumped into water sources altering the balance of these ecosystems.

Knowledge gap: Several studies show that

emerging pollutants may negatively affect aquatic life and human health. To date, in the city of Monteria and in the department of Córdoba, any investigations has been reported that allows evidence of the presence of emerging pollutants in surface water, for human and residual consumption.

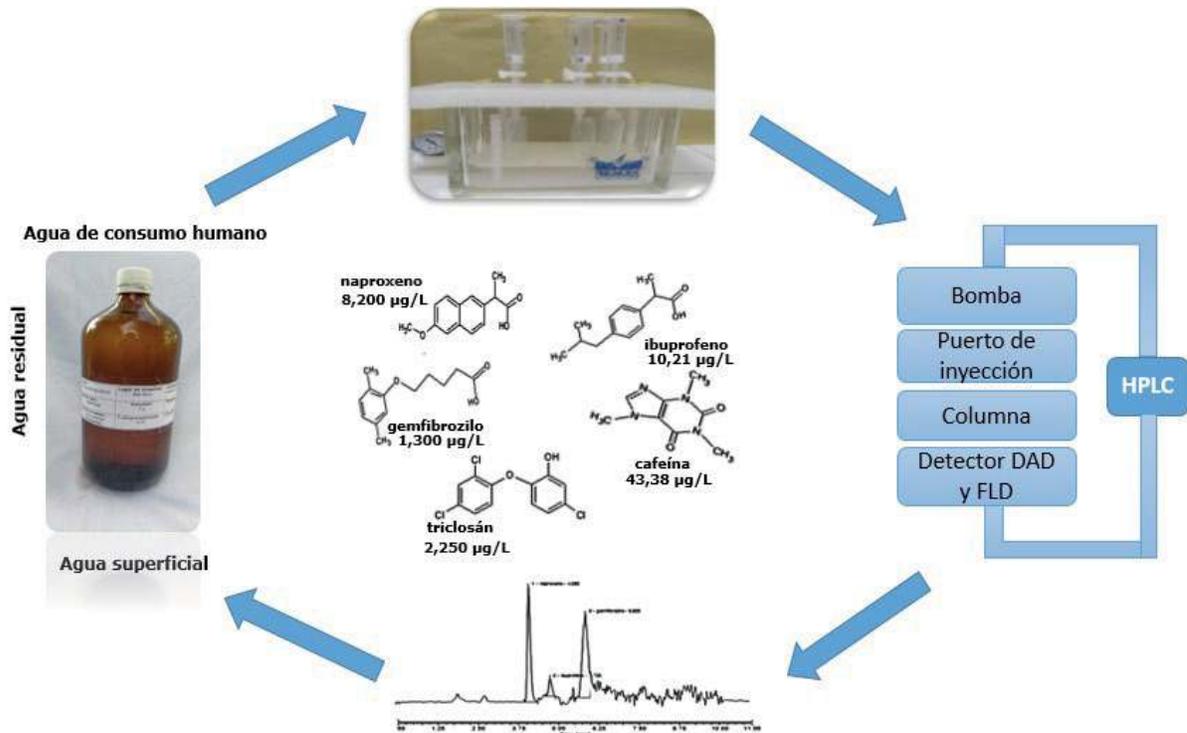
Purpose: This study aimed to evaluate the presence of five common emerging pollutants: naproxen, ibuprofen, gemfibrozil, caffeine and triclosan in samples of water for human, residual and surface consumption collected in the north of Colombia, representing thus one of the first studies to report the presence of these compounds in water sources in this region.

Methodology: Solid phase extraction (SPE) was used for the analysis of the water samples; the detection and quantification were carried out by high efficiency liquid chromatography with a diode array detector and molecular fluorescence (HPLC-DAD-FLD).

Results and conclusions: Ibuprofen was the most frequently found compound in the water samples, opposite to triclosan, which was the least detected (2.25 µg / L), caffeine was found with a maximum of 43.38 µg/L, while concentrations of naproxen and ibuprofen were between 0.047 and 10.21 µg/L, which is an important health concern due to presence of these compounds in drinking waters. These results show the anthropogenic pressure exerted on the aquatic compartments, which could become an environmental problem that may affect the dynamics and ecosystem services. It was found that the water supply plants do not take into account the presence of these compounds in their purification systems, which could become a public health issue in the future.

Keywords: Drinking water, surface water, pollutants, pharmaceutical compounds

RESUMEN GRÁFICO



Fuente: Autores

1. INTRODUCCIÓN

Los contaminantes emergentes (CE) se han convertido en un tema de interés global, pues se trata de una gran variedad de compuestos de origen antropogénico que pueden causar efectos negativos sobre el ambiente (Fent, Weston, & Caminada, 2006; Murray, Thomas, & Bodour, 2010). Los CE que generan mayor preocupación son los productos farmacéuticos y de cuidado personal (PFCP), ya que se comercializan en todo el mundo para prevenir, controlar y curar enfermedades en humanos y animales, razón por la que pueden entrar constantemente al ambiente (Uslu et al., 2013). En las últimas décadas, diversos estudios han reportado la presencia generalizada de PFCP y sus metabolitos en ecosistemas acuáticos (Jiang, Zhou, &

Sharma, 2013; Uslu et al., 2013). La principal vía de entrada de los PFCP a los sistemas acuáticos es por medio de las aguas residuales domésticas (Jiang et al., 2013). Después de su uso, los productos farmacéuticos se excretan sin cambios o como metabolitos que ingresan a las aguas residuales. Debido a que las plantas de tratamiento de aguas residuales (PTAR) poseen una eficiencia de remoción limitada para varios fármacos, estos se descargan en los efluentes de las PTAR contribuyendo a la contaminación de las aguas superficiales y raramente, de las aguas subterráneas y de agua potable (Santos et al., 2010). Además, las aguas residuales provenientes de hospitales, clínicas o fabricantes de fármacos también contribuyen

a las cargas totales de productos farmacéuticos en aguas residuales municipales (Santos et al., 2013; Sausseureau et al., 2013), de esta forma una gran proporción de estos compuestos y sus metabolitos son liberados a los cuerpos de aguas superficiales, originando un problema de contaminación sobre los ecosistemas acuáticos (lagos, ríos y mares) y sobre especies que entren en contacto con ellos (Comber et al., 2018).

Dentro de los CE más comunes se encuentra la cafeína, este es un estimulante del sistema nervioso central, considerado como la primera droga de uso frecuente en todo el mundo y ha sido bien aceptado como uno de los compuestos de actividad farmacéutica más ubicuos en el entorno natural (Kleywegt et al., 2019). Otro CE importante es el triclosán, descrito como un antimicrobiano de amplio espectro utilizado en una variedad de artículos para el hogar (US EPA, 2018). Recientemente, se prohibió la venta de productos antibacterianos que contengan triclosán, pues se concluyó que la exposición a largo plazo a esta sustancia podría generar riesgos para la salud, como resistencia bacteriana o efectos hormonales (Food and Drug Administration, 2016). Por otra parte, dos reconocidos CE como el naproxeno y el ibuprofeno, se utilizan de forma habitual y

extensa por sus propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias para tratar el dolor y la inflamación en la terapia humana y veterinaria. Estos compuestos pertenecen al grupo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y son una de las principales clases terapéuticas de moléculas que contaminan los ecosistemas acuáticos en todo el mundo (Parolini et al., 2020). Finalmente, otro CE remarcable es el gemfibrozilo, el cual es un fármaco de la clase de fibratos, utilizado como regulador de lípidos, que se halla entre los productos farmacéuticos que se encuentran con mayor frecuencia en el agua superficial (Gruppo di Lavoro OsMed, 2016).

Actualmente Colombia, al igual que muchos otros países latinoamericanos y europeos, no cuenta con una normativa sobre las concentraciones permisibles de CE en muestras de agua. En Colombia, son pocos los estudios realizados que permiten evidenciar la presencia de estos compuestos en las principales fuentes hídricas. En la tabla 1, se aprecian algunos reportes en muestras de agua superficial, potable, residual y de mar, llevados a cabo en las principales ciudades del país. Dentro de los compuestos estudiados, los más comunes son los pertenecientes a la clase de farmacéuticos.

Tabla 1. Estudios reportados en Colombia sobre la presencia de CE en agua.

Fuente	Año y sitio de estudio	Tipo de agua	Compuestos detectados
Arrubla et al.	2016, Pereira	Residual	ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, aspirina, ketoprofeno, cafeína, galaxolide, tonalida y dihidrojasmonato
Aristizabal-Ciro, Botero-Coy, López & Peñuela.	2017, Medellín	Superficial y potable	Ibuprofeno, diclofenaco, ácido clorhídrico, carbamazepina, benzofenona, metilparabeno, etilparabeno, butilparabeno, benzophenona.
Madera-Parra et al.	2018, Santiago de Cali	Superficial, residual, potable	10,11-dihydro-10,11-dihidroxicarbamazepina, ibuprofeno, gemfibrozilo, naproxeno, paracetamol carbamazepina, ácido fenofibrico ketoprofeno, N-acetil-4-aminoantipirina, N-formil-4-aminoantipirina, metoprolol, iopromida, iohexol, ácido diatrizoico, iopamidol, ácido iotalamico, sulfametoxazol, trimetoprim, dicloxacilina, claritromicina, metronidazol, dehidrato-eritromicina, tilosina, estronas, 4-iso-nonilfenol, bisfenol A, estriol, 4-tert-octilfenol, 17β-estradiol
Bedoya-Ríos et al.	2018, Bogotá	Superficial, residual, potable	4-tert-octilfenol, cafeína, fluoxetina, triclosan, bisfenol A, primidona, carbamazepina, trimetrin, estrona, progesterona, dimetilftalato, dietilftalato, bis(2-metoxietil)ftalato, bis(4-metil-2-pentil)ftalato, dipentilftalato, di-n-hexil-ftalato, bis(2-n-butoxietil)ftalato, Bis(2-etilhexil)ftalato
Botero-Coy et al.	2018; Bogotá, Medellín, Florencia-Caquetá, Tumaco-Nariño	Residual	Paracetamol, azitromicina, carbamazepina, ciprofloxacina, claritromicina, clindamicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, irbesartan, losartán, metronidazol, naproxeno, norfloxacina, sulfametoxazol, tetraciclina, trimetoprima, valsartán, venlafaxina
Pemberthy, Padilla, Echeverri & Peñuela	2020, Golfo de Urabá	Mar	Triclosan, ibuprofeno y diclofenaco

Fuente: Autores

Con base en lo anterior, el objetivo de este estudio fue evaluar la presencia de naproxeno, ibuprofeno, gemfibrozilo, cafeína y triclosán en muestras de agua superficial tomadas en el río Sinú, Córdoba, Colombia, en muestras de agua de consumo humano en la ciudad de Montería y en agua residual colectada en los diferentes canales de descargas de agua residual doméstica de la ciudad de Montería.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Área de estudio

Se tomaron las muestras de agua superficial en el río Sinú. Este río representa la principal fuente de abastecimiento de agua del departamento de Córdoba, desde su nacimiento, en el municipio de Ituango Antioquia, exactamente en el nudo del Paramillo, hasta su desembocadura, en el municipio de San Bernardo del Viento en Boca de Tinajones, en el mar Caribe. En total, el río Sinú atraviesa por 8 municipios: Tierralta, Valencia, Montería, Cereté, San Pelayo, Santa Cruz de Lorica, Cotorra y San Bernardo del Viento. Los sitios de muestreo se distribuyeron en la parte alta, media y baja de la cuenca del río. Las muestras de agua de consumo humano se tomaron en la ciudad de Montería, la cual posee la mayor población del departamento, los sitios de toma de muestras se ubicaron en las viviendas conectadas al sistema de distribución de agua de consumo

humano de la ciudad. Las muestras de agua residual se tomaron en los diferentes canales de descargas de agua residual doméstica de Montería, sobre los cuales se realizan vertimientos de las aguas residuales domésticas y residuos sólidos, debido a que en esta ciudad aún existe una deficiente cobertura del sistema de alcantarillado.

2.2. Colecta de muestras

La toma de muestras se llevó a cabo siguiendo los lineamientos establecidos en el Standard Methods (American Public Health Association, the American Water Works Association, 2017). Se realizó un muestreo puntual por cada sitio llevado a cabo durante los meses de marzo y abril 2019. En la tabla 2 se muestran los sitios de toma de muestra, sus coordenadas y una descripción del sitio.

Se colectaron las muestras de agua en botellas de vidrio ámbar y se refrigeraron a 4 °C, hasta transportarlas al laboratorio de Toxicología y Gestión Ambiental de la Universidad de Córdoba y almacenarlas para su posterior análisis.

En la figura 1 se muestran la ubicación geográfica de los sitios de muestreo para agua superficial y, en la figura 2, la ubicación de los sitios para agua de consumo humano y residual ubicados en la ciudad de Montería.

Tabla 2. Descripción de los sitios de toma de muestra.

Tipo de agua	Sitio	coordenadas	Descripción
Agua superficial	S1	N8°6'20.1" W76°00'53.8"	Ubicado en la zona rural de Tierralta, corregimiento Palmira
	S2	N8°10'41.0" W76°03'21.0"	Zona urbana del municipio, después del hospital de Tierralta
	S3	N08°46'23.3" W75°52'10.4"	Zona urbana detrás de un centro médico
		N08°48'05.3" W75°51'31.7"	Norte de la ciudad a 300 metros del punto de captación de agua del acueducto
	S5	N08°52'5.7" W75°49'56,7"	Zona rural antes de descarga aguas residuales al río Sinú
	S6	N8°53'25.6" W75°50'1.3"	Después de la descarga de aguas residuales al río Sinú
	S7	N 09°07'54" W75°50'12"	Zona rural del municipio de Lorica, corregimiento de Cotocá arriba
Agua de consumo humano	P1	N8°45'33.2" W75°52'58.7"	Ubicado en el centro de la ciudad
	P2	N8°45'36" W75°53'48"	Margen izquierda de la ciudad
	P3	N8°48'7.83" W75°51' 19.09"	Casa familiar, zona norte de la ciudad
	P4	N8°44'22,5" W75°53'47.4"	Casa familiar ubicada al sur de la ciudad
	P5	N8°44'9" W75°52'27.4"	Casa familiar al sur-este de la ciudad
Agua residual	R1	N8°47'56.6" W75°51'5.6"	Canal de agua residual, norte de la ciudad
	R2	N08°46'33.1" W075°50'54.4"	Canal de aguas residual y drenaje a 30 metros una institución educativa
	R3	N08°43'08.6" W075°50'18.4"	Salida de la ciudad, puente el Purgatorio
	R4	N08°45'32.5" W075°51'50"	Norte de la ciudad, construcción reciente de zona residencial
	R5	N08°46'08.1" W075°54'04.1"	Canal cerca de la entrada a las lagunas facultativas
	R6	N08°45'46.3" W075°52'28.5"	Canal ubicado a la altura de la avenida principal

Fuente: Autores

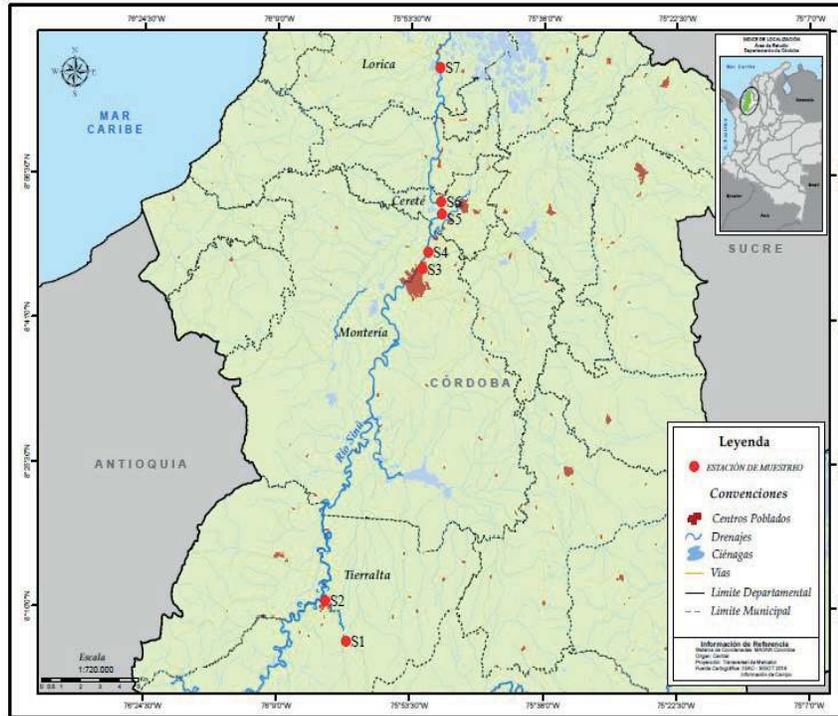


Figura 1. Ubicación geográfica de los puntos de muestro para agua superficial.

Fuente: Autores

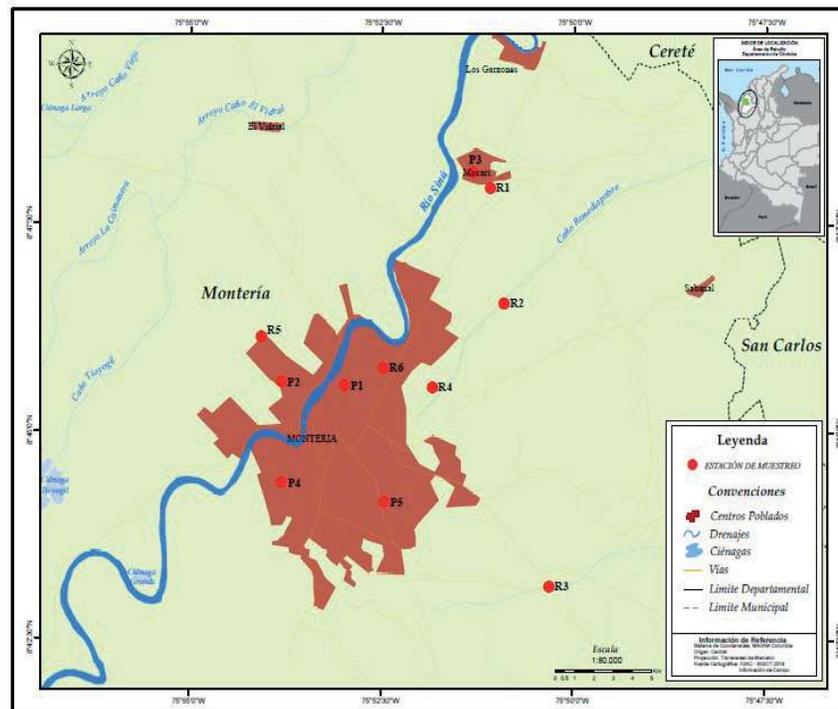


Figura 2. Ubicación geográfica de los puntos de muestro para agua de consumo humano y residual.

Fuente: Autores

2.3. Reactivos

Se empleó la mezcla Pharmaceuticals Mix #2 de Resteck (USA), que contenía estándares analíticos de naproxeno, ibuprofeno, gemfibrozilo y triclosán a una concentración de 20 µg/mL; para la cafeína se obtuvo una solución a 40 µg/mL de Thermo Scientific (Darmstadt - Germany) con una pureza del 99%; los solventes empleados fueron acetonitrilo, metanol y acetato de etilo suministrados por Merck, de grado cromatográfico. Se emplearon cartuchos de octadecilsilano (C18) de Agilet de 500 mg de relleno y volumen de 6 mL, agua tipo I obtenida con un desionizador (Barnstead Easy-pure II) de Thermo Scientific (conductividad 0,056 µS/cm, de USA), la extracción en fase sólida (SPE) se realizó en un recolector con puerto de vacío de Restek (USA).

2.4. Extracción de muestras de agua

Se siguió la metodología desarrollada por Santos et al. (2005); para lo cual se tomaron 500 mL de muestra; se filtraron con una membrana de celulosa de 0.45 µm; y se acidificaron a pH de 3 con ácido acético. Posteriormente, se realizó la extracción en fase sólida con cartuchos C18, previamente acondicionados con acetato de etilo, acetonitrilo y agua a pH 2. La muestra se pasó a través del cartucho a un flujo constante entre 1 a 2 mL/min. Se eluyeron los C18 con acetonitrilo y; después este extracto se concentró hasta 1 mL en corriente de nitrógeno para finalmente ser analizado en el cromatógrafo líquido.

2.5. Análisis cromatográfico

Para la detección y cuantificación de los compuestos en estudio, se usó un cromatógrafo líquido UHPLC Dionex Ultimate 3000 de Thermo Scientific (USA), equipado con una bomba cuaternaria LPP3400SD, un automuestreador WPS-3000 Splitloop, compartimiento de la columna termostaticado

TCC-3000, detector de arreglo de diodos (DAD) y detector de fluorescencia (FLD). Se usó una columna cromatográfica C18 de 150 mm de longitud, 46 mm ID y 5 µm de tamaño de partícula marca Restek (USA). Se empleó el software Chromeleon 7.0 (Thermo Scientific 2013) para el manejo de datos. El análisis cromatográfico se llevó a cabo en fase reversa en elución isocrática a una proporción de 75% de acetonitrilo y 25 % de agua, a un flujo inicial de 0,5 mL/min por 3,2 minutos, seguido de un flujo de 1 mL/min por 1,7 minutos y, finalmente, a un flujo de 0,5 mL/min hasta finalizar la corrida, la temperatura de la columna fue de 30 °C, el volumen de inyección de 20 µL. Para la determinación de la cafeína y el triclosán, se utilizó el detector DAD a longitudes de onda de 273 y 200 nm, respectivamente. Por otra parte, se detectaron el naproxeno, ibuprofeno y gemfibrozilo por fluorescencia, a longitud de excitación 230 y emisión 420 nm para el naproxeno, 224 nm para el ibuprofeno y 295 nm para el gemfibrozilo.

2.6. Control de calidad analítico

La técnica analítica empleada para el análisis de los compuestos en estudio en agua fue previamente validada en el laboratorio de Toxicología y Gestión Ambiental de la Universidad de Córdoba. La combinación de la metodología de extracción en fase sólida con cartuchos C18 y cromatografía líquida HPLC permitieron que este método se empleara fácilmente para el monitoreo de esta clase de compuestos en muestras de agua, lo que se ve reflejado en los valores obtenidos de los parámetros analíticos en el control de calidad. Se trazaron rectas de calibración para naproxeno, ibuprofeno, gemfibrozilo, cafeína y triclosan, obteniendo coeficientes de determinación (r^2) mayor a 0,994 en el rango lineal de 5-500 µg/L.

La exactitud de la metodología de analítica se evaluó fortificando muestras de agua a niveles de 10 y 500 µg/L y se les aplicó la metodología de extracción descrita anteriormente (sección 2.4). Se obtuvieron %R promedios de 111,07, 98,71, 92,61, 72,24 y 86,41 % para naproxeno, ibuprofeno, gemfibrozilo, cafeína y triclosán, respectivamente. Los límites de detección del método para naproxeno, ibuprofeno, gemfibrozilo, cafeína y triclosán fueron de 0,002, 0,008, 0,004, 0,010 y 0,008 µg/L respectivamente, mientras que los límites de cuantificación para los analitos en igual orden fueron de 0,01, 0,02, 0,01, 0,02, y 0,02 µg/L respectivamente, determinados como tres y diez veces la relación señal-ruido del blanco. Los porcentajes de recuperación de este método son parecidos a los reportados por Santos et al (2005), los cuales están en el rango de 71 a 103%. Respecto a los límites de cuantificación aquí obtenidos, estos son menores a los que estos autores reportan (6.2–319,8 µg/L). La precisión del método se calculó aplicando la metodología de extracción por diferentes analistas a muestras de agua fortificadas, esta se expresó como porcentaje de desviación estándar relativa dando como resultado una precisión menor del 15%.

2.7. Análisis estadístico

Para el análisis de los resultados obtenidos, se empleó el software Statgraphics Centurion XVII-X64 versión 18.1.13, aplicando estadística descriptiva, incluidos el cálculo de las frecuencias de detección con las concentraciones halladas y las gráficas de frecuencias. Para el caso de las rectas de calibrado realizadas en el control de calidad para cada compuesto en

estudio, se calculó el coeficiente de determinación (r^2) tomando como criterio de aceptación $r^2 > 0,990$.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Contaminantes emergentes en el agua

A la fecha, en la ciudad de Montería y en el departamento de Córdoba, no se reportaban estudios sobre compuestos farmacéuticos y de cuidado personal en agua, por lo que se desconoce la presión antropogénica ejercida sobre el ecosistema acuático, teniendo en cuenta que la población y la expansión urbana ha crecido en los últimos años. Por lo anterior, hasta donde sabemos este se convierte en el primer trabajo en dar a conocer esta problemática ambiental en la región.

Las frecuencias de detección global para los analitos analizados en los tres tipos de agua se muestran en la figura 3, donde el ibuprofeno fue el que presentó mayor frecuencia de detección, seguido del naproxeno, gemfibrozilo, cafeína y triclosán. La figura 3 refleja la ubicuidad que presenta el ibuprofeno al ser detectado en las tres clases de muestras de agua estudiadas (aguas superficiales, de consumo y residuales); este compuesto farmacéuticamente activo se reporta con frecuencia en el ambiente y causa desequilibrio en los ecosistemas (Bartoskova et al., 2013). Teniendo en cuenta las características hidrofílicas que exhibe el ibuprofeno como ácido orgánico débil, y el vertimiento continuo al ambiente este puede persistir y permanecer disueltos en la columna de agua o acumularse en el sedimento, plantas u organismos acuáticos o especies no objetivo (González-Mira et al., 2016).

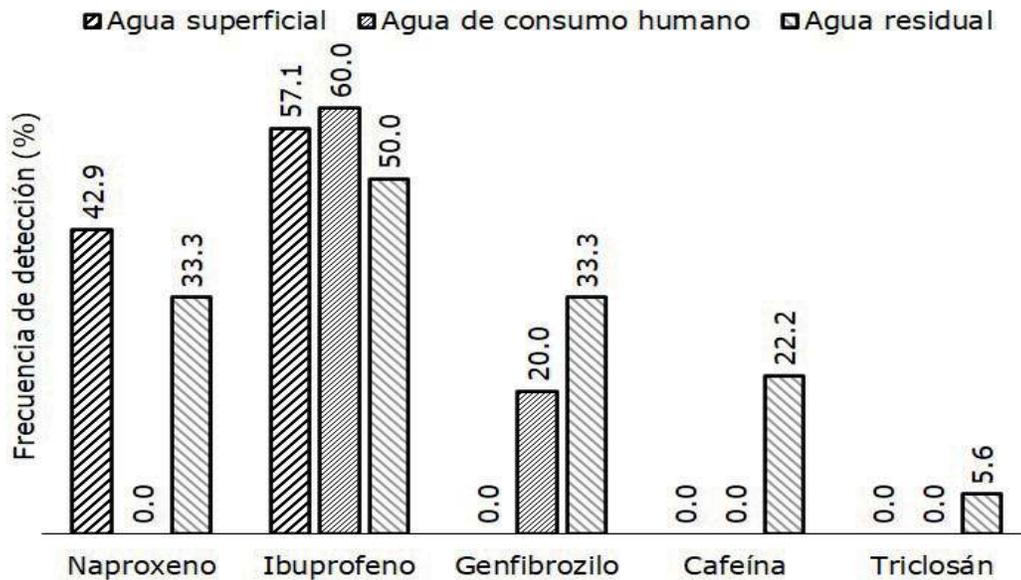


Figura 3. Frecuencia de detección global de los compuestos en estudio en las muestras de agua.

Fuente: Autores

Agua de consumo humano

Para las muestras de agua de consumo humano colectadas en la zona urbana de la ciudad de Montería, no se detectó naproxeno, cafeína ni triclosán en ninguno de los cinco sitios evaluados. Sin embargo, se detectó la presencia de gemfibrozilo e ibuprofeno. Gemfibrozilo fue detectado en un solo sitio (P3) con una concentración de 0,112 µg/L y para el ibuprofeno en 3 sitios de muestreo (P2, P3 y P4) con concentraciones entre 0,061 y 0,080 µg/L. La presencia de estos dos compuestos en muestras de agua de consumo humano puede indicar que el procedimiento de potabilización no es lo suficiente eficaz para su eliminación o que no se está teniendo en cuenta la presencia de esta clase de contaminantes dentro de los sistemas de tratamientos empleados. En general, estos compuestos no se incluyen en los parámetros de medición de la calidad del agua, dado que no cuentan con una normatividad que

establezca un límite máximo permisible. La tendencia en la frecuencia de detección del ibuprofeno en agua de consumo del presente estudio se asemeja a la reportada por Madera-Parra et al. (2018), donde el ibuprofeno, en este mismo tipo de muestra, fue el compuesto que se encontró con mayor frecuencia en las muestras de agua analizadas. El ibuprofeno es un medicamento ampliamente utilizado a nivel mundial y fue clasificado como medicamento esencial por la OMS en 2019 (WHO, 2019). En Colombia, el ibuprofeno fue el segundo analgésico más vendido dentro de los analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AINES); esta cifra aumenta debido a su condición de venta libre y a la automedicación (Roa & Cárdenas, 2013). es posible que esto sea un factor importante de su presencia en aguas de consumo.

Las concentraciones de naproxeno e ibuprofeno detectadas en agua de consumo se

encuentran en niveles bajos, en comparación con la dosis de los comprimidos terapéuticos comerciales. No existen criterios de valoración de toxicidad o ingestas diarias tolerables de posición regulatoria, para la exposición inadvertida a estos compuestos a través del agua de consumo u otras vías de exposición (WHO 2017, Abele et al, 2020). Por esta razón, es necesario llevar a cabo estudios desde el punto de vista toxicológico sobre los posibles efectos que estos pueden ocasionar en la salud, ya sea de forma individual, como mezcla de varios fármacos o por sus metabolitos de transformación. Sin embargo, en el caso del ibuprofeno, la ingesta de dosis altas de este fármaco puede alterar la composición microbiana intestinal durante el consumo a largo plazo (Weiss y Hennet, 2017), también puede alterar el sistema endocrino e inducir hipogonadismo (Kristensen et al., 2018). Por otra parte, Ellepola et al., (2020) encontraron que los productos de degradación del ibuprofeno pueden ser más tóxicos para la línea celular del riñón humano y la línea celular del hígado que el compuesto original, por lo que la presencia de este fármaco en aguas de consumo puede generar un riesgo para la salud humana.

Agua superficial

En la tabla 3, se muestran las concentraciones detectadas de naproxeno, ibuprofeno, gemfibrozilo, cafeína y triclosán, en las muestras de agua superficial, el naproxeno se detectó en 3 (S3, S4 y S7) de los 7 sitios muestreados con

un valor máximo de 0,417 µg/L en S7 ubicado sobre la parte baja del cauce del río Sinú, en el municipio de Lorica. Aunque este municipio cuenta con un sistema de tratamiento de aguas residuales en la zona urbana, la zona rural carece del mismo, por lo que los corregimientos realizan vertimiento de todas las aguas residuales directamente al río (Escobar, 2003), es posible que esto represente una fuente de ingreso de naproxeno a la cuenca del río Sinú.

Es importante resaltar que el río Sinú, a lo largo de su cauce, recibe la carga de contaminantes de 9 municipios, algunos de los cuales no cuentan con sistemas de tratamiento de aguas residuales, asimilando de forma directa contaminación de tipo orgánico e inorgánico (Frómata et. al, 2019). La presencia de naproxeno en el agua superficial puede comprometer la vida acuática. Por ejemplo, se sabe que el naproxeno puede afectar la expresión del ARNm e influir de manera negativa en el tracto gastrointestinal y los riñones del pez cebra (Ding et al., 2017), Además, puede causar edema pericárdico y daño hepático histopatológico, (Li et al., 2016) e inducir genotoxicidad (Ahmad et al., 2018 y Górnay et al., 2019). En humanos, el naproxeno puede causar efectos secundarios graves como hemorragias y úlceras tanto en el estómago como en el intestino, y efectos estructurales sobre la membrana de los eritrocitos humanos (Manrique et al., 2010).

Tabla 3. Concentración de naproxeno, ibuprofeno, gemfibrozilo, cafeína y triclosán ($\mu\text{g/L}$) en diferentes tipos de muestras de agua del departamento de Córdoba, Colombia.

Tipo de muestra	Punto de muestreo	Naproxeno	Ibuprofeno	Gemfibrozilo	Cafeína	Triclosán
Agua superficial	S1	ND	0,054	ND	ND	ND
	S2	ND	ND	ND	ND	ND
	S3	0,056	0,122	ND	ND	ND
	S4	0,225	0,049	ND	ND	ND
	S5	ND	ND	ND	ND	ND
	S6	ND	0,047	ND	ND	ND
	S7	0,417	ND	ND	ND	ND
	<i>Promedio*</i>	0,233	0,068	-	-	-
Agua de consumo humano	P1	ND	ND	ND	ND	ND
	P2	ND	0,080	ND	ND	ND
	P3	ND	0,061	0,112	ND	ND
	P4	ND	0,066	ND	ND	ND
	P5	ND	ND	ND	ND	ND
	<i>Promedio*</i>	-	0,069	0,112	-	-
Agua residual	R1	8,200	ND	1,300	43,380	2,250
	R2	1,400	10,210	0,660	2,430	ND
	R3	ND	3,190	ND	1,030	ND
	R4	ND	ND	0,650	ND	ND
	R5	2,130	ND	0,780	ND	ND
	R6	ND	ND	0,430	1,630	ND
	<i>Promedio*</i>	3,910	6,700	0,764	12,118	2,250

ND= no detectado. **Fuente:** Autores

Para el caso del ibuprofeno, las concentraciones detectadas en el presente estudio en agua superficial (ND-0.122 µg/L) fueron inferiores a las halladas por Da Silva et al., (2011), (0.277 µg/L) en aguas de la Cuenca del río Ebro, España. Las concentraciones de naproxeno e ibuprofeno se encontraron en el rango de las reportadas por Madera-Parra et al., (2018) en aguas de río en la ciudad de Cali, Colombia, con valores entre 0,03 y 1,2 µg/L. se ha detectado ibuprofeno en agua superficial, subterránea y de consumo humano en 47 países en todo el mundo, con concentraciones ambientales medias y máximas mundiales de 0.108 µg/L y 303 µg/L, respectivamente (Aus der Beek et al., 2016).

En especies acuáticas, como peces, el ibuprofeno puede provocar alteraciones en la reproducción y el desarrollo (Vianneth y Roa, 2013), estrés oxidativo y cambios hematológicos (0.1, 1.0 y 10 µg/L) (Mathias et al., 2018). En la especie *Rhamdia quelen*, expuesta durante 14 días a ibuprofeno a concentraciones ambientales (0, 0.1, 1 y 10 µg/L), este causó nefrotoxicidad y demostró un efecto inmunosupresor (Mathias., et al 2018). En las muestras de agua superficial estudiadas en este trabajo, no se detectó gemfibrozilo, cafeína ni triclosán en ninguno de los siete sitios de muestreo. Además, el ibuprofeno muestra un impacto adverso en las células renales humanas, las células hepáticas y las especies del microbiota intestinal incluso con una exposición a muy corto plazo (WE Bennett Jr. et al., 2009).

Las concentraciones detectadas se pueden trazar como información base sobre compuestos farmacéuticos en aguas del río Sinú, el tercero más grande, después del Magdalena y el Atrato, y que desemboca en el Mar Caribe (Acosta-Ordoñez & Acosta-Ordoñez, 2013).

Agua residual

En las muestras de agua residual se encontraron las mayores concentraciones de cada uno de los cinco compuestos analizados, lo que muestra la carga de contaminantes que se transporta a través de las mismas. De los compuestos objeto del estudio, el triclosán fue el que se encontró en menor proporción, con una frecuencia de detección global del 5,6%; únicamente se detectó en el sitio muestreo de agua residual R1, con una concentración de 2,25 µg/L. La baja frecuencia de detección de triclosán se podría atribuir a que puede ser degradado por microorganismos y formar clorofenoles y dioxinas (Peña-Álvarez & Castillo-Alanís, 2015). Sin embargo, es importante destacar que el triclosán presente en el agua residual puede transportarse a los sistemas lóticos, como los ríos, por medio de esorrentía donde, dada su toxicidad, podría afectar a las bacterias y el fitoplancton, y ser tóxico para algunos organismos acuáticos; además, tiene una tendencia a acumularse en los organismos por ser lipofílico (Rüdel et al., 2013). El triclosán también interfiere con la absorción de yoduro y el eje hipotalámico-pituitario-tiroideo debido a su estructura similar con las hormonas tiroideas (Chen et al., 2014).

La cafeína en el agua residual se detectó en el 66% de las muestras de agua residual, con un máximo de 43,38 µg/L (tabla 2), siendo esta la mayor concentración encontrada de todos los compuestos estudiados y en todos los tipos de muestra analizados. La cafeína ha sido catalogada como un indicador antropogénico de contaminación, teniendo en cuenta la cantidad de productos en los que se encuentra (Ferreira, 2005). La evidencia ha demostrado que la exposición prolongada a niveles traza de cafeína podría provocar la muerte de algunos organismos acuáticos (Pires et al., 2016). En un estudio realizado por Pennington et al., (2017), se reportó que la exposición a cafeína (0,5-18,0 µg/L) durante 28 días causó 8,3, 12,5 y 22,2%

de Mortalidad de *Hediste diversicolor*, *Diopatra neapolitana* y *Arenicola marina*, tres especies de poliquetos con características de ciclo de vida y buena propiedad bioindicadora de las condiciones ambientales.

En el agua residual, el gemfibrozilo fue el compuesto que presentó una mayor frecuencia de detección (83,3%), la máxima concentración detectada fue de 1,30 µg/L, en el sitio R1. Este regulador lípido es uno de los fármacos más recetados en todo el mundo y de los que se encuentran con mayor frecuencia en agua superficial y residual (Barreto et al., 2018). De la misma forma que el triclosán, el gemfibrozilo puede transportarse a los ríos. donde su presencia podría inducir algunas alteraciones en especies como los peces. En la dorada (*Sparus aurata*), se ha informado que causa efectos genotóxicos a una concentración que se detecta con frecuencia en el ambiente (1,5 µg/L) (Barreto et al., 2017), afecta la transcripción de genes clave involucrados en la homeostasis de lípidos y se caracterizó como un agente inductor de estrés (Teles et al., 2016). Aunque relacionar los niveles de gemfibrozilo detectados en agua superficial y residual con los padecimientos de enfermedades cardiovasculares en una población es algo que requiere de muchos estudios, la detección de gemfibrozilo se podría incluir como un indicador de esta enfermedad, siendo necesario implementar un programa de ecofarmacovigilancia basada en la detección de gemfibrozilo.

Actualmente, la ciudad de Montería, cuenta con sistemas de tratamiento de aguas residuales (4 en total) con estructura de cribado, retención de grasas y cámara común de llegada, que involucran siete sistemas de lagunas facultativas. Estos resultados pueden ser útiles para el diseño de futuras plantas de tratamiento de aguas residuales (PTAR) que permitan la eliminación de CE en el agua.

4. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este estudio muestran la presencia generalizada de los compuestos farmacéuticos en el sistema acuático. Se resalta la detección de ibuprofeno y gemfibrozilo en agua de consumo humano revelando la baja eficacia del proceso de potabilización empleado. En los tres tipos de agua analizados, el ibuprofeno fue el compuesto que se detectó con mayor frecuencia, lo que se podría relacionar con alto consumo de este analgésico por parte de la población. La presencia de naproxeno e ibuprofeno en muestras de agua de río fueron bajas, pero muestran un pequeño aporte a la problemática de contaminación asociada al río Sinú, a pesar de factores como la dilución de los cuerpos de agua y la capacidad de atenuación natural que ayudan a la eliminación de estos compuestos. Las concentraciones encontradas de naproxeno, ibuprofeno, gemfibrozilo, cafeína y triclosán pueden trazarse como base o referencia en la medición de compuestos emergentes en esta región del país. Es necesaria la realización de más estudios que permitan comprender y evidenciar el impacto ambiental de los CE, ampliando la gama de compuestos por estudiar y que incluyan sus metabolitos y efectos ecotoxicológicos asociados. Este estudio es el primero en documentar concentraciones de estos CE en este tipo de aguas, por lo que la información derivada del mismo es el punto de partida para otras investigaciones.

CONTRIBUCIÓN DE LA AUTORÍA

Joel Alean Flórez: Metodología de análisis, colecta de muestras, borrador original. **Daniela Márquez Méndez:** Metodología de análisis, borrador original y colecta de muestras. **Saudith Burgos Núñez:** análisis de datos, revisión y edición. **German Enamorado Montes:** análisis de datos, revisión y edición. **José Marrugo Negrete:** manejo de recursos, supervisión y revisión.

AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Ciencias Básicas de la Universidad de Córdoba, Colombia por la financiación de la investigación desarrollada en a través del proyecto de convocatoria interna código: FCB 02-2017.

LITERATURA CITADA

- Acosta-Ordoñez, K. D. (2013). La economía de las aguas del río sinú. *CEER*. https://www.banrep.gov.co/sites/default/files/publicaciones/archivos/dtser_194.pdf
- Ahmad, M.H., M. Fatima, M. Hossain, A. Ch. Mondal. (2018). Evaluation of naproxen-induced oxidative stress, hepatotoxicity and in-vivo genotoxicity in male Wistar rats. *J. Pharm. Anal*, 8(6), 400-406. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2018.04.002>
- American Public Health Association, the American Water Works Association. (2017). Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater 23th Ed. American Public Health Association, American Water Works Association. Water Environment Federation, Washington, DC.
- Aristizabal-Ciro, C., Botero-Coy, A. M., López, F. J., y Peñuela, G. A. (2017). Monitoring pharmaceuticals and personal care products in reservoir water used for drinking water supply. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(8), 7335-7347. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-8253-1>
- Arrubla, J. P., Cubillos, J. A., Ramírez, C. A., Arredondo, J. A., Arias, C. A., y Paredes, D. (2016). Pharmaceutical and personal care products in domestic wastewater and their removal in anaerobic treatment systems: Septic tank-up flow anaerobic filter. *Ingeniería E Investigación*, 36(1), 70-78. <https://doi.org/10.15446/ing.investig.v36n1.53076>
- Aus der Beek, T., F.A. Weber, A. Bergmann, S. Hickmann, I. Ebert, A. Hein, A. Küster. (2016), Pharmaceuticals in the environment—global occurrences and perspectives. *Environ. Toxicol. Chem.*, 35 (4) pp. 823-835. <https://doi.org/10.1002/etc.3339>
- Barreto, A., Luis, L. G., Paíga, P., Santos, L. H. M. L. M., Delerue-Matos, C., Soares, A. M. V. M., ... y Oliveira, M. (2018). A multibiomarker approach highlights effects induced by the human pharmaceutical gemfibrozil to gilthead seabream *Sparus aurata*. *Aquatic Toxicology*, 200, 266-274. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2018.05.012>
- Barreto, L.G. Luis, A.M.V.M. Soares, P. Paíga, L.H.M.L.M. Santos, C. Delerue-Matos, K. Hylland, y S. Loureiro, M. Oliveira. (2017) Genotoxicity of gemfibrozil in the gilthead seabream (*Sparus aurata*) Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen., 821, pp. 36-42. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2017.05.011>
- Bartoskova, M., Dobsikova, R., Stancova, V., Zivna, D., Blahova, J., Marsalek, P., Zelnickova, L., Bartos, M., Di Tocco, F.C., y Faggio, C., (2013). Evaluation of ibuprofen toxicity for zebrafish (*Danio rerio*) targeting on selected biomarkers of oxidative stress. *Neuroendocrinol. Lett.*, 34, 102-108.
- Bedoya-Ríos, D. F., Lara-Borrero, J. A., Duque-Pardo, V., Madera-Parra, C. A., Jimenez, E. M., & Toro, A. F. (2018). Study of the occurrence and ecosystem danger of selected endocrine disruptors in the urban water cycle of the city of Bogotá, Colombia. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 53(4), 317-325.
- Bennett Jr., W.E., Y.P. Turmelle, R.W., Shepherd (2009). Ibuprofen-induced liver injury in an adolescent athlete. *Clin. Pediatr.*, 48, 84-86. <https://doi.org/10.1177/0009922808320797>
- Botero-Coy, A. M., Martínez-Pachón, D., Boix, C., Rincón, R. J., Castillo, N., Arias-Marín, L. P., y Hernández, F. (2018). An investigation into the occurrence and removal of pharmaceuticals in Colombian wastewater. *Science of the Total Environment*, 642, 842-853. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.06.088>
- Chen, Z.-F., G.G. Ying, Y.S. Liu, Q.Q. Zhang, J.L. Zhao, S.S. Liu, J. Chen, F.J. Peng, H.J. Lai, C.G. (2014). Pan Triclosan as a surrogate for household biocides: an investigation into biocides in aquatic environments of a highly urbanized region. *Water Res.*, 58 pp. 269-279. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.03.072>

- Comber, S., Gardner, M., Sörme, P., Leverett, D., y Ellor, B. (2018). Active pharmaceutical ingredients entering the aquatic environment from wastewater treatment works: A cause for concern? *Science of the Total Environment*, 613, 538-547. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.09.101>
- Da Silva, B. F., Jelic, A., López-Serna, R., Mozeto, A. A., Petrovic, M., y Barceló, D. (2011). Occurrence and distribution of pharmaceuticals in surface water, suspended solids and sediments of the Ebro river basin, Spain. *Chemosphere*, 85(8), 1331-1339. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.07.051>
- Ding, ., K. Lin, B. Yang, M. Yang, J. Li, W. Li, J. (2017). Gan Biodegradation of naproxen by freshwater algae *Cymbella* sp. and *Scenedesmus quadricauda* and the comparative toxicity. *Bioresour. Technol.*, 238, pp. 164-173. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2017.04.018>
- Ebele, A. J., Oluseyi, T., Drage, D. S., Harrad, S., & Abdallah, M. A. E. (2020). Occurrence, seasonal variation and human exposure to pharmaceuticals and personal care products in surface water, groundwater and drinking water in Lagos State, Nigeria. *Emerging Contaminants*, 6, 124-132. <https://doi.org/10.1016/j.emcon.2020.02.004>
- Ellepola, N., Ogas, T., Turner, D. N., Gurung, R., Maldonado-Torres, S., Tello-Aburto, R., ... y Rubasinghege, G. (2020). A toxicological study on photo-degradation products of environmental ibuprofen: Ecological and human health implications. *Ecotoxicology and environmental safety*, 188, 109892. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.109892>
- Escobar, J. (2003). La contaminación de los ríos y sus efectos en las áreas costeras y el mar. *Serie Recursos Naturales e Infraestructura*, 50, 63.
- Fent, K., Weston., y A., caminada, D., (2006). Ecotoxicology of Human Pharmaceuticals. *Aquat. Toxicol*, 76, 122-159. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2005.09.009>
- Ferreira, A. P. (2005). Caffeine as an environmental indicator for assessing urban aquatic ecosystems. *Cadernos De Saúde Pública*, 21(6), 1884-1892. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2005000600038>
- Food and Drug Administration, HHS. (2016). Safety and effectiveness of consumer antiseptics; topical antimicrobial drug products for over-the-counter human use. final rule. *Federal Register*, 81(172), 61106-61130.
- Frómota, A. E. N., & Inzunza, Z. C. L. (2019). Tópicos sobre contaminantes y contaminación del agua. https://www.researchgate.net/profile/German-Enamorado-Montes/publication/340793222_Remocion_de_fragancias_presentes_en_agua_de_rio_mediante_sistemas_de_humedales_construidos/links/5e9dee1f299bf13079ad831e/Remocion-de-fragancias-presentes-en-agua-de-rio-mediante-sistemas-de-humedales-construidos.pdf
- González-Mira, A., I. Varó, M. Solé, y A. Torreblanca (2016). Drugs of environmental concern modify *Solea senegalensis* physiology and biochemistry in a temperature-dependent manner *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 23, 20937-20951. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7293-x>
- Górny, D., Guzik, U., Hupert-Kocurek, K., y Wojcieszńska, D. (2019). Naproxen ecotoxicity and biodegradation by *Bacillus thuringiensis* B1 (2015b) strain. *Ecotoxicology and environmental safety*, 167, 505-512. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.10.067>
- Gruppo di Lavoro OsMed, L'uso dei farmaci in Italia. (2016). Rapporto Nazionale, Anno 2015, pp. 566. Agenzia Italiana del Farmaco AIFA. Recuperado de http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2015__AIFA.pdf
- Jiang, J., Zhou, Z., y Sharma, V. K. (2013). Occurrence, transportation, monitoring and treatment of emerging micro-pollutants in waste water—a review from global views. *Microchemical Journal*, 110, 292-300. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2013.04.014>
- Kleywegt, S., M. Payne, F. Ng, T. Fletcher. (2019). Environmental loadings of active pharmaceutical ingredients from manufacturing facilities in Canada. *Sci. Total Environ.*, 646, pp. 257-264. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.07.240>
- Kristensen, D. M., Desdoits-Lethimonier, C., Mackey, A. L., Dalgaard, M. D., De Masi, F., Munkbøl, C. H., y Jégou, B. (2018). Ibuprofen alters human testicular physiology to produce a state of compensated hypogonadism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(4), E715-E724. <https://doi.org/10.1073/pnas.1715035115>
- Li, Q., P. Wang, L. Chen, H. Gao, L. Wu (2016). Acute toxicity and histopathological effect of naproxen in zebrafish (*Danio rerio*) early life stages. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 23, 18832-18841. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7092-4>

- Madera-Parra, C. A., Jiménez-Bambague, E. M., Toro-Vélez, A. F., Lara-Borrero, J. A., Bedoya-Ríos, D. F., & Duque-Pardo, V. (2018). Estudio exploratorio de la presencia de microcontaminantes en el ciclo urbano del agua en Colombia: caso de estudio Santiago de Cali. *Revista Internacional De Contaminación Ambiental*, 34(3), 475-487. <https://doi.org/10.20937/rica.2018.34.03.10>
- Manrique-Moreno, M., Suwalsky, M., Villena, F., & Garidel, P. (2010). Effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drug naproxen on human erythrocytes and on cell membrane molecular models. *Biophysical chemistry*, 147(1-2), 53-58. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2009.12.010>
- Mathias, F. T., Fockink, D. H., Disner, G. R., Prodocimo, V., Ribas, J. L. C., Ramos, L. P., ... & de Assis, H. C. S. (2018). Effects of low concentrations of ibuprofen on freshwater fish *Rhamdia quelen*. *Environmental toxicology and pharmacology*, 59, 105-113. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2018.03.008>
- Murray, K. E., Thomas, S. M., & Bodour, A. A. (2010). Prioritizing research for trace pollutants and emerging contaminants in the freshwater environment. *Environmental Pollution*, 158(12), 3462-3471. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2010.08.009>
- Parolini, M. (2020). Toxicity of the Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) acetylsalicylic acid, paracetamol, diclofenac, ibuprofen and naproxen towards freshwater invertebrates: A review. *Science of The Total Environment*, 740, 140043. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140043>
- Pemberthy, D., Padilla, Y., Echeverri, A., & Peñuela, G. A. (2020). Monitoring pharmaceuticals and personal care products in water and fish from the gulf of Urabá, Colombia. *Heliyon*, 6(6), e04215. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04215>
- Peña-Álvarez, A., & Castillo-Alanís, A. (2015). Identificación y cuantificación de contaminantes emergentes en aguas residuales por microextracción en fase sólida-cromatografía de gases-espectrometría de masas (MEFS-CG-EM). *TIP Revista Especializada En Ciencias Químico-Biológicas*, 18(1), 29-42. <https://doi.org/10.1016/j.recqb.2015.05.003>
- Pires, A., Almeida, Â., Calisto, V., Schneider, R. J., Esteves, V. I., Wrona, F. J., ... & Freitas, R. (2016). Long-term exposure of polychaetes to caffeine: Biochemical alterations induced in *Diopatra neapolitana* and *Arenicola marina*. *Environmental Pollution*, 214, 456-463.
- Roa, M. V. S., & Cárdenas, G. G. (2013). Condición de venta de analgésicos antiinflamatorios no esteroides, legalmente autorizados para su comercialización en colombia. estrategias de uso racional. *Revista Colombiana De Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 42(2), 145-168.
- Rüdel, ., W. Böhmer, M. Müller, A. Fliedner, M. Ricking, D. Teubner, y C. Schröter-Kermani. (2013). Retrospective study of triclosan and methyl-triclosan residues in fish and suspended particulate matter: results from the German Environmental Specimen bank. *Chemosphere*, 91, pp. 1517-1524. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.12.030>
- Santos, J. L., Aparicio, I., Alonso, E., & Callejón, M. (2005). Simultaneous determination of pharmaceutically active compounds in wastewater samples by solid phase extraction and high-performance liquid chromatography with diode array and fluorescence detectors. *Analytica Chimica Acta*, 550(1-2), 116-122. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2005.06.064>
- Santos, L. H., Gros, M., Rodriguez-Mozaz, S., Delerue-Matos, C., Pena, A., Barceló, D., & Montenegro, M. C. B. (2013). Contribution of hospital effluents to the load of pharmaceuticals in urban wastewaters: Identification of ecologically relevant pharmaceuticals. *Science of the Total Environment*, 461, 302-316. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.04.077>
- Santos, L. H., A.N. Araújo, A. Fachini, A. Pena, C. Delerue-Matos, M.C.B.S.M. Montenegro. (2010). Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *J. Hazard. Mater.*, 175 (1-3), pp. 45-95. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2009.10.100>

- Saussereau, E., Lacroix, C., Guerbet, M., Cellier, D., Spiroux, J., & Goullé, J. (2013). Determination of levels of current drugs in hospital and urban wastewater. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 91(2), 171-176. <https://doi.org/10.1007/s00128-013-1030-7>
- Teles, M., C. Fierro-Castro, P. Na-Phatthalung, A. Tvarijonaviciute, A.M.V.M. Soares, L. Tort, M. Oliveira. (2016). Evaluation of gemfibrozil effects on a marine fish (*Sparus aurata*) combining gene expression with conventional endocrine and biochemical endpoints. *J Hazard Mater*, 318, 600-607. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.07.044>
- US EPA. (2018). Triclosan. Recuperado de <https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/triclosan>, el 8 de julio de 2018.
- Uslu, M. O., Jasim, S., Arvai, A., Bewtra, J., & Biswas, N. (2013). A survey of occurrence and risk assessment of pharmaceutical substances in the great lakes basin. *Ozone: Science & Engineering*, 35(4), 249-262. <https://doi.org/10.1080/01919512.2013.793595>
- Vianneth, M., & S. Roa. (2013), Condición de venta de analgésicos antiinflamatorios no esteroides, legalmente autorizados para su comercialización en Colombia. Estrategias de uso racional. *Rev. Colomb. Cienc. Quimico-Farm.*, 42, pp. 145-168. ISSN: 0034-7418.
- Weiss, G. A., & Hennes, T. (2017). Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 74(16), 2959-2977. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2509-x>
- World Health Organization. (2019). *WHO Technical Report Series The Selection and Use of Essential Medicines: Report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2019 (Including the 21st WHO Model List of Essential Medicines and the 7th WHO Model List of Essential Medicines for Children)*. Ginebra
- World Health Organization. (2017). *WHO Guidelines for drinking water quality, fourth edition incorporating the first addendum*. Recuperado de: https://www.who.int/water_sanitation_health/publications/drinking-water-quality-guidelines-4-including-1st-addendum/en/

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses



Licencia de Creative Commons

Revista de Investigación Agraria y Ambiental is licensed under a Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional License.