



Universidad de Chile
Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas
Departamento de Ingeniería Civil

PRESENCIA DE CONTAMINANTES EMERGENTES EN AGUAS
Y SU IMPACTO EN EL ECOSISTEMA.
ESTUDIO DE CASO: PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
EN LA CUENCA DEL RIO BIOBÍO, REGION DEL BIOBÍO, CHILE

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGISTER EN CIENCIAS DE LA INGENIERIA
MENCIÓN RECURSOS Y MEDIO AMBIENTE HIDRICO

DEYANIRA HENRIQUEZ VILLA

PROFESOR GUIA:
ANA MARIA SANCHA FERNANDEZ

MIEMBROS DE LA COMISION:
RICARDO BARRA RIOS
CARLOS ESPINOZA CONTRERAS

SANTIAGO DE CHILE
ENERO 2012

RESUMEN

La actividad que diariamente desarrollamos como sociedad implica que generamos alteraciones sobre nuestro entorno y el medio ambiente. Así, actividades tan comunes como la higiene personal o el cuidado de la salud pueden generar serios problemas en el ecosistema, dado que incorporamos a éste una serie de sustancias de diferente origen y naturaleza química, de los cuales se sabe relativamente poco respecto de su impacto en los distintos compartimentos ambientales y en el ser humano, sustancias que los investigadores han dado en denominar contaminantes emergentes.

Dentro de estos contaminantes están los productos farmacéuticos y sus subproductos (metabolitos), un tema interesante de estudiar considerando que, a nivel internacional, las investigaciones en este campo se vienen desarrollando hace ya 20 años; y si bien no se trata de compuestos persistentes, su constante utilización y vertimiento los hacen estar presentes en nuestro entorno. La principal fuente de ingreso al ecosistema de este tipo de compuestos son las descargas de aguas servidas no tratadas y los efluentes de las plantas de tratamiento de esta agua; y en lo que respecta a la presencia de productos y subproductos farmacéuticos en agua para consumo humano, existe ciertamente un riesgo menor para la población, que debe ser estudiado. Actualmente las plantas de tratamiento, ya sea de agua para consumo humano como las de aguas servidas, no están diseñadas para tratar y eliminar productos y subproductos farmacéuticos, por lo que conocer de su presencia en nuestro entorno es fundamental.

El trabajo experimental de esta Tesis se desarrolló en la Región del Biobío, específicamente en tres localidades ubicadas en la cuenca del río Biobío (Santa Bárbara, Los Ángeles y Concepción), uno de los ríos más importantes del país y en donde se desarrolla una variada gama de actividades, en el mes de diciembre de 2010; evaluándose la probable presencia de fármacos en los sistemas de tratamiento de agua para consumo humano y en los sistemas de tratamiento de aguas servidas, tanto en la entrada al sistema de tratamiento como en la salida del mismo.

Los resultados obtenidos son claros al mostrar que la mayor presencia de estos compuestos se observa en las aguas servidas crudas, mientras que en las aguas destinadas al consumo humano, en el caso particular de las localidades en estudio, no se observó presencia de los mismos.

Este trabajo de tesis debe ser considerado como un diagnóstico preliminar, el inicio de una línea de trabajo relacionada con la presencia de fármacos en las aguas servidas, el cómo los sistemas de tratamiento de dichas aguas son capaces de removerlos, la posterior descarga de las aguas tratadas al ecosistema y el comportamiento de dichas sustancias en éste, recomendándose realizar un estudio más acabado respecto de la presencia de fármacos en nuestros ecosistemas, de forma tal de poder a futuro pensar en el establecimiento de una regulación ambiental que incluya este tipo de compuestos.

A mi hija Paula, por haberme acompañado y abrazado en este desafío.

A mi familia y seres queridos, por estar siempre presentes.

A mis amigos, los viejos y los nuevos, por su apoyo y sabiduría.

A los Maestros que encontré en la Universidad, por enseñarme más que materias técnicas.

INDICE DE CONTENIDOS

CAPITULO I.....	1
INTRODUCCION Y JUSTIFICACION	1
CAPITULO II.....	6
ANTECEDENTES GENERALES.....	6
2.1. ¿Qué son los Contaminantes Emergentes?.....	6
2.1.1. Antibióticos utilizados en medicina y veterinaria: trimetoprima, eritromicina, lincomicina, sulfametoxazola	8
2.1.2. Medicamentos analgésicos y anti-inflamatorios: Analgésicos no opioides/Drogas anti-inflamatorias no esteroidales (Non-steroidal antiinflammatory drugs: NSAID por sus siglas en inglés)	9
2.1.3. Medicamentos psiquiátricos: antidepresivos y antiepilépticos.....	10
2.1.4. Medicamentos reguladores de lípidos - betabloqueadores	12
2.1.5. Medicamentos Contraceptivos/Anticonceptivos y sustancias “imitadoras” de la acción de andrógenos.....	14
2.2. Comportamiento Ambiental de Fármacos	15
2.3. Impactos en el Ecosistema Derivados de la Presencia de Fármacos	18
2.3.1. Aguas subterráneas	18
2.3.2. Toxicidad de fármacos en el ecosistema	19
2.3.2.1. Antibióticos utilizados en medicina y veterinaria	20
2.3.2.2. Medicamentos analgésicos y anti-inflamatorios (Analgésicos no opioides/Drogas anti-inflamatorias no esteroidales (Non-steroidal antiinflammatory drugs: NSAID por sus siglas en inglés))	21
2.3.2.3. Medicamentos psiquiátricos.....	22
2.3.2.4. Medicamentos reguladores de lípidos	23
2.3.2.5. Medicamentos contraceptivos/anticonceptivos y sustancias “imitadoras” de la acción de andrógenos.....	24
2.3.3. Aguas superficiales.....	26
2.3.3.1. Antibióticos utilizados en medicina y veterinaria	26
2.3.3.2. Medicamentos analgésicos y anti-inflamatorios (Analgésicos no opioides/Drogas anti-inflamatorias no esteroidales (Non-steroidal antiinflammatory drugs: NSAID por sus siglas en inglés))	27
2.3.3.3. Medicamentos psiquiátricos.....	30
2.3.3.4. Medicamentos reguladores de lípidos	31
2.3.3.5. Medicamentos contraceptivos/anticonceptivos y sustancias “imitadoras” de la acción de andrógenos.....	32
2.4. Marco Regulatorio.....	34
2.4.1. Experiencia Internacional	34
2.4.1.1. Estados Unidos de Norteamérica	35
2.4.1.2. Unión Europea.....	38
2.4.1.3. OMS: Organización Mundial de la Salud	41
2.4.2. Experiencia Nacional.....	41
2.4.2.1. Normativa para agua para consumo y/o uso humano	41
2.4.2.2. Normativa de emisión de residuos líquidos.....	44
2.4.2.3. Normativa de calidad ambiental	45

CAPITULO III	48
EFICIENCIA DE PROCESOS DE TRATAMIENTO EN REMOCIÓN DE FÁRMACOS DE AGUAS PARA CONSUMO HUMANO Y RESIDUALES	48
3.1. Tratamiento de Aguas para Consumo Humano.....	48
3.1.1. Antecedentes sobre presencia de fármacos en fuentes de agua para consumo humano	51
3.1.2. Eficiencia de procesos de tratamiento para remoción de fármacos en aguas para consumo humano.....	53
3.2. Tratamiento de Aguas Residuales	54
3.2.1. Antecedentes sobre presencia de fármacos en aguas residuales.....	55
3.2.2. Eficiencia de procesos de tratamiento en remoción de fármacos específicos	56
3.2.2.1. Eficiencia de Remoción en Tratamiento Secundario con lodos activados.....	60
3.2.2.2. Eficiencia de Remoción en Tratamiento Terciario: Mejoramiento de los Sistemas de Tratamiento de Aguas Residuales.	61
CAPITULO IV	71
EXPERIENCIA INTERNACIONAL EN REMOCIÓN DE FÁRMACOS	71
4.1. Remoción de Fármacos en Plantas de Tratamiento de Agua Potable	71
4.1.1. Estados Unidos: Estado de New Jersey.....	71
4.1.2. Estados Unidos: Estudio en Zonas Horarias Pacífico, Central y Este.....	73
4.2. Remoción de Fármacos en Plantas de Tratamiento de Aguas Servidas	76
4.2.1. Europa: España, Italia, Francia, Grecia, Suecia, Dinamarca.....	77
4.2.2. Asia: China	84
CAPITULO V	91
EXPERIENCIA NACIONAL: DESARROLLO CASO DE ESTUDIO ESTUDIO DE LA PRESENCIA DE FÁRMACOS EN AGUAS DE LA REGIÓN DEL BIOBÍO	91
5.1. Introducción.....	91
5.2. Descripción de la Zona en Estudio.....	91
5.2.1. Características físicas	91
5.2.1.1. La cuenca del río Biobío	91
5.2.1.2. Clima.....	92
5.2.1.3. Hidrogeología.....	94
5.2.1.4. Hidrología y morfología.....	94
5.2.2. Características generales de consumos de agua en la Región del Biobío	95
5.2.2.1. Asentamientos humanos.....	95
5.2.2.2. Usos del agua asociados al emplazamiento directo de localidades.....	96
5.2.3. Características demográficas de las localidades de estudio.....	98
5.2.3.1. Localidades donde se realizará el estudio	98
5.2.4. Características de los sistemas de tratamiento de aguas.....	101
5.2.4.1. Sistemas de tratamiento de agua comuna de la comuna de Santa Bárbara....	101
5.2.4.2. Sistemas de tratamiento comuna de Los Ángeles	103
5.2.4.3. Sistemas de tratamiento comuna de Concepción	105
5.3. Materiales y Métodos	108
5.3.1. Metodología de toma de muestras y extracción	109
5.4. Resultados Obtenidos	120
5.5. Análisis y Discusión de los Resultados Obtenidos.....	121
5.5.1. Análisis de los resultados obtenidos.....	123
5.5.2. Análisis comparativo	129
5.5.2.1. Antidepresivos.....	129

5.5.2.2. Antibióticos	132
5.5.2.3. Betabloqueador.....	135
CAPITULO VI.....	137
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	137
6.1. Conclusiones.....	137
6.2. Recomendaciones	139
GLOSARIO	
BIBLIOGRAFIA	
ANEXO A Degradación y Metabolización de los Fármacos	
ANEXO B Determinación Analítica de Fármacos	
ANEXO C Protocolo Muestreo de Campo	
ANEXO D Protocolo Método Extracción Fase Sólida	
ANEXO E Protocolo Análisis Cromatográfico	
ANEXO F Tabla Resultados obtenidos	
ANEXO G	

INDICE DE FIGURAS

Figura 1.1.	Esquema movimiento contaminantes emergentes en el agua	2
Figura 2.1.	Esquema de la secuencia de procesos conocida como LADME	15
Figura 4.1.	Diagrama Planta de Tratamiento de agua para consumo humano Estado de New Jersey	72
Figura 4.2.	Esquema Planta de Tratamiento de aguas servidas de Galicia	78
Figura 4.3.	Eficiencia de remoción en plantas de tratamiento de aguas servidas convencionales de Italia.....	81
Figura 4.4.	Diagrama esquemático de los distintos procesos involucrados en cada una de las cuatro plantas de tratamiento estudiadas en China	86
Figura 5.1.	Cuenca hidrográfica del río Biobío	92
Figura 5.2.	Mapa precipitaciones zona sur Chile	93
Figura 5.3.	Mapa temperatura zona sur Chile	93
Figura 5.4.	Mapa hidrológico de la zona en que se inserta la cuenca del río Biobío	94
Figura 5.5.	Localización espacial de algunas de las principales plantas de tratamiento de aguas servidas de ESSBIO, en la región del Biobío	98
Figura 5.6.	División político administrativa de la región del Biobío	99
Figura 5.7.	Cromatograma de contaminantes seleccionados encontrados en el modo de ionización positiva	117
Figura 5.8.	Cromatograma de contaminantes seleccionados encontrados en una muestra de agua potable tratada en el modo de ionización positiva.....	118
Figura 5.9.	Concentraciones promedio de antidepresivos presentes en las aguas servidas a la entrada y salida de las plantas de tratamiento respectivas	124
Figura 5.10.	Concentraciones promedio de antibióticos presentes en las aguas servidas a la entrada y salida de las plantas de tratamiento respectivas.....	125
Figura 5.11.	Concentraciones promedio de betabloqueador y reguladores de lípidos presentes en las aguas servidas a la entrada y salida de las plantas de tratamiento respectivas.....	125
Figura 5.12.	Comportamiento carbamazepina en las plantas de tratamiento de aguas servidas de las localidades en estudio	127
Figura 5.13.	Comportamiento sulfametoxazola en las plantas de tratamiento de aguas servidas de las localidades en estudio	128
Figura 5.14.	Comportamiento atenolol en las plantas de tratamiento de aguas servidas de las localidades en estudio	128

INDICE DE TABLAS

Tabla 1.1.	Cobertura Tratamiento de Agua Potable y Aguas Servidas	4
Tabla 2.1.	Clases de compuestos emergentes	7
Tabla 2.2.	Antecedentes sobre antibióticos	8
Tabla 2.3.	Antecedentes sobre anti-inflamatorios	9
Tabla 2.4.	Antecedentes sobre medicamentos psiquiátricos	11
Tabla 2.5.	Antecedentes sobre reguladores de lípidos	13
Tabla 2.6.	Antecedentes sobre estrógenos	14
Tabla 2.7.	Factores que pueden afecta la absorción de los fármacos	16
Tabla 2.8.	Niveles de toxicidad de algunos antibióticos reportados en literatura.....	20
Tabla 2.9.	Niveles de toxicidad encontrados en literatura para analgésicos y anti-inflamatorios	21
Tabla 2.10.	Niveles de toxicidad reportados en literatura para algunos medicamentos psiquiátricos	22
Tabla 2.11.	Niveles de toxicidad reportados en literatura para algunos reguladores de lípidos	24
Tabla 2.12.	Niveles de toxicidad de estrógenos reportados en literatura	24
Tabla 2.13.	Niveles de antibióticos encontrados en el ecosistema	26
Tabla 2.14.	Niveles de analgésicos y antiinflamatorios encontrados en el ecosistema.....	27
Tabla 2.15.	Niveles de medicamentos psiquiátricos encontrados en el ecosistema.....	30
Tabla 2.16.	Niveles de reguladores de lípidos encontrados en el ecosistema	31
Tabla 2.17.	Niveles de estrógenos encontrados en el ecosistema	32
Tabla 2.18.	Listado de sustancias farmacológicas contenidas en el total de 810 establecidas en la Proposición 65.....	36
Tabla 2.19.	Listado de fármacos contenidos en la EPA Contaminant Candidate List 3 – CCL	37
Tabla 2.20.	Listado de las 33 sustancias contenidas en anexo II Directiva 2008/105/CE.....	38
Tabla 2.21.	Tipos de agua y parámetros asociados NCh 409/1.Of2005	42
Tabla 2.22.	Elementos o sustancias químicas de importancia para la salud (Tipo II).....	42
Tabla 2.23.	Sustancias a considerarse en NCh 1333.Of78	44
Tabla 3.1.	Concentraciones de fármacos encontrados en agua para consumo humano, en distintos países del mundo	53
Tabla 3.2.	Rango de concentración para presencia de fármacos en aguas servidas	55
Tabla 3.3.	Concentraciones de fármacos detectadas en afluentes y efluentes de Planta de Tratamiento de Aguas Servidas en Cataluña, España	57
Tabla 3.4.	Eficiencia de remoción de fármacos en Sistema de tratamiento Secundario de lodos activados	60
Tabla 3.5.	Resumen eficiencias de remoción de fármacos para distintos tipos de tratamiento, tanto en agua para consumo humano como en aguas servidas.....	69
Tabla 3.6.	Eficiencia de remoción de fármacos en Sistema de Tratamiento Secundario de lodos activados	70
Tabla 4.1.	Niveles reportados de fármacos a la salida del sistema de tratamiento de agua para consumo humano	73
Tabla 4.2.	Resumen procesos de tratamiento utilizados en Estados Unidos en las plantas de tratamiento de agua para consumo humano	74
Tabla 4.3.	Resultados para diferentes muestras de agua para consumo humano.....	76

Tabla 4.4.	Características de operación que presentan las plantas de tratamiento de aguas servidas estudiadas en Italia	80
Tabla 4.5.	Porcentajes de remoción obtenidos para algunos fármacos estudiados	81
Tabla 4.6.	Resumen de algunas de las características de cada una de las plantas estudiadas	82
Tabla 4.7.	Remoción de fármacos en plantas de tratamiento de aguas servidas de 5 países de la Unión Europea	84
Tabla 4.8.	Resumen características plantas de tratamiento de aguas servidas estudiadas en China	85
Tabla 4.9.	Eficiencias de remoción de fármacos en tres de las plantas de tratamiento de China en estudio, y que consideran tratamiento terciario en el proceso global.....	88
Tabla 4.10.	Resumen de trabajos referidos a porcentaje de remoción de fármacos a nivel internacional	89
Tabla 5.1.	Población estimada localidades en cuenca del río Biobío Datos Geográficos y Censales (proyección estimada 2008)	95
Tabla 5.2.	Proyecciones producción de agua potable estimada año 2010	96
Tabla 5.3.	Tipo de captaciones de abastecimiento de agua potable para consumo humano.....	97
Tabla 5.4.	Coberturas de tratamiento de aguas servidas ESSBIO S.A	97
Tabla 5.5.	Características captación agua consumo humano Santa Bárbara.....	102
Tabla 5.6.	Características captación agua consumo humano Los Ángeles	104
Tabla 5.7.	Características captación agua consumo humano Concepción	106
Tabla 5.8.	Listado de fármacos a analizar	108
Tabla 5.9.	Resumen fecha toma de muestras agua para consumo humano y aguas servidas	110
Tabla 5.10.	Modo positivo LC gradiente de elusión análisis espectrométrico	116
Tabla 5.11.	Modo negativo LC gradiente de elusión análisis espectrométrico	116
Tabla 5.12.	Nomenclatura utilizada para la identificación de las muestras	118
Tabla 5.13.	Identificación familia a la que corresponden los compuestos en estudio	119
Tabla 5.14.	Resultados obtenidos en Plantas de Tratamiento de Agua Potable de Santa Bárbara, Los Ángeles y Concepción	120
Tabla 5.15.	Resultados obtenidos en Plantas de Tratamiento de Aguas Servidas de Santa Bárbara, Los Ángeles y Concepción	121
Tabla 5.16.	Cobertura tratamiento Agua Potable y Aguas Servidas	122
Tabla 5.17.	Porcentajes de remoción de fármacos en las distintas plantas de tratamiento de aguas servidas.....	126
Tabla 5.18.	Porcentajes de remoción negativos para algunos fármacos, en las distintas plantas de tratamiento de aguas servidas	127
Tabla 5.19.	Tabla comparativa resultados encontrados con datos reportados en literatura, para afluentes y efluentes de planta de tratamiento de agua para consumo humano, respecto del compuesto carbamazepina	130
Tabla 5.20.	Tabla comparativa resultados encontrados con datos reportados en literatura, para afluentes y efluentes de planta de tratamiento de agua para consumo humano, respecto del compuesto diazepam	130
Tabla 5.21.	Tabla comparativa resultados encontrados con datos reportados en literatura, para afluentes y efluentes de planta de tratamiento de agua para consumo humano, respecto del compuesto fluoxetina	131

Tabla 5.22. Tabla comparativa resultados encontrados con datos reportados en literatura, para afluentes y efluentes de planta de tratamiento de aguas servidas, respecto del compuesto carbamazepina	131
Tabla 5.23. Tabla comparativa resultados encontrados con datos reportados en literatura, para afluentes y efluentes de planta de tratamiento de aguas servidas, respecto del compuesto diazepam	132
Tabla 5.24. Tabla comparativa resultados encontrados con datos reportados en literatura, para afluentes y efluentes de planta de tratamiento de aguas servidas, respecto del compuesto fluoxetina	132
Tabla 5.25. Tabla comparativa resultados encontrados con datos reportados en literatura, para afluentes y efluentes de planta de tratamiento de agua para consumo humano, respecto del compuesto trimetoprima	133
Tabla 5.26. Tabla comparativa resultados encontrados con datos reportados en literatura, para afluentes y efluentes de planta de tratamiento de agua para consumo humano, respecto del compuesto sulfametoxazola	133
Tabla 5.27. Tabla comparativa resultados encontrados con datos reportados en literatura, para afluentes y efluentes de planta de tratamiento de aguas servidas, respecto del compuesto trimetoprima	134
Tabla 5.28. Tabla comparativa resultados encontrados con datos reportados en literatura, para afluentes y efluentes de planta de tratamiento de aguas servidas, respecto del compuesto sulfametoxazola	134
Tabla 5.29. Tabla comparativa resultados encontrados con datos reportados en literatura, para afluentes y efluentes de planta de tratamiento de agua para consumo humano, respecto del compuesto atenolol	135
Tabla 5.30. Tabla comparativa resultados encontrados con datos reportados en literatura, para afluentes y efluentes de planta de tratamiento de aguas servidas, respecto del compuesto atenolol	136

INDICE DE FOTOGRAFÍAS

Fotografía 5.1.	Toma de muestra agua para consumo humano Planta Los Ángeles.....	111
Fotografía 5.2.	Toma de muestra afluyente agua servidas a Planta Biobío, Concepción.....	112
Fotografía 5.3.	Etapa de preparación de reactivos para la preservación de las muestras	112
Fotografía 5.4.	Traslado de muestras luego de la toma de muestras	112
Fotografía 5.5.	Proceso de filtrado de las muestras	113
Fotografía 5.6.	Cartuchos para proceder a la extracción de las muestras	114
Fotografía 5.7.	Proceso de extracción de las muestras	114
Fotografía 5.8.	Proceso de elución de las muestras (extracción de la muestra desde los cartuchos)	115
Fotografía 5.9.	Proceso de concentración de muestra, con baño de agua	115
Fotografía 5.10.	Muestra concentrada, lista para pasar a vial	115
Fotografía 5.11.	Evaporación de las muestras con nitrógeno gaseoso, dejándolas en viales listas para análisis espectrométrico	116

CAPITULO I

INTRODUCCION Y JUSTIFICACION

Diariamente la actividad humana crea alteraciones sobre su entorno, alteraciones que van desde cambios casi imperceptibles hasta aquellas situaciones que implican grandes impactos sobre su entorno y el medio ambiente.

Es tal la cantidad de actividades que desarrolla el hombre, que si se analiza con detención, hasta las actividades más sencillas del diario vivir involucran alteraciones en el medio ambiente. Actividades que por su naturaleza podrían catalogarse como inofensivas también generan residuos que a la larga impactan al ecosistema global.

Es así como actividades tan comunes como la higiene personal o el cuidado de la salud pueden generar serios problemas en el ecosistema. En la actualidad para muchos investigadores los contaminantes más problemáticos son los llamados contaminantes emergentes, que incluyen compuestos químicos variados como los fármacos, productos de higiene personal o bien fragancias sintéticas, utilizadas en productos de limpieza.

Los contaminantes emergentes son compuestos de diferente origen y naturaleza química, compuestos de los cuales se sabe relativamente poco respecto de su presencia e impacto en los distintos compartimentos ambientales y en el ser humano, por lo que se requiere del desarrollo de investigación respecto de los mismos (Barceló, D. et al. 2008). Una amplia gama de sustancias, entre las que se mencionan los productos farmacéuticos y sus derivados, esteroides y hormonas (anticonceptivos), productos de cuidado personal, aditivos y agentes industriales, entre otros son los que se consideran como contaminantes emergentes. (Barceló, D. 2003)

En el caso particular de los productos farmacéuticos y sus subproductos (metabolitos), se puede hablar claramente que se trata de contaminantes emergentes, que no se encuentran regulados por ningún tipo de normativa, y cuyos efectos sobre el medio ambiente en general (seres humanos y biota) no son aún suficientemente conocidos. Conocer su posible impacto es un tema que se ha venido desarrollando fuertemente, a partir de la década de los 90.

Por sus características intrínsecas, los productos farmacéuticos son sustancias altamente solubles en agua, que se liberan al medio ambiente vía excreción, ya sea metabolizados o no metabolizados, por vertido de los productos no utilizados o caducados, o bien procedentes, como residuos, de los procesos de producción, por lo que pueden estar presentes en todas las etapas de un ciclo de vida del agua puntual y referido a su uso. Si bien no se trata de compuestos persistentes, éstos sí son constantemente utilizados y vertidos, y los sistemas de tratamiento convencionales de agua potable y de aguas servidas muchas veces no son capaces de eliminarlos, su concentración aumenta en el ecosistema, por lo que se requiere de nuevos sistemas de tratamiento para que sean eliminados.

El ciclo de vida del agua al que se hace referencia y que implica la presencia de contaminantes emergentes, en este caso considera las distintas actividades humanas y compartimentos ambientales, donde se produce la alteración de la calidad del agua producto de la presencia de estos contaminantes emergentes. La Figura 1.1. muestra este ciclo del agua, y cada uno de sus componentes (Petrović, et al., 2003)

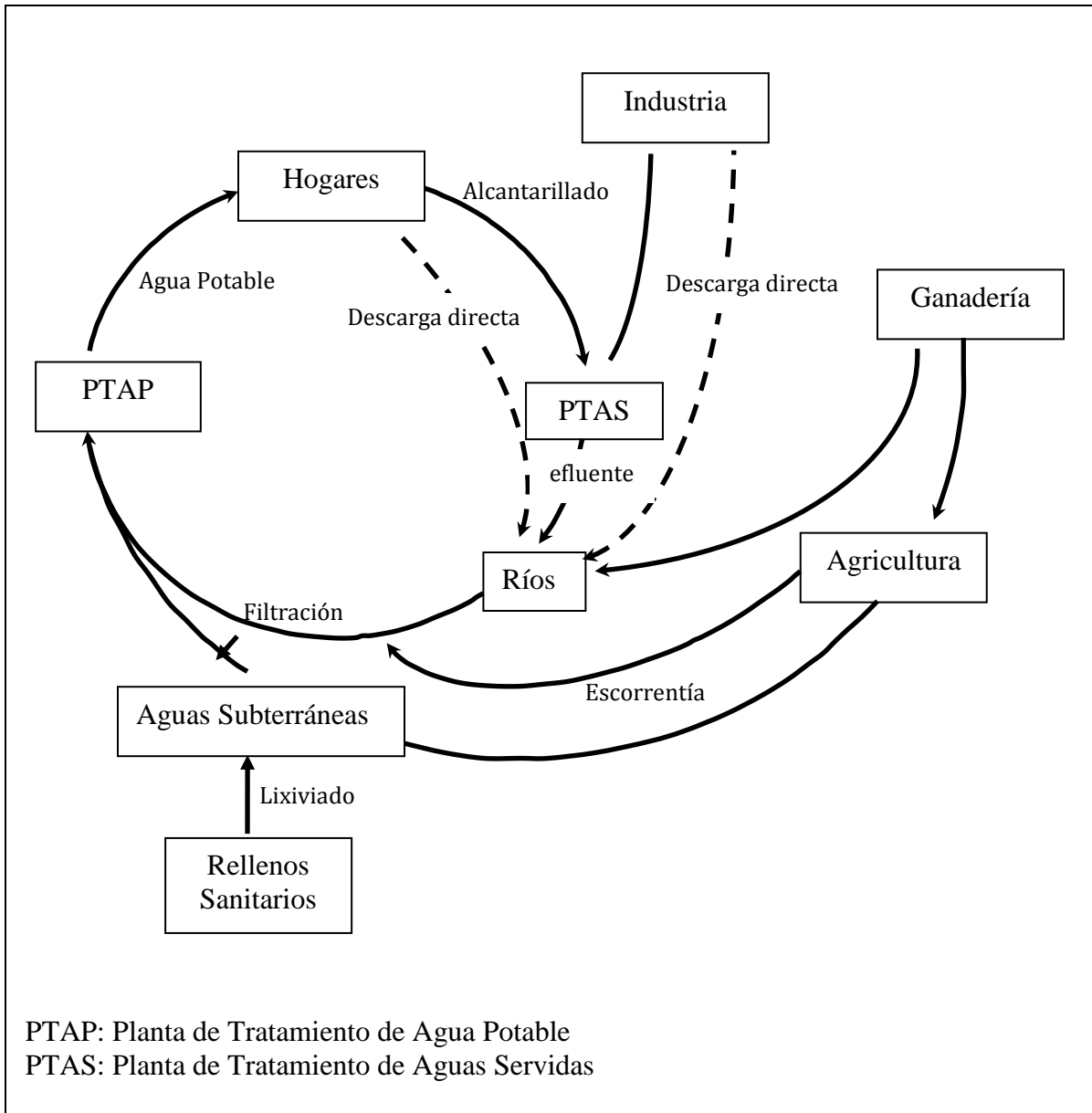


Figura 1.1.: Esquema movimiento contaminantes emergentes en el agua

Los estudios existentes actualmente, respecto de la presencia de productos y subproductos farmacéuticos en el agua, se enfocan en su presencia en las aguas servidas y en las plantas de tratamiento de dichas aguas, con especial énfasis en los procesos y eficiencias de remoción de los mismos en las plantas. En lo que respecta a la presencia de productos y subproductos farmacéuticos en agua para consumo humano, los estudios que se han desarrollado son menos

numerosos, pero no por ello deja de tener la presencia de los contaminantes emergentes, un riesgo menor, es más podría decirse que el riesgo es mayor. (Mompelat, S. et al. 2009)

Se considera que una de las principales fuentes de fármacos son las descargas de aguas servidas no tratadas y los efluentes de las plantas de tratamiento de estas aguas. En la actualidad las plantas de tratamiento no están diseñadas para tratar y eliminar productos y subproductos farmacéuticos, por lo que dichos compuestos pueden llegar finalmente al medio ambiente acuático (aguas superficiales (ríos, lagos, mar) y aguas subterráneas) a través de la descarga directa de las aguas provenientes de las plantas de tratamiento o bien desde las descargas directas. (Petrović, M. et al. 2003)

Dados estos antecedentes, resulta lógico pensar que Chile no se encuentra ajeno a este problema, considerando además que muchos fármacos, tales como los antibióticos, se venden en farmacias sin prescripción ni receta médica, aun más, pueden encontrarse puntos de venta de las mismos en ferias libres, y aún más, ventas a través de internet, por lo que las cantidades de estas sustancias en el medio se presume, a priori, es alta. Así, bajo este escenario estudiar la presencia de contaminantes emergentes, en particular, de fármacos en nuestro medioambiente acuático resulta ser un tema interesante de abordar.

El trabajo experimental de esta Tesis se desarrolló en la región del Biobío, específicamente en tres localidades ubicadas en la cuenca del río Biobío, uno de los ríos más importantes del país y en donde se desarrolla una variada gama de actividades. Las localidades definidas para desarrollar las campañas de muestreo se encuentran localizadas en la parte alta, media y baja de la cuenca del Biobío, y corresponden a las localidades de: Santa Bárbara, Los Ángeles y Concepción, donde se evaluó la probable presencia de fármacos en los sistemas de tratamiento de agua para consumo humano y en los sistemas de tratamiento de aguas servidas, tanto en la entrada al sistema de tratamiento como en la salida del mismo.

Para realizar un análisis y discusión adecuada de los resultados obtenidos, es necesario tener en consideración tres puntos importantes, que se relacionan directamente con los resultados obtenidos, los cuales nos permiten explicar algunos de ellos, y que corresponden a: el trabajo de campo desarrollado, la situación de operación de las plantas de tratamiento de aguas servidas; y el estado anímico post terremoto que presentaba la población de la zona al momento de realizar el estudio.

i. Trabajo de campo

Respecto del trabajo de campo, debe tenerse en consideración que las muestras tomadas y analizadas corresponden a una muestra puntual, tomada en el afluente y el efluente de cada una de las plantas de tratamiento de agua para consumo humano y de aguas servidas de las comunas en estudio, tomadas a fines de la primavera de 2010.

ii. Situación de operación de las plantas de tratamiento de aguas servidas

En el caso de las plantas de tratamiento de aguas servidas (PTAS), la situación que presentaban éstas plantas a la fecha de la toma de las muestras consideraba que:

- La PTAS de la comuna de Santa Bárbara presentaba problemas por presencia de alga filamentosa en el reactor biológico, lo que implica que su eficiencia de remoción se encontraba disminuida.
- La PTAS Biobío, en Hualpén, que trata las aguas servidas de gran parte de la ciudad de Concepción, producto del terremoto grado 8,8 Richter, de fecha 27 de febrero 2010, con epicentro a 105 km al NNO de la ciudad de Concepción, se encontraba operando sin el sistema de tratamiento biológico, dado que los reactores se vieron fuertemente dañados producto del sismo; por lo que el tratamiento recibido por las aguas servidas implicaba básicamente pre-tratamiento y tratamiento primario, por lo que, a esa fecha, la eficiencia de remoción de todo el sistema se encontraba bastante disminuida.

Como antecedente anexo se puede señalar que las coberturas pre y post terremoto tanto en agua potable como aguas servidas, para las tres comunas en estudio, era la siguiente:

Tabla 1.1.: Cobertura Tratamiento de Agua Potable y Aguas Servidas

Localidad	Cobertura Tratamiento Agua Potable (AP) y Aguas Servidas (AS)			
	2009		2010 (post terremoto)	
	Cobertura AP	Cobertura AS	Cobertura AP	Cobertura AS
Santa Bárbara	99,84%	92,58%	100,00%	92,84%
Los Ángeles	99,68%	97,40%	99,72%	97,48%
Concepción - Talcahuano	99,80%	93,96%	99,83%	21,20%

Fuente: ESSBIO S.A.

iii. El estado anímico post terremoto que presentaba la población en la zona de estudio.

En este caso, éste resulta ser un tema no menor a tener en consideración al momento de analizar los resultados obtenidos. Producto del terremoto y posterior tsunami, mucha de la población de las ciudades de la región del Biobío, en particular de las comunas costeras, sufrieron de estrés post traumático y experimentaron y presentaron síntomas de este estrés, síntomas que iban desde irritación, insomnio, tensión muscular, angustia (alteraciones de orden psicológico) hasta reacciones ligadas como molestias gástricas, cardiacas o del sistema inmunológico (mayor propensión de la población a cuadros alérgicos y resfríos). Estas situaciones implicaron que aumentara el consumo de fármacos para controlar cada una de estas dolencias, por lo que debe tenerse en consideración este punto al analizar los resultados reportados.

Así, bajo estas consideraciones, es pertinente dejar establecido que el desarrollo de este trabajo de tesis, y los resultados obtenidos del trabajo de campo deben ser considerados como un diagnóstico preliminar, el inicio de una línea de trabajo relacionada con la presencia de fármacos en las aguas servidas, el cómo los sistemas de tratamiento de dichas aguas son capaces de removerlos, la posterior descarga de las aguas tratadas al ecosistema y el comportamiento de dichas sustancias en éste.

CAPITULO II

ANTECEDENTES GENERALES

2.1. ¿Qué son los Contaminantes Emergentes?

Los contaminantes emergentes son compuestos de diferente origen y naturaleza química, sobre los cuales se sabe relativamente poco en lo que respecta a: qué implica su presencia e impactos en los distintos compartimentos ambientales y en el ser humano.

Una de las características de este grupo de contaminantes es que no necesitan ser persistentes en el medio ambiente para causar efectos negativos, ya que si bien existen sistemas que los remueven o bien se transforman fácilmente en subcompuestos, su continuo consumo y, por ende, su consiguiente excreción, deriva en su continua introducción y constante presencia en el medio ambiente (Barceló, D. 2003). La Tabla 2.1 muestra distintas clases de contaminantes emergentes, estudiados a nivel internacional, con los ejemplos de sustancias específicas para cada una de las clases definidas

Dado que los contaminantes emergentes incluyen una amplia clase de compuestos, como se puede apreciar en la Tabla 2.1., y considerando que este estudio debe estar acotado, en este caso nos abocaremos a trabajar y estudiar la presencia en el medio ambiente de fármacos y sus derivados.

Los ingredientes bioactivos que contienen los fármacos son, primeramente, sujetos a metabolismo por el usuario. Los metabolitos que se generan, y los compuestos originales inalterados, son excretados y pueden eventualmente estar sujetos a transformaciones en las plantas de tratamiento de aguas servidas, donde finalmente llegan. La literatura muestra sin embargo que muchos de estos compuestos sobreviven a la biodegradación, siendo eventualmente descargados en los cuerpos de agua receptores; los metabolitos conjugados pueden incluso ser convertidos a su forma de compuestos libres. Muchos de los productos de cuidado personal y sus metabolitos son omnipresentes y presentan persistencia y bioconcentración, en las aguas superficiales a la par con los ya conocidos contaminantes órganoclorados. (Daughton, C. et al. 1999)

En lo que se refiere al trabajo teórico de esta tesis, se estudian y analizan específicamente los siguientes fármacos:

- Antibióticos,
- Analgésicos - Antiinflamatorios
- Psicotrópicos
- Reguladores de lípidos
- Betabloqueadores
- Anticonceptivos (estrógenos)

Tabla 2.1: Clases de contaminantes emergentes

Clase de contaminante	Ejemplo
Productos farmacéuticos	
Antibióticos de uso veterinario y médico	Trimetoprima, eritromicina, lincomicina, sulfametoxazola
Medicamentos analgésicos y anti-inflamatorios	Codeína, ibuprofeno, acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, diclofenaco, fenoprofeno
Medicamentos psiquiátricos	Diazepam, fluoxetina, carbamazepina
Reguladores de lípidos	Bezafibrato, ácido clofíbrico, ácido fenofíbrico, atorvastatina
Betabloqueadores	Metoprolol, propanolol, timolol, atenolol
Medios de contraste de Rayos X	Iopromide, iopamidol, diatrizoato
Esteroides y hormonas (anticonceptivos)	Estradiol, estrona, estriol, dietilelbestrol
Productos de cuidado personal	
Perfumes	Fragancias, policíclicos y macrocíclicos
Agentes de protección solar	Benzofenona, metilbenzilidene cambor
Repelentes de insectos	N,N-dietiltoluidamida
Antisépticos	Triclosan, clorofeno
Detergentes tensioactivos y sus metabolitos	Alquilfenoles etoxilados, alquilfenoles (nonilfenol y octilfenol), alquilfenol carboxilados
Retardadores de llama	Difenil éteres polibromados (PBDEs), tetrabromo bisfenol A, tris(2-cloroetil)fosfato
Aditivos y agentes industriales	Agentes quelantes (EDTA), sulfonados aromáticos
Aditivos de la gasolina	Dialquil éteres. Metil-t-bitil éter (MTBE)
Subproductos de desinfección	Yodo-THMs, bromoácidos, bromoacetnitrilos, bromoaldehidos, cianoformaldehido, bromato, NDMA

Fuente: Adaptada de Barceló, D. 2003

Para el trabajo experimental, en cambio, los contaminantes que se analizan corresponden a:

- Antibióticos,
- Psicotrópicos
- Reguladores de lípidos
- Betabloqueadores
- Antibiótico de uso veterinario
- Estimulante

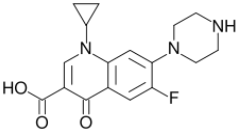
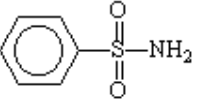
Como primer paso para conocer y comprender el comportamiento de los fármacos en el sistema, a continuación se describen de forma más detallada algunas de las clases de fármacos más utilizados por la población en general.

2.1.1. Antibióticos utilizados en medicina y veterinaria: trimetoprima, eritromicina, lincomicina, sulfametoxazola

Los antibióticos son sustancias que permiten combatir infecciones provocadas por bacterias. En la actualidad la medicina veterinaria y la crianza de animales, en particular la acuicultura, juegan uno de los roles más importantes en lo que a introducción de antibióticos en el medio ambiente se refiere.

El amplio y progresivo aumento, en algunos casos indiscriminado, del uso de antibióticos, en conjunto con su subsecuente descarga en el medio ambiente, es la causa propuesta más aceptada de la acelerada y extensa resistencia que están presentando algunos organismos y microorganismos patógenos bacteriales. Concentraciones suficientemente altas podrían tener efectos agudos sobre las bacterias, y tal exposición podría fácilmente llevar a alterar estructuras comunitarias microbiales en la naturaleza, y de ese modo afectar la cadena alimenticia. Ejemplos de los antibióticos más utilizados a nivel mundial, se muestran a continuación:

Tabla 2.2: Antecedentes sobre antibióticos

Nombre	Estructura química Fórmula	Presencia ambiental/ Nombre comercial
Fluoroquinolona Ácido carboxílico	 $C_{17}H_{18}FN_3O_3$	<p>Su presencia en el medio ambiente se propone como una de las principales causa del aumento en la resistencia entre las bacterias patógenas.</p> <p>Fuertemente sorbido en el suelo. Altamente activo en aguas residuales provenientes de hospitales</p> <p>Inhibidor de la ADN-Girasa (enzima necesaria para la replicación del ADN en las bacterias).</p> <p>Excretado principalmente como compuesto original</p> <p>LEVOFLOXACINA</p>
Sulfonamidas	 Amplia clase	<p>Concentraciones encontradas en percolados del landfill de Grinsted (Dinamarca): 0,04-6,47 mg/L directamente abajo del relleno y disminuyendo, dependiendo de la profundidad y el largo de la pluma (Holm, J.V. et al. 1995)</p> <p>ECTAPRIM</p>

Fuente: (Daughton, C. et al. 1999), <http://med.javeriana.edu.co/fisiologia/fw/c76.htm>

En el caso de su uso en acuicultura, se tiene que ello podría derivar en un eventual uso indirecto en los seres humanos. Existen reportes que señalan que la resistencia a los antibióticos en poblaciones bacteriales nativas es mucho mayor que la esperada, dado que estas bacterias están siendo afectadas por la incontrolada descarga de antibióticos en el medioambiente. Así, se puede señalar que, excluyendo la importancia real que presentan los antibióticos por sí mismos en el

medioambiente, su presencia en éste a su vez puede ser vista como una señal o indicador de la presencia de otros posibles contaminantes emergentes. (Daughton, C. et al. 1999)

2.1.2. Medicamentos analgésicos y anti-inflamatorios: Analgésicos no opioides/Drogas anti-inflamatorias no esteroideas (Non-steroidal antiinflammatory drugs: NSAID por sus siglas en inglés)

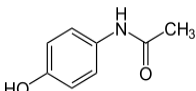
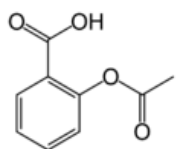
Los analgésicos y antiinflamatorios se emplean principalmente para combatir el dolor y su forma de acción es inhibiendo la síntesis de compuestos involucrados en la respuesta inflamatoria.

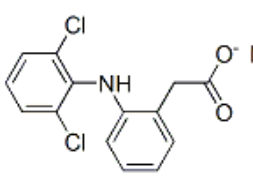
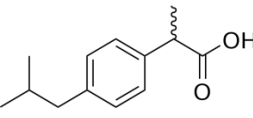
Las drogas antiinflamatorias no esteroideas actúan por inhibición, reversible o irreversible, de una o ambas de las dos isoformas de la enzima ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), la cual cataliza la síntesis de diferentes prostaglandinas. Estas drogas son comúnmente utilizadas en el tratamiento de inflamaciones y dolor y para aliviar la fiebre, y algunas veces son utilizadas para el tratamiento de largo plazo de enfermedades reumáticas (Fent, K. et al. 2006)

Ya que los NSAID inhiben no sólo la síntesis de prostaglandina, muchos efectos colaterales, por lo menos luego de un largo periodo de tratamiento, están relacionados con la función fisiológica de las prostaglandinas. En los riñones, las prostaglandinas están involucradas en la mantención del equilibrio entre la vasoconstricción y la vasodilatación de los vasos sanguíneos. El daño renal y la falla renal, después de un tratamiento crónico con NSAID, parecen ser provocados por la falta de prostaglandinas en los procesos de vasodilatación-inducción. (Fent, K. et al. 2006)

Algunas de las características más importantes de ciertos anti-inflamatorios más utilizados a nivel mundial, se muestran en la Tabla 2.3.

Tabla 2.3: Antecedentes sobre anti-inflamatorios

Nombre	Estructura química Fórmula	Presencia ambiental/Nombre comercial
Acetaminofeno Paracetamol	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(O)cc1</chem> $C_8H_9NO_2$	Es eficientemente removido por las plantas de tratamiento de aguas servidas. PARACETAMOL
Ácido acetil-salicílico	 <chem>CC(=O)Oc1ccccc1C(=O)O</chem> $C_9H_8O_4$	Uno de los primeros fármacos identificados en los afluentes/efluentes de sistemas de tratamiento de aguas servidas. Es eficientemente removido por las plantas de tratamiento de aguas servidas. ASPIRINA.

Nombre	Estructura química Fórmula	Presencia ambiental/Nombre comercial
Diclofenaco de sodio	 $C_{14}H_{10}Cl_2NO_2Na$	<p>Se han encontrado cargas de aproximadamente 100 g/día en Alemania (Ternes, T.A. 1998)</p> <p>Datos de laboratorio muestran una rápida y extensa fotodegradación a múltiples productos (Buser, H-R. et al. 1998)</p> <p>VOLTAREN</p>
Ibuprofeno	 $C_{13}H_{18}O_2$	<p>Cargas sobre 200g/día en Alemania (Ternes, T.A. 1998)</p> <p>Excretado principalmente por los humanos en forma libre o conjugada (Buser, H-R. et al. 1999)</p> <p>ADVIL</p>

Fuente: (Daughton, C. et al. 1999)

2.1.3. Medicamentos psiquiátricos: antidepresivos y antiepilépticos

Los antidepresivos más frecuentemente utilizados son las benzodiazepinas, fármacos que permiten aumentar la actividad de ciertos neurotransmisores, reduciendo así el funcionamiento de ciertas áreas del cerebro, razón por la cual producen somnolencia, descenso de la ansiedad y relajación muscular.

Los antiepilépticos actúan directamente sobre el cerebro. El cerebro y los nervios están formados por una gran cantidad de células nerviosas, que se comunican entre sí a través de impulsos eléctricos. Entre las muchas drogas que interactúan con el Sistema Nervioso Central (SNC) sólo unos pocos son considerados respecto de su presencia en el medio ambiente acuático. Las drogas antiepilépticas actúan sobre el SNC disminuyendo la total actividad neuronal. Esto puede ser conseguido bloqueando el voltaje dependiente de canales de sodio de las neuronas de excitación (por ejemplo carbamazepina); o por el aumento del efecto inhibitorio de los neurotransmisores GABA (ácido gamma aminobutírico, por ejemplo: diazepam, miembro de la familia de las benzodiazepinas).

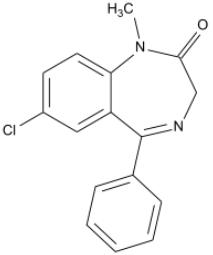
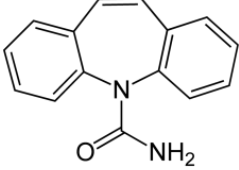
La Fluoxetina es uno de los antidepresivos más comúnmente utilizados, el cual actúa inhibiendo la reabsorción de serotonina. Este neurotransmisor está involucrado en muchos mecanismos, a saber, hormonal y neuronal, y es también importante en funciones tales como ingesta de alimentos y conducta sexual. La serotonina como un neurotransmisor está presente en pequeños vertebrados e invertebrados, sin embargo, los efectos asociados con este neurotransmisor son

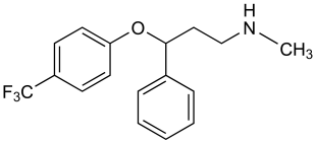
diferentes. La Serotonina tiene funciones endocrinas en organismos acuáticos tales como almejas (*sphaerium striatinum*) y en el pez Medaka (*Oryzias laptipes*).

La Fluoxetina y Sertralina y los metabolitos SSRI(inhibidores selectivo de reabsorción de serotonina) norfluoxetina y desmetilsertralina han sido detectados en muestras de peces, en condiciones prístinas, en Estados Unidos de Norteamérica, y por lo tanto reflejan una bioacumulación potencial. Así los niveles acumulados de 1,6 ng g⁻¹ de fluoxetina y 4,3 ng g⁻¹ de sertralina encontrados en el cerebro de peces tiene efectos sobre el sistema nervioso de éstos, lo que aún está siendo investigado.(Fent, et al. 2006)

Ejemplos de algunos de los medicamentos psiquiátricos más utilizados a nivel mundial se muestran en la Tabla 2.4

Tabla 2.4: Antecedentes sobre medicamentos psiquiátricos

Nombre	Estructura química Fórmula	Presencia ambiental Nombre comercial
Diazepam	 <chem>C16H13ClN2O</chem>	<p>En España se han detectado, en el efluente de plantas de tratamiento de aguas servidas; concentraciones medias de 16 ng L⁻¹, con un máximo de 87 ng L⁻¹, siendo el porcentaje de eliminación informado de un 4%.</p> <p>En Alemania las concentraciones detectadas, en el efluente de las plantas de tratamiento de aguas servidas, alcanza valores medio de 30 ng L⁻¹, con una concentración máxima de 40 ng L⁻¹.</p> <p>VALIUM</p>
Carbamazepina	 <chem>C15H12N2O</chem>	<p>En Alemania se han detectado concentraciones de carbamazepina en aguas superficiales de hasta 1075 ng L⁻¹, particularmente en el río Ebro el valor medido corresponde a 30 ng L⁻¹.</p> <p>Diversos investigadores han determinado que a su paso por sistemas de tratamiento de aguas servidas, no es eliminado en forma significativa.</p> <p>TEGRETOL</p>

Nombre	Estructura química Fórmula	Presencia ambiental Nombre comercial
Fluoxetina	 $C_{17}H_{18}F_3NO$	<p>En España se han detectado, en el efluente de plantas de tratamiento de aguas servidas; concentraciones medias de 398 ng L^{-1}, con un máximo de 929 ng L^{-1}, siendo el porcentaje de eliminación informado de un 90%.</p> <p>En Canadá las concentraciones detectadas, en el efluente de las plantas de tratamiento de aguas servidas, alcanzan valores medios de 50 ng L^{-1}, con una concentración máxima de 140 ng L^{-1}.</p> <p>PROZAC.</p>

2.1.4 Medicamentos reguladores de lípidos - betabloqueadores

Los betabloqueadores bloquean los receptores beta que existen en el corazón, con lo que se logra disminuir la necesidad de oxígeno del corazón, reducir el ritmo cardiaco, disminuir la fuerza de contracción del corazón, y reducir la contracción de los vasos sanguíneos. Están indicados para combatir la hipertensión arterial, angina de pecho, arritmias cardíacas, etc., Los más utilizados son el Atenolol, Propanolol, Metoprolol, entre otros.

Los antilipídicos se aplican fundamentalmente para bajar los niveles de colesterol en la sangre de personas con arterioesclerosis. Los fármacos más frecuentes utilizados son los derivados del ácido fibríco como los fibratos, que permiten reducir los niveles de triglicéridos y aumentan los niveles de HDL (lipoproteína de alta densidad, High Density Lipoprotein HDL, por sus siglas en inglés); y estatinas las que actúan más efectivamente sobre el LDL (lipoproteína de baja densidad, Low Density Lipoprotein LDL, por sus siglas en inglés).

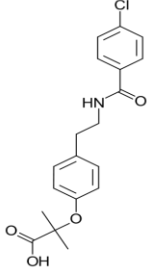
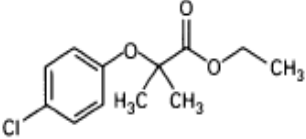
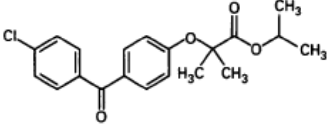
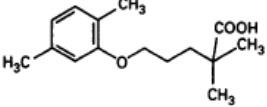
Existen básicamente dos tipos de drogas antilipídicas, a saber: las estatinas (enzimas inhibidoras de la HMG-CoA reductasa) y fibratos, siendo estos últimos los que más se han buscado analíticamente en ambientes acuáticos respecto de los primeros. Ambos tipos de drogas son utilizados para disminuir la concentración de colesterol (estatinas y fibratos) y triglicéridos (fibratos) en el plasma de la sangre.

Se ha encontrado que en ratas se ha presentado un daño hepático luego de una exposición crónica a fibratos, y se cree que ello está relacionado con la inhibición de fosforilación mitocondrial oxidativa. Los fibratos además causan en roedores una masiva proliferación de peroxisomas. Una fuerte correlación entre la exposición a fibratos y hepatocarcinogenicidad en roedores ha sido encontrada por diferentes investigadores (Fent, et al. 2006), mientras que ello no ha sido observado en seres humanos.

Estos hallazgos han incrementado el interés por el impacto ecotoxicológico de esta clase de drogas terapéuticas, ya que se han encontrado evidencias que las estatinas afectan, por ejemplo, la síntesis hormonal juvenil en insectos. Receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs) han sido encontrados en peces tales como la solla, salmón Atlántico, y pez cebra.

Ejemplos de reguladores de lípidos más utilizados a nivel mundial, junto con algunas de sus características más importantes, se muestran en la Tabla 2.5.

Tabla 2.5 Antecedentes sobre reguladores de lípidos

Nombre	Estructura química Fórmula	Presencia ambiental Nombre comercial
Bezafibrato	 $C_{19}H_{20}ClNO_4$	<p>Se han encontrado cargas de aproximadamente 300 g/día, en plantas de tratamiento de aguas servidas particulares de Alemania (Ternes. T.A. 1998)</p> <p>BEFIZAL</p>
Clofibrato	 $C_{12}H_{15}ClO_3$	<p>Este medicamento es rápidamente hidrolizado luego de la ingestión. Reguladores de lípidos en la sangre tales como clofibrato, etofilin-clofibrato, etofibrato se metabolizan a ácido clofítrico, metabolito activo que resulta ser el más frecuentemente encontrado y reportado en estudios de monitoreo.</p> <p>BIOCLERAN.</p>
Fenofibrato	 $C_{20}H_{21}ClO_4$	<p>Este medicamento es rápidamente hidrolizado luego de la ingestión</p> <p>LIPIDIL</p>
Gemfibrozilo	 $C_{15}H_{22}O_3$	<p>Se han encontrado cargas de sobre 50 g/día en planta de tratamiento de aguas servidas particulares de Alemania (Ternes, T.A. 1998);</p> <p>LOPID</p>

2.1.5. Medicamentos Contraceptivos/Anticonceptivos y sustancias “imitadoras” de la acción de andrógenos.

Resulta interesante analizar y estudiar el efecto de las hormonas (esteroides) en especies tales como los peces, ello debido a la contaminación que se genera producto de la descarga de orina con hormonas, como las presentes en las píldoras anticonceptivas, en el agua.

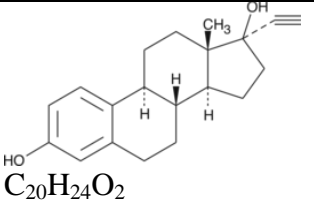
Los esteroides fueron los primeros compuestos fisiológicos reportados en sistemas de aguas servidas y por ende, fueron los primeros fármacos que captaron la atención de los investigadores desde el punto de vista ambiental. Drogas estrogénicas, primeramente xenoestrógenos sintéticos, son utilizados intensamente en terapias de sustitución de estrógenos y en anticonceptivos orales; en medicina veterinaria para mejorar el crecimiento y en mejorar el rendimiento atlético.

Aunque el anticonceptivo sintético oral (17 α -etinilestradiol) está presente generalmente a bajas concentraciones (<7 ng/L) en efluentes de Planta de Tratamiento de Aguas servidas (PTAS), se presume que en combinación con el estrógeno esteroidal 17 β -estradiol y la estrona, causa producción de vitelogenina y, por ende, feminización de peces macho. La feminización es un fenómeno observado primero en lagunas de tratamiento de aguas servidas a mediados de los años 80. La actividad estrogénica de varias clases de aguas (desde aguas servidas hasta agua para consumo humano), medida como concentración, se ha encontrado que varía drásticamente, presentando diferencias de hasta seis órdenes de magnitud. En general, la lipofilicidad de estas hormonas es suficientemente alta, por lo que una gran parte son removidas vía procesos de sorción en el tratamiento de aguas servidas y, por lo tanto, quedan retenidos en el lodo. Sin embargo, cabe señalar, que incluso las bajas concentraciones que quedan en el efluente pueden ser capaces de ejercer efectos fisiológicos en la biota acuática.

Cabe hacer presente que existen otro tipo de moléculas de bajo peso molecular que pueden “imitar” el efecto de las hormonas, como por ejemplo la insulina, las cuales pueden ser ingeridas vía oral y permanecer en el torrente sanguíneo por bastante tiempo.

El medicamento contraceptivo más utilizados a nivel mundial, y respecto del cual se han desarrollado la mayoría de las investigaciones, corresponde al que muestra la Tabla 2.6.

Tabla 2.6 Antecedentes sobre estrógeno

Nombre	Estructura química Fórmula	Presencia ambiental Nombre comercial
17 α -etinilestradiol EE2	 <p>C₂₀H₂₄O₂</p>	Aparece de forma frecuente y amplia en aguas superficiales, en concentraciones que van desde 0,05 a 831 ng/L (Ternes et al., 1999; Baronti et al., 2000; Huang y Sedlak, 2001; Kolpin et al., 2002). BELARA

Fuente: Oropesa Jiménez A.L., 2008

2.2. Comportamiento Ambiental de Fármacos

Para poder comprender cómo los fármacos llegan finalmente al medio ambiente, cuando son excretados por el ser humano, es necesario primeramente tratar de conocer los mecanismos que regulan su comportamiento dentro del organismo.

Los fármacos ingresan al organismo generalmente vía oral, y el o los principios activos que contiene el fármaco, es o son expuesto(s) para su absorción en el intestino delgado, a través de las vellosidades que éste posee, después que los jugos gástricos del estómago han realizado su trabajo de liberarlos. Cuando el medicamento ya se encuentra en el torrente sanguíneo, éste se distribuye, metaboliza y elimina. A esta secuencia de procesos se le conoce como LADME

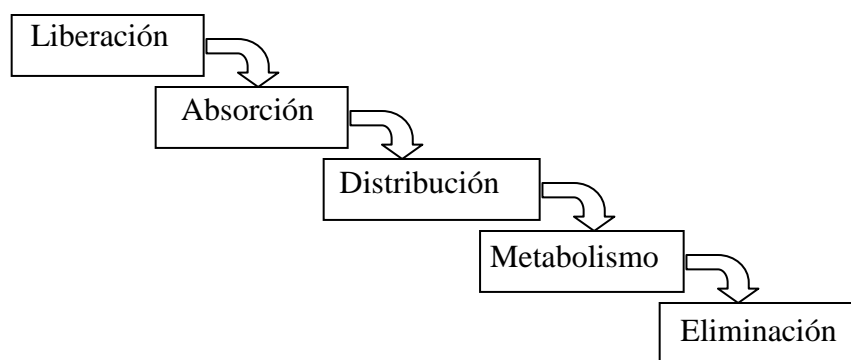


Figura N° 2.1.: Esquema de la secuencia de procesos conocida como LADME

La liberación del medicamento al torrente sanguíneo, si su administración fue oral, se lleva a cabo después de la ingesta de éste y la acción de los jugos gástricos que permiten su absorción en el intestino. Así se puede señalar que la cantidad de fármaco inalterado que llega al torrente sanguíneo es el que se encuentra biodisponible.

Una vez que se ha producido la absorción en el intestino, el fármaco es transportado hacia el hígado donde generalmente es sometido a uno o más procesos metabólicos. La cantidad de fármaco que es metabolizado durante el paso de la sangre por el hígado se conoce como “efecto del primer paso”.

La velocidad a la que un fármaco es absorbido y su biodisponibilidad, depende directamente de las características fisicoquímicas del fármaco, de los procesos fisiológicos y de las alteraciones patológicas que pueda presentar el paciente al cual se le administra dicho fármaco. También es importante considerar que factores tales como edad del paciente, presencia de alimento en el estómago o la administración simultánea de fármacos pueden afectar la biodisponibilidad del fármaco.

La modificación que sufre un fármaco en el organismo humano se conoce como biotransformación (transformaciones enzimáticas), e implica una serie de reacciones que en general generan metabolitos inactivos, más polares e hidrosolubles que facilitan su eliminación. Sin embargo, en algunos casos estos procesos de biotransformación generan metabolitos con una mayor actividad biológica lo que implica con propiedades tóxicas, así como también menos tóxicas. Estas reacciones enzimáticas incluyen oxidación (el compuesto cede electrones aumentando su estado de oxidación), reducción (el compuesto gana electrones disminuyendo su estado de oxidación), hidrólisis (el compuesto reacciona con agua), conjugación (se unen covalentemente al compuesto: ácido glucorónico, sulfatos, glutatión, aminoácidos o acetatos). Cómo se desarrolla el proceso de biotransformación y metabolización de los fármacos en el cuerpo humano se puede encontrar en detalle en el Anexo N° 1

La Tabla 2.7 muestra algunos de los factores que pueden afectar la absorción de los fármacos

Tabla 2.7: Factores que pueden afecta la absorción de los fármacos

Factores fisicoquímicos	Factores fisiológicos
• Peso molecular	• Superficie del área de absorción
• Tamaño de la molécula	• Glicoproteínas P
• pH, pKa	• Volumen del líquido en el sitio de administración
• Grado de ionización	• Presencia o ausencia de enzimas necesarias para la biotransformación
• Coeficiente de partición lípido-agua (K_{ow})	• Vaciamiento gástrico, pH, tránsito gastrointestinal
• Permeabilidad de la membrana en el sitio de absorción	• Afinidad por proteínas plasmáticas o tejidos

Fuente: Velásquez A., Yadira. et al. 2005, "Factores que afectan la absorción de los medicamentos en niños". Revista Mexicana de Pediatría. 72(3)148:153

Estudios realizados respecto de la presencia de analgésicos en aguas residuales, y en cuerpos de agua superficiales y subterráneas, han permitido concluir a los investigadores que la fotólisis es la mayor causa de la disminución de diclofenaco en aguas superficiales. (Daughton, C. et al. 1999)

En el medio ambiente las biotransformaciones que sufre un fármaco se conoce como biodegradación. Los fármacos están constituidos por moléculas orgánicas lo que implica que los mecanismos de degradación a los que se ven expuestos en el medio ambiente son similares a los de cualquier compuesto orgánico, pero con la gran diferencia que las reacciones se llevan a cabo aún cuando las concentraciones de estos compuestos estén muy diluidas.

En general se tiene que en el medio ambiente las reacciones de descomposición son desarrolladas por los “agentes inertes del medio ambiente”, es decir: el agua, el oxígeno o la luz; llevándose a cabo en períodos de tiempo de meses o años. (Hernández B., Claudia Patricia. et al. 1995). En este contexto puede señalarse que los tipos de degradación más importantes que los fármacos sufren en el medio ambiente son: hidrólisis, oxidación y fotólisis (la luz se considera un iniciador de reacciones como la oxidación, aunque cabe hacer presente que no se restringen a las de oxidación).

2.3. Impactos en el Ecosistema Derivados de la Presencia de Fármacos

La presencia de los fármacos en el ecosistema también es un tema que debe analizarse. Si bien estas sustancias están pensadas para tratar problemas de salud de la población, lo que permite que mejore su calidad de vida, es también interesante de conocer como mejora o bien como empeora, algo que aún no tenemos claro, la calidad de vida del ecosistema.

A continuación analizaremos, desde el punto de vista de los ecosistemas, cuál es el impacto de la presencia de diferentes fármacos y también cual es la presencia de estos, que ha sido reportada por distintos investigadores.

2.3.1. Aguas subterráneas

Cerca de un 40% de los estudios desarrollados respecto de la presencia de fármacos en el agua, se refieren a los antiinflamatorios, siguiéndole con un 25 y 30% de las referencias los anticonvulsivos, antibióticos y los reguladores de lípidos (Mompelat, S. et al. 2009). Cabe hacer presente que al comparar los estudios de presencia de fármacos en aguas superficiales (ríos, lagos, lagunas) y sistemas de tratamiento, los referidos a las aguas superficiales son los más numerosos.

Las aguas subterráneas son consideradas uno de los grandes reservorios de agua dentro de la naturaleza, considerándosele como una de las matrices de agua más protegidas. Sin embargo, las características de las aguas subterráneas relacionadas con su lenta capacidad de recarga, baja velocidad de escurrimiento y su confinamiento, hacen que dichas aguas sean a su vez extremadamente vulnerables a la contaminación, teniéndose que cuando son afectadas por la presencia de algún contaminante los efectos generalmente son irreversibles o bien de compleja y costosa remediación (García-Galán, Ma Jesús. et al. 2010).

Las fuentes de contaminación de las aguas subterráneas son básicamente fuentes que descargan a cuerpos de agua superficiales que corresponden a recargas naturales de las aguas subterráneas o bien descargas o recargas realizadas directamente sobre dichas aguas. Resultan ser fuentes importantes de contaminación actividades como la ganadería o la presencia de depósitos de residuos sólidos sin sistemas de impermeabilización en el fondo, que aíslen el sistema, o bien la descarga directa a dichos cuerpos de agua.

Si analizamos específicamente el tema de la presencia de cualquier tipo de contaminantes en las aguas subterráneas debemos directamente analizar las distintas actividades que el hombre desarrolla, para ver dónde y cómo estas afectan a estas aguas. En el caso de la presencia de fármacos en las aguas subterráneas se tiene que la presencia de éstos se encuentra directamente asociada a la descarga de aguas servidas crudas o procedentes de sistemas de tratamiento, las que a través de sus descargas mediante sistemas de drenes ubicados en el subsuelo, hacen llegar este tipo de contaminantes a las aguas subterráneas. La pluma de contaminantes generada por este

tipo de descarga puede extenderse por decenas o cientos de metros dentro de un acuífero, dependiendo ello directamente de las características que éste posea.

Un estudio desarrollado en el oeste de Montana, Estados Unidos, en drenes de tratamiento de aguas servidas permitió determinar que de 22 fármacos en estudio, 12 de estos fármacos se encontraban presentes en las aguas servidas; y de esos 12 fármacos, 3 de ellos se detectaron en la base del dren de 2,0 metros de espesor, en el acuífero existente en la zona (carbamazepina, sulfametoxazola y nicotina); mientras que para un segundo pozo, en un acuífero no confinado, se encontró la presencia, entre otros, de cafeína, carbamazepina, nicotina y Trimetoprima. (Godfrey, E. et al. 2007)

El Parque Nacional Point Pelee, cerca de Leamington, Ontario, Canadá, recibe anualmente 500.000 visitantes al año y posee un sistema de drenes para el tratamiento y disposición de las aguas servidas que generan los visitantes, principalmente entre los meses de abril y octubre. Un estudio realizado en el parque permitió determinar una elevada presencia de fármacos en las aguas subterráneas aledañas a los drenes. Los resultados obtenidos en el estudio permitieron a los investigadores, establecer que algunos fármacos se encontraban presentes en las aguas servidas en concentraciones muy similares a las encontradas en aguas superficiales de Canadá; y también señalar que una serie de compuestos son móviles en el subsuelo. En las muestras tomadas en el Frenchtown High School se pudo observar que la concentración de carbamazepina en el efluente del tanque del sistema de drenes se encontraba entre 250 y 450 ng L⁻¹, mientras que en las aguas subterráneas la concentración encontrada varió entre 60 y 210 ng L⁻¹; mientras que para la sulfametoxazola los resultados obtenidos muestran concentraciones de entre 4200 y 29.000 ng L⁻¹ en el efluente del estanque del sistema mientras que en las aguas subterráneas las concentraciones encontradas estaban entre 10 y 450 ng L⁻¹. (Carrara, Ch. et al. 2008)

En Alemania, estudios desarrollados en un sitio de infiltración, en las cercanías del Lago Tegel, en Berlín, permitieron determinar concentraciones de ácido clofíbrico de hasta 290 ngL⁻¹. (Scheytt, Traugot. et al. 2004)

La relevancia de estos estudios radica en el hecho que muchos lugares en donde se capta agua para consumo humano tienen cerca sitios de disposición de aguas servidas que pueden contaminar el acuífero, lo que implica que el diseño de los sistemas de tratamiento de agua para consumo humano, en esos sectores, deben considerar sistemas de abatimiento de este tipo de contaminantes, investigación que se encuentra en desarrollo.

2.3.2. Toxicidad de fármacos en el ecosistema

Para determinar si un fármaco en particular puede o no generar impactos sobre un ecosistema, ya sea entendido esto como impacto en las especies presentes en éste así como en los seres humanos, es necesario que se desarrollen una serie de estudios de laboratorio, básicamente estudios de toxicidad, utilizándose para ello una serie de organismos de prueba definidos para estos efectos.

Los toxicólogos utilizan la prueba del CL50 (concentración letal media: concentración del elemento o sustancia en agua, suelo o sedimento que se estima letal para el 50% de los organismos de ensayo) ya que permite comparar compuestos que envenenan al cuerpo en diferentes formas. En general se tiene que entre más bajo es el valor encontrado de CL50, para un elemento o sustancia determinada, más tóxico es éste; mientras que entre más alto es el valor del CL50 más baja es la toxicidad.

La importancia de estos antecedentes es que los valores de CL50, obtenidos para distintas especies, pueden ser aproximadas a los seres humanos a fin de estimar cuál sería la dosis a la cual puede observarse un efecto de un determinado compuesto en el ser humano, para ello los investigadores han establecido Tablas con Clases de Toxicidad.

También es utilizada por los investigadores la prueba de la Concentración Efectiva (CE50), que corresponde a la concentración del efluente que produce efectos negativos apreciables en el 50 % de la población.

Importante de destacar es que dado que el estudio respecto de la presencia de fármacos en el ecosistema, su impacto, y el riesgo que estos presentan hacia el ser humano es un tema que se encuentra en desarrollo, los investigadores aún no tienen una posición clara al respecto.

A continuación se muestran los resultados de ensayos de toxicidad desarrollados para distintos tipos de fármacos, sobre diferentes organismos.

2.3.2.1. *Antibióticos utilizados en medicina y veterinaria*

Numerosos son los estudios respecto de la presencia de antibióticos en el ecosistema y por ende los estudios desarrollados para entender o tratar de comprender cual es el real impacto de su presencia sobre las especies presentes en el ecosistema.

La siguiente tabla muestra algunos de los resultados encontrados respecto de la toxicidad aguda que presentan algunos antibióticos en distintos organismo.

Tabla 2.8 Niveles de toxicidad de algunos antibióticos reportados en literatura

Compuesto	Niveles encontrados	Referencia
Eritromicina	CL ₅₀ para <i>B. calyciflorus</i> : 27,53 mg L ⁻¹ CL ₅₀ para <i>D. magna</i> : 22,45 mg L ⁻¹ CL ₅₀ para <i>C. dubia</i> 10,23 mg L ⁻¹	Isidori, M. et al. 2005
Oxitetraciclina	CL ₅₀ para <i>B. calyciflorus</i> : 34,21 mg L ⁻¹ CL ₅₀ para <i>D. magna</i> : 22,64 mg L ⁻¹ CL ₅₀ para <i>C. dubia</i> 18,65 mg L ⁻¹	Isidori, M. et al. 2005

Compuesto	Niveles encontrados	Referencia
Sulfametoxazola	CL ₅₀ para <i>B calyciflorus</i> : 26,27 mg L ⁻¹ CL ₅₀ para <i>D. magna</i> : 25,20 mg L ⁻¹ CL ₅₀ para <i>C. dubia</i> 15,51 mg L ⁻¹	Isidori, M. et al. 2005

2.3.2.2. Medicamentos analgésicos y anti-inflamatorios (Analgésicos no opioides/Drogas anti-inflamatorias no esteroideas (Non-steroidal antiinflammatory drugs: NSAID por sus siglas en inglés))

En general, los datos de toxicidad que posee cada fármaco varía para cada uno de ellos, sin embargo, el diclofenaco parece ser el compuesto que tiene la mayor toxicidad aguda en la clase de los antiinflamatorios no esteroideas.

La siguiente tabla muestra algunos de los resultados encontrados respecto de la toxicidad aguda que presentan algunos anti-inflamatorios no esteroideas en distintos organismo:

Tabla 2.9 Niveles de toxicidad encontrados en literatura para analgésicos y anti-inflamatorios

Compuesto	Niveles encontrados	Referencia
Diclofenaco	La toxicidad aguda fue analizada a corto plazo, encontrándose que el fitoplancton reacciona más sensiblemente, es decir, CE ₅₀ (96h)=14,5 mgL ⁻¹ ; mientras que la sensibilidad del zooplancton se encontró que era menor, CE ₅₀ (96h)=22,43 mg L ⁻¹ .	Ferrari, et al. 2003
	En trucha arcoíris, luego de 28 días de exposición, se encontraron efectos histopatológicos crónicos. A una LOEC de 5 µg/L se observaron lesiones renales (degeneración de epitelio tubular, nefritis intersticial); alteraciones de las branquias ^a , y sutiles efectos subcelulares incluso a concentraciones de 1 µg L ⁻¹ ^b	^a Schwaiger, et al. 2004 ^b Triebskorn, et al. 2004
	En riñón de buitres se ve afectado por este fármaco: falla renal aguda fue probablemente la razón para la gota visceral ^c , y la ocurrencia de depósitos excesivos de ácido úrico en y dentro de órganos internos ^d de estas aves.	^c Oaks et al. 2004 ^d Gilbert et al. 2002
	En embriones de pez cebra, no fue observado un efecto del diclofenaco en el desarrollo embrionario, excepto retraso en la incubación, a concentraciones de 1 y 2 mg L ⁻¹ .	Hallare et al. 2004.

Compuesto	Niveles encontrados	Referencia
Diclofenaco	En seres humanos se han observado efectos colaterales adicionales del diclofenaco, en particular en el hígado, con alteraciones degenerativas e inflamatorias ^e , así como también en el tracto gastrointestinal inferior y en el esófago ^f	^e Banks et al. 1995 ^f Bjorkman. 1998
Ácido acetilsalicílico	Se ha encontrado que esta sustancia afecta la reproducción de la <i>D. magna</i> y la <i>D. longispina</i> a concentraciones del orden de 1,8 mg L ⁻¹ . Se ha encontrado también que genera inmovilización de la <i>Daphnia</i> , teniéndose un CE ₅₀ 0,9 – 8,2 mM	Marques. et al. 2004 ^a Lilius, H. et al. 1995

(*) M = molar

2.3.2.3. Medicamentos psiquiátricos

En lo que se refiere a la toxicidad que presentan este tipo de fármacos se tiene que el diazepam y la carbamazepina, ambos antiepilépticos, pueden ser clasificados como potencialmente peligrosos para organismos acuáticos, ello dado que muchos de los datos de toxicidad aguda se presentan a concentraciones menores a 100 mg L⁻¹. Por ejemplo, se tiene que para ambos compuestos la *D. magna* es más afectada que otras especies, pero la razón de esta alta susceptibilidad no es conocida.

La siguiente tabla resume algunos datos de toxicidad encontrados para este tipo de fármacos:

Tabla 2.10. Niveles de toxicidad reportados en literatura para algunos medicamentos psiquiátricos

Compuesto	Información de toxicidad	Referencia
Carbamazepina	La toxicidad aguda para <i>Daphnia</i> fue encontrada a una concentración de 17,2 mgL ⁻¹ ; y a una concentración de 34,4 mgL ⁻¹ en Quironómidos (moscas de las utilizadas en pesca, “midges”). El crecimiento de la <i>Daphnia</i> fue inhibido a una concentración de 12,7 mgL ⁻¹ , y a una concentración de 9,2 mgL ⁻¹ en midges.	Fent, K. et al. 2006
	Test tradicionales de toxicidad muestran la toxicidad crónica en <i>C. dubia</i> NOEC(7 días)=25 µgL ⁻¹ ; en el rotífero <i>B. calyciflorus</i> NOEC(2 días)=377 µgL ⁻¹ ; y en tempranas etapas de la vida del pez cebra NOEC(10 días)=25 mg L ⁻¹ .	Ferrari, et al. 2003

Compuesto	Información de toxicidad	Referencia
Carbamazepina	Efectos subletales se presentan en <i>Daphnia</i> a concentraciones de 92 μgL^{-1} , y la concentración letal en el pez cebra fue determinada en 43 μgL^{-1} después de 4 días.	Thaker, P.D. 2005
Fluoxetina	<p>Aparentemente es el fármaco humano más tóxico agudo reportado hasta ahora, con rangos de toxicidad aguda desde CE_{50} (48 h, alga)=0,024 mgL^{-1} a CL_{50} (48 h)=2 mgL^{-1}. Para organismos bentónicos, la toxicidad aguda se encuentra en el rango de 15-43 mg/kg de sedimento: larva de mosca <i>Chironomus tentans</i> CL_{50} (10 días)=15,2 mgkg^{-1}, <i>Hyaella azteca</i> CL_{50} (10 días)=43 mgkg^{-1}; y parece afectar más fuertemente al fitoplancton que a otros organismos acuáticos.</p> <p>Presencia de estimulación reproductiva en <i>D. magna</i> expuesta a una concentración de 36 μgL^{-1} de fluoxetina por 30 días; y en <i>C. dubia</i> la fecundación aumentó con una concentración de 56 $\mu\text{gL}^{-1\text{a}}$; sin embargo, se observó que se redujo en otros estudios^b.</p> <p>Se ha observado la obtención de niveles significativos de fluoxetina en el desove de mejillones macho, a niveles de 10^{-7}M (~150$\mu\text{g L}^{-1}$), y en hembras de 10^{-7}M (*)</p>	<p>Fent, K. et al. 2006</p> <p>^aFlaherty et al. 2001 ^bBrooks et al. 2003</p> <p>Fong, P.P. 1998</p>
Diazepam	<p>En un estudio con <i>Hydra vulgaris</i>, el diazepam mostró inhibir la generación de polipos a concentraciones de 10 $\mu\text{g L}^{-1}$.</p> <p>La inmovilización de <i>Daphnia magna</i> y <i>pulex</i> se encontró se presentaba a concentraciones de CE_{50} 0,015-0,049 mM</p>	<p>Pascoe et al. 2003</p> <p>Lilius, H. et al. 1995</p>
Fluvoxamina	Se encontró una inducción al desove en mejillones cebra a concentraciones tan bajas como 0,032 μgL^{-1} .	Fong, P.P. 1998

(*) M = molar

2.3.2.4. Medicamentos reguladores de lípidos

En lo que respecta a la toxicidad de este tipo de fármacos, su toxicidad aguda no se conoce en profundidad. La siguiente tabla resume algunos de los antecedentes existentes, en la literatura:

Tabla 2.11 Niveles de toxicidad reportados en literatura para algunos reguladores de lípidos

Compuesto	Toxicidad	Referencia
Ácido clofíbrico	Test de toxicidad: con <i>C. dubia</i> NOEC (7 días)=640 µg L ⁻¹ ; en el rotífero <i>B. calyciflorus</i> NOEC (2 días)=246 µg L ⁻¹ ; y en tempranas etapas de la vida de pez cebra NOEC (10 días)=70 mg L ⁻¹	Ferrari, et al. 2003
Gemfibrozilo	Se ha encontrado que inyectado a trucha arcoíris lleva a significativos incrementos en la actividad de FOA (fatty acyl-CoA oxidase) a dosis de 46-152 mg/kg/día. Se ha encontrado presente en el plasma sanguíneo del pez dorado luego de una exposición sobre los 14 días, en una razón de 113 veces sobre los mayores niveles presentes en el agua (factor de bioconcentración de 113 veces). Así mismo los niveles de testosterona se redujeron por sobre un 50% después de exposiciones de 1,5 y 10 mg L ⁻¹ ; así como los niveles de proteínas reguladoras de esteroides observadas en testículos de pez dorado.	Mimeault. et al. 2005 Fent. et al. 2006
Clofibrato	Se ha encontrado que esta sustancia muestra una CL ₅₀ en un rango de valores de 7,7 -39,7 mg L ⁻¹ , por lo que puede ser clasificado como perjudicial para organismos acuáticos. El pez <i>Gambusia holbrooki</i> presenta una CL ₅₀ (96 h)= 7,7 mg L ⁻¹ , siendo catalogado como un organismo sensible a estudios de concentración aguda con dicha sustancia.	Richardson, M.L. et al. 1985

2.3.2.5. Medicamentos contraceptivos/anticonceptivos y sustancias “imitadoras” de la acción de andrógenos

En lo que respecta a la toxicidad que presentan estas sustancias, se tiene que:

Tabla 2.12 Niveles de toxicidad de estrógenos reportados en literatura

Compuesto	Niveles encontrados	Referencia
17α- etinilestradiol (EE2)	A concentraciones de EE2 de 0,96 ng L ⁻¹ peces han mostrado desmasculinización (disminución del índice de características secundarias masculinas) de machos expuestos. La exposición dentro de todo el ciclo de vida del pez cebra a concentraciones de EE2 de 3 ng L ⁻¹ lleva a un aumento de VTG y produce feminización de las gonadas en todos los peces expuestos y de este modo se inhibe la reproducción.	Fenske et al., 2005

Compuesto	Niveles encontrados	Referencia
17 α - etinilestradiol (EE2)	El EE2 ha mostrado ser capaz de producir efectos estrogénicos en peces a extremadamente bajas concentraciones.	Länge et al., 2001
	En peces macho expuestos a EE2, a concentraciones de 4 ngL ⁻¹ , se han observado fallas en el desarrollo normal de las características sexuales secundarias. Estudios muestran inducción de vitelogenina (VTG) en <i>Fathead Minnows</i> (Carpa pequeña) con valores de EC ₅₀ a niveles tan bajos como 1 ngL ⁻¹ . Se encontró además que el EE2 fue 25–30 veces más potente que el estradiol ^a , confirmando reportes previos de inducción de VTG a concentraciones entre 0,1 y 1 ng L ^{-1b} . Una disminución en la fertilización de los huevos y razón de sexo (tendiente hacia lo femenino) se observaron en esta especie, a concentraciones extremadamente bajas de 0,32 ng L ^{-1c} .	^a Brian et al., 2005) ^b Pawlowski et al., 2004 ^c Parrot y Blunt, 2005
	Exposiciones de 5 ng/L, a lo largo de su vida, de peces cebra, en la primera generación (F1) provocó un 56% de reducción en la fertilidad y la población completa fue no fértil. La infertilidad en la generación F1 fue debido al trastorno de diferenciación sexual con machos teniendo testículos no funcionales y gonadas intersexuales (presentan tejido tanto ovárico como testicular).	Nash et al., 2004
	Se ha encontrado que una concentración superior a 100 ng L ⁻¹ produce una reducción del 75% en el número de descendientes de <i>Daphnia magna</i> en un tiempo de 25 días.	Goto et al., 2003
	Se han encontrado trastornos y retrasos en la eclosión de los huevos de caracol de agua dulce (<i>Limnea stagnalis</i>), tras la exposición durante 3 semanas a concentraciones de 0,5-1 $\mu\text{g L}^{-1}$, y deformidades en el desarrollo de los caracoles a concentraciones de 0,1-1 $\mu\text{g L}^{-1}$	Segner et al., 2003
En Inglaterra, se ha observado que en el anfípodo <i>Gammarus pulex</i> , capturado en áreas próximas a plantas de tratamiento de aguas residuales, su desarrollo sexual presenta anomalías. .	Gross et al., 2001	

Compuesto	Niveles encontrados	Referencia
17 α - etinilestradiol (EE2)	A concentraciones de EE2 de 0,96 ngL ⁻¹ peces han mostrado desmasculinización (disminución del índice de características secundarias masculinas) de machos expuestos. La exposición dentro de todo el ciclo de vida del pez cebrá a concentraciones de EE2 de 3 ngL ⁻¹ lleva a un aumento de VTG y produce feminización de las gonadas en todos los peces expuestos y de este modo se inhibe la reproducción.	Fenske et al. 2005
	También para <i>G.pulex</i> expuestas a concentraciones entre 0,104 y 7,5 μ g L ⁻¹ de EE2, durante 100 días, se encontró un incremento significativo en el tamaño y proporción de hembras en la población.	Watts et al. 2002

2.3.3. Aguas superficiales

Como se mencionó previamente, la gran mayoría de los estudios referidos a la presencia de fármacos en el ecosistema, se encuentran desarrollados para aguas superficiales. A continuación se presentan algunos de estos resultados publicados a nivel internacional

2.3.3.1. Antibióticos utilizados en medicina y veterinaria

En lo que respecta a la presencia de antibióticos en el medioambiente, numerosos son los investigadores que han trabajado en el tema. Los estudios realizados han mostrado la gran influencia que tiene el desarrollo de actividades de ganadería en la presencia de este tipo de sustancias, en el ecosistema, como por ejemplo, la presencia de sulfametazona, sulfadimetoxina y sulfametoxazola en el río Poudre, al norte de Colorado en Estados Unidos (Yang et al. 2004).

La siguiente tabla muestra niveles de antibióticos que han sido encontrados en distintos compartimentos ambientales, por diversos investigadores

Tabla 2.13. Niveles de antibióticos encontrados en el ecosistema

Compuesto	Niveles encontrados	Referencia
Trimetropima	En Estados Unidos, en un total de 30 estados, se encontraron niveles de esta sustancia en aguas superficiales que van desde 0,013 a 0,150 μ g L ⁻¹	Kolpin, D.W. et al. 2002
	En Renania del Norte-Westfalia, Noroeste de Alemania, se reportaron niveles de trimetropina en rangos de 0,003 a 0,012 μ g L ⁻¹ en aguas superficiales.	Christian, T. et al. 2003

Compuesto	Niveles encontrados	Referencia
Oxitetraciclina	En Estados Unidos, en estudios realizados en aguas superficiales de 30 estados, se encontraron niveles de esta sustancia del orden de $0,340 \mu\text{g L}^{-1}$	Kolpin, D.W. et al. 2002
Sulfametoxazola	En Estados Unidos, en un total de 30 estados, se encontraron niveles de esta sustancia en aguas superficiales en rangos que van desde $0,066$ a $0,150 \mu\text{g L}^{-1}$	Kolpin, D.W. et al. 2002
	En Alemania se observaron niveles de esta sustancia cercanos a $0,030 \mu\text{g L}^{-1}$, en sistemas acuáticos	Hirsh, R. et al. 1999
	En Renania del Norte-Westfalia, Noroeste de Alemania, se reportaron niveles de sulfametoxazola en niveles que van desde del orden de $0,004$ a $0,052 \mu\text{g L}^{-1}$	Christian, T. et al. 2003

2.3.3.2. Medicamentos analgésicos y anti-inflamatorios (Analgésicos no opioides/Drogas anti-inflamatorias no esteroidales (Non-steroidal antiinflammatory drugs: NSAID por sus siglas en inglés))

El uso generalizado de drogas anti-inflamatorias no esteroidales tales como ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco y algunos de sus metabolitos (por ejemplo: hidroxil-ibuprofeno y carboxi-ibuprofeno) implica que sean las sustancias que con mayor frecuencia son detectadas en aguas residuales y superficiales. Gross et al. (2004) reportó, en estudios desarrollados en Estados Unidos que en efluentes de plantas de tratamiento de aguas servidas convencionales (clarificación mecánica y tratamiento biológico) las concentraciones a menudo son cercanas o exceden un $0,1 \mu\text{g L}^{-1}$.

La siguiente tabla muestra los niveles de distintas drogas anti-inflamatorias no esteroidales que han sido encontrados en distintos compartimentos ambientales, por diversos investigadores

Tabla 2.14. Niveles de analgésicos y antiinflamatorios encontrados en el ecosistema

Compuesto	Niveles encontrados	Referencia
Acetaminofeno Paracetamol	Concentración máxima encontrada en el efluente de planta de tratamiento de aguas servidas de Alemania $6,0 \mu\text{g L}^{-1}$. No detectado en aguas superficiales.	Ternes, T.A. 1998
	Inmovilización <i>Daphnia</i> CE ₅₀ $0,27-0,90 \text{ mM}$ (*).	Lilius, H. et al. 1995

Compuesto	Niveles encontrados	Referencia
Desacetilación (forma más activa de ácido acetilsalicílico, ácido salicílico)	<p>La eficiencia de remoción en una planta de tratamiento de aguas aervidas de Alemania: 81%; concentración máxima en el efluente de la planta de tratamiento: 1,5 $\mu\text{g L}^{-1}$; concentración máxima en aguas superficiales: 0,34 $\mu\text{g/L}$.</p> <p>En aguas servidas municipales se han encontrado niveles sobre 4,1 $\mu\text{g L}^{-1a}$; 13 $\mu\text{g L}^{-1b}$; 59,6 $\mu\text{g L}^{-1}$, con nivel medio de 3,6 $\mu\text{g L}^{-1c}$</p>	<p>Ternes, T.A. 1998</p> <p>^aTernes, T.A. 1998 ^bFarré et al. 2001; Hebeger. 2002 ^cMetcalf et al. 2003a).</p>
Naproxeno	<p>En el estado de Louisiana, en Estados Unidos, se ha observado niveles sobre 145 ng L^{-1}, en canales de aguas de tormentas</p> <p>Encontrado a niveles muy altos en efluentes de plantas de tratamiento de aguas servidas de Canadá, con niveles medios de 12,5 $\mu\text{g/L}$; y niveles máximos de sobre 33,9 $\mu\text{g L}^{-1}$.</p>	<p>Boyd et al. 2004</p> <p>Metcalf et al. 2003a</p>
Ketoprofeno	<p>En Alemania se han encontrado concentraciones máximas en efluentes de planta de tratamiento de aguas servidas de 0,38 $\mu\text{g L}^{-1}$; y concentraciones máximas en aguas superficiales: 0,12 $\mu\text{g L}^{-1}$.</p> <p>En plantas de tratamiento de aguas servidas de Brasil se ha encontrado que la concentración en el afluente alcanza valores de 0,5 $\mu\text{g L}^{-1}$, con eficiencias de remoción en el rango de 48-69%.</p>	<p>Ternes, T.A. 1998</p> <p>Stumpf, M. et al. 1999</p>
Diclofenaco	<p>En aguas residuales de diferentes países ha sido frecuentemente detectado, en rangos de $\mu\text{g/L}$, y en aguas superficiales en bajos niveles</p> <p>En Alemania ha sido encontrado comúnmente en aguas residuales a concentraciones medias de 0,81 $\mu\text{g/L}$</p> <p>En Alemania se ha encontrado que la eficiencia de remoción en plantas de tratamiento de aguas servidas alcanza el 69%; la concentración máxima en el efluente de la planta de tratamiento: 2,1 $\mu\text{g/L}$; máxima concentración en aguas superficiales: 1,2 $\mu\text{g L}^{-1}$.</p>	<p>Heberer et al. 1997; Buser et al. 1998b; Ternes, T.A. 1998; Stumpf et al. 1999; Farré et al. 2001; Sedlak et al. 2001; Heberer. 2002</p> <p>Ternes, T.A. 1998</p> <p>Ternes, T.A. 1998</p>

Compuesto	Niveles encontrados	Referencia
Diclofenaco	<p>En Suiza se ha encontrado que la concentración del afluente a la planta de tratamiento de aguas servidas alcanza los 500-1800 ng L⁻¹, y el efluente un 50% de la concentración del afluente, como máximo; Lagos y ríos Suizos 1 – 12 ng L⁻¹, con corrientes del orden de 11-310 ng L⁻¹.</p> <p>En Brasil la concentración del afluente fue determinada en 0,8 µg L⁻¹ en PTAS, con eficiencias de remoción en el rango de 9-75%</p>	<p>Buser, H-R. et al. 1998)</p> <p>Stumpf, M. et al. 1999</p>
Ibuprofeno	<p>Frecuentemente detectado en aguas residuales,, en rangos de µg L⁻¹, y en aguas superficiales en bajos niveles</p> <p>Se han encontrado altos niveles de ibuprofeno en efluentes de plantas de tratamiento de aguas servida: por sobre 85 µg L⁻¹, en España^a; y 24,6 µg L⁻¹ (con una media de 4,0 µg L⁻¹) en Canadá^b.</p> <p>En Noruega, se encontró presente en muestras de aguas servidas y en aguas marinas a concentraciones de 0,1 – 20 µg L⁻¹ (entre ibuprofeno y metabolitos)</p> <p>En el Reino Unido la concentración máxima en estuarios se ha encontrado en niveles de 0,93 µg L⁻¹ (con una media de 0,05 µg L⁻¹)</p> <p>En Estados Unidos se ha encontrado que es significativamente removido durante el tratamiento de aguas servidas, y metabolitos tales como hidroxibuprofeno estaban presentes en efluentes de este tipo de plantas de tratamiento. Se ha encontrado ibuprofeno en el 10% de las muestras de corrientes de agua con concentraciones máximas de 1 µg L⁻¹ (media de 0,2 µg L⁻¹)^a. En canales con conducen aguas lluvias, en el estado de Lousiana, se ha encontrado niveles de ibuprofeno sobre 674 ng L^{-1b}</p> <p>En Alemania se han observado plantas de tratamiento de aguas servidas con eficiencias de remoción del 90%; concentraciones máximas en el efluente de 3,4 µg L⁻¹, y concentración máxima en aguas superficiales de 0,53 µg L⁻¹.</p>	<p>Heberer et al. 1997; Ternes, T. A. 1998; Buser et al. 1999; Stumpf et al. 1999</p> <p>^aFarré et al. 2001 ^bMetcalfe et al. 2003^a</p> <p>Weigel et al. 2004</p> <p>Thomas, K.V. et al. 2004.</p> <p>^aKolpin et al. 2002 ^bBoyd et al. 2004</p> <p>Ternes T.A., 1998</p>

Compuesto	Niveles encontrados	Referencia
Ibuprofeno	En PTAS de Brasil, se ha encontrado que la concentración en el afluente alcanza valores de 0,3 $\mu\text{g L}^{-1}$, con eficiencias de remoción en un rango del 22 – 75%.	Stumpf M. et al, 1999

(*) mM : mili molar = 10^{-3} molar

Además, varios otros analgésicos han sido encontrados en aguas servidas y en aguas superficiales, así como también en aguas subterráneas y muestras de agua para consumo humano.

2.3.3.3. Medicamentos psiquiátricos

En lo que se refiere a estos medicamentos, la siguiente tabla muestra los niveles de distintas drogas psiquiátricas que han sido encontradas en distintos compartimentos ambientales, por diversos investigadores.

Tabla 2.15. Niveles de medicamentos psiquiátricos encontrados en el ecosistema

Compuesto	Niveles encontrados	Referencia
Carbamazepina	Ha sido detectada más frecuentemente, y en altas concentraciones, en aguas residuales, con niveles por sobre 6,3 $\mu\text{g L}^{-1}$; pero también en niveles bajos, del orden de la mitad del valor anterior.	Herberer et al., 2002; Andreozzi et al., 2003; Metcalfe et al., 2003b; Wiegel et al., 2004.
	En Canadá fue encontrada en muestras de efluente de plantas de tratamiento de aguas servidas, en concentraciones sobre 2,3 $\mu\text{g L}^{-1}$.	Metcalfe et al., 2003b
	En Alemania fue encontrado en el río Elba y sus tributarios ^a ; excediendo el orden de 1 $\mu\text{g L}^{-1}$ en aguas superficiales ^b ; y presente en aguas subterráneas ^c .	^a Wiegel et al., 2004 ^b Ternes T.A., 1998; Heberer T., 2002 ^c Seiler et al., 1999; Sacher et al., 2001; Ternes et al., 2001
	En Estados Unidos de Norteamérica se encontró que los niveles promedios en ríos alcanzan los 60 ng L^{-1} , en agua; y 4,2 ng/mg en los sedimentos. En planta de tratamiento de aguas servidas fue encontrada a niveles promedio de 20,9 ng mg^{-1} sólidos	Thaker, 2005

Compuesto	Niveles encontrados	Referencia
Diazepam	En Alemania se ha encontrado presente en 8 de 20 plantas de tratamiento de aguas servidas, en concentraciones relativamente bajas $0,04 \mu\text{g L}^{-1}$	Ternes, T.A. 1998
	En Bélgica las concentraciones a las cuales este medicamento ha sido encontrado están sobre $0,66 \mu\text{g L}^{-1}$ ^b	van der Ven, K. et al. 2004
	En Estados Unidos de Norteamérica fue encontrado en aguas subterráneas aledañas a un sitio Superfund cerca de Atlantic City, New Jersey en concentraciones que van desde $10-40 \mu\text{g L}^{-1}$	Genicola, F.A. 1999
Fluoxetina	En Canadá ha sido encontrada en muestras de efluentes de plantas de tratamiento de aguas servidas ^a ; y detectada en desagües y corrientes de agua a concentraciones de 99 ng/L^{-1} ^b .	^a Metcalf et al. 2003a ^b Metcalf et al. 2003b
	En Estados Unidos de Norteamérica, fueron estimadas corrientes con concentraciones medias de $0,012 \mu\text{g L}^{-1}$; y detectada en desagües y corrientes de agua a concentraciones de 12 ng L^{-1}	Kolpin et al. 2002
Primidona	Ha sido detectada en aguas servidas a concentraciones sobre $0,6 \mu\text{g L}^{-1}$.	Heberer, T. 2002

2.3.3.4. Medicamentos reguladores de lípidos

Respecto de la presencia de fármacos del tipo reguladores de lípidos, se puede señalar que éstos han sido detectados en aguas servidas a niveles por sobre los $\mu\text{g/L}$, así como también han sido detectados en aguas superficiales.

La siguiente tabla muestra los niveles y presencia de diferentes fármacos reguladores de lípidos que han sido encontradas en distintos compartimentos ambientales, por diversos investigadores.

Tabla 2.16. Niveles de reguladores de lípidos encontrados en el ecosistema

Compuesto	Niveles encontrados	Referencia
Ácido clofíbrico	Ha sido encontrado en numerosas aguas residuales, aguas superficiales y aguas marinas ^a ; a altas concentraciones en aguas subterráneas : $4 \mu\text{g L}^{-1}$ ^b ; y en aguas para consumo humano a concentraciones de $0,07 - 0,27 \mu\text{g/L}^{-1}$ ^c	^a Buser et al. 1998a; Ternes, T.A. 1998 ^b Heberer, T. et al. 1997 ^c Stumpf et al. 1996; Heberer, T. 1997

Compuesto	Niveles encontrados	Referencia
Bezafibrato	En Alemania se ha sido encontrado presente a concentraciones sobre los 4,6 y 3,1 $\mu\text{g L}^{-1}$, con concentraciones medias de 2,2 y 0,35 $\mu\text{g/L}$, en aguas residuales y aguas superficiales respectivamente . En plantas de tratamiento de aguas servidas las eficiencias de remoción se acercan al 83%.	Ternes, T.A. 1998
	En Brasil se ha encontrado que los afluentes a las plantas de tratamiento presentan concentraciones de 1,2 $\mu\text{g L}^{-1}$, con eficiencias de remoción en el rango de 27-50%.	Stumpf et al. 1999
Gemfibrozilo	En Estados Unidos de Norteamérica fue detectado en un 4% de las corrientes de agua a niveles máximos de 0,79 $\mu\text{g L}^{-1}$.	Kolpin et al. 2002
	En Alemania se ha encontrado que la eficiencia de remoción en sistemas de tratamiento es del 69%; concentraciones máximas del efluente de 1,5 $\mu\text{g L}^{-1}$; y concentraciones máximas en aguas superficiales 0,51 $\mu\text{g L}^{-1}$.	Ternes, T.A. 1998
	En Brasil se han encontrado concentraciones en el afluente de PTAS de 0,3 $\mu\text{g L}^{-1}$, con eficiencias de remoción de las plantas en el rango de 16-46%.	Stumpf et al. 1999
Fenofibrato	En Alemania se ha encontrado una concentración máxima del efluente de planta de tratamiento particular de 0,03 $\mu\text{g L}^{-1}$;	Ternes, T.A. 1998

2.3.3.5. *Medicamentos contraceptivos/anticonceptivos y sustancias “imitadoras” de la acción de andrógenos*

En lo que respecta a su presencia en el medio ambiente, la presencia de hormonas esteroidales ha sido reportada en muchos estudios. Algunos de estos resultados se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 2.17. Niveles de estrógenos encontrados en el ecosistema

Compuesto	Niveles encontrados	Referencia
17 α - etinilestradiol (EE2)	Esta sustancia ha sido detectada en concentraciones que van en el rango de 0,05 a 831 ng L^{-1} .	Ternes, et al. 1999; Baronti et al. 2000; Huang et al. 2001; Kolpin et al. 2002

Compuesto	Niveles encontrados	Referencia
<p style="text-align: center;">17α- etinilestradiol (EE2)</p>	<p>En Europa, en general, se ha encontrado presente en efluentes y aguas superficiales a concentraciones entre 0,5 y 7 ng L⁻¹^a; sin embargo en algunos casos se han detectado concentraciones de hasta 50 ng L⁻¹^b</p> <p>En ríos del noreste español sedimentos recogidos determinaron la presencia de concentraciones del orden de 22,8 ng/g p.s. (peso seco)</p> <p>En Estados Unidos estudios han mostrado que las concentraciones máximas y medias de 17α-etinilestradiol (EE2) fueron altas, con valores cercanos a 831 y 73 ng/L, respectivamente; y niveles de mestranol fueron cercanos a 407 y 74 ng/L respectivamente^c. Las concentraciones de estas sustancias en efluentes de sistemas de tratamiento de aguas servidas alcanzan valores cercanos a 0,5 ng/L.^d</p>	<p>^aDesbrow, et al. 1998; Larsson et al. 1999 ^bAherne, G.W. et al. 1989</p> <p>López de Alda et al. 2002</p> <p>^cKolpin et al. 2002 ^dBaronti et al. 2000</p>

2.4. Marco Regulatorio

La toma de conciencia global respecto de la importancia de cuidar nuestro medio ambiente, y en particular el cuidado que debemos tener con nuestros recursos naturales, uno de ellos el recurso hídrico, el que se ha transformado paulatinamente en un recurso escaso, en lo que se refiere a su capacidad de ser utilizado para consumo humano, ha hecho necesario reforzar las medidas adoptadas para su cuidado y protección.

En este contexto durante las últimas décadas se han desarrollado una serie de tecnologías de abatimiento de contaminantes convencionales que permiten, hoy en día, obtener aguas tratadas de una calidad casi excepcional.

Sin embargo, y a pesar de todos estos avances que implican que tanto las aguas para consumo humano como las aguas provenientes de sistemas de tratamiento de aguas servidas y de las plantas de tratamiento de residuos industriales líquidos, han mejorado su calidad, respecto de la presencia de contaminantes “convencionales” (metales pesados, contaminantes orgánicos, microorganismo, etc.), en lo que respecta a la presencia de contaminantes “emergentes” no se sabe mucho.

Innumerables son los estudios que, a partir de la década de los 90, se han desarrollado respecto de la presencia de contaminantes emergentes (fármacos, disruptores endocrinos y otros) en fuentes de agua para consumo humano y en las descargas de las plantas de tratamiento de aguas servidas. Países de la Unión Europea (Inglaterra, Francia, España, Alemania, Italia), Asiáticos como China y Japón, así como en Estados Unidos de Norte América y Brasil, han desarrollado innumerables investigaciones.

Ahora bien, a pesar de las numerosas investigaciones que se han realizado, aún existe poca claridad respecto de los efectos que los fármacos, y sus metabolitos, pueden generar en el ser humano y el ecosistema. Algunos de los resultados obtenidos, por ejemplo, permiten observar que en organismos acuáticos expuestos a compuestos farmacológicamente activos se tienen efectos sobre el crecimiento, fertilidad, sexualidad y comportamiento reproductivo.

2.4.1. Experiencia Internacional

Aun cuando, como se ha señalado, no existe claridad respecto del efecto final que tienen los fármacos y sus metabolitos sobre la salud de las personas, existen a lo menos un par de tentativas de regulación a nivel internacional, y que tienen que ver con algunos fármacos respecto de los cuales se han observado efectos, y que tienen relación básicamente con efectos sobre el sistema endocrino, así como en el sistema hormonal.

A continuación se detallarán algunas de las propuestas de regulación respecto de la presencia de fármacos en fuentes de agua para consumo humano, experiencias que se consideran un primer

paso en este tema. La regulación respecto de su presencia en aguas provenientes de sistemas de tratamiento de aguas servidas aún es un tema incipiente.

2.4.1.1. Estados Unidos de Norteamérica

En Estados Unidos de Norteamérica, por ejemplo, existen a lo menos dos iniciativas que mencionan el tema de la necesidad de regular la presencia de fármacos en fuentes de agua para consumo humano, cada una de las cuales se resume a continuación:

i. Proposición 65 de California

Proposition 65 SAFE HARBOR LEVELS: No Significant Risk Levels for Carcinogens and Maximum Allowable Dose level for Chemicals Causing Reproductive Toxicity

En el año 1986 la población de California aprobó una iniciativa que ha implicado que el Estado publique una lista de los productos químicos conocidos por causar cáncer, defectos de nacimiento u otros daños de tipo reproductivos, la que debe ser actualizada a lo menos una vez al año.

La Propuesta 65 le exige a las empresas informar a la población la cantidad de químicos que poseen sus productos, así como la cantidad de éstos que son descargadas al medioambiente; así como también se prohíbe a las empresas que realicen descargas de productos químicos en las fuentes de agua para consumo humano. Una vez que una sustancia química ingresa a la lista, las empresas tienen un plazo de 20 meses para cumplir con la prohibición de descarga.

Dentro de este contexto, la Proposición 65 establece dos situaciones:

1. Para el caso en que la sustancia pueda generar cáncer, se establecen los Niveles de Riesgo No Significativo (NSRL, No Significant Risk Levels, por sus siglas en inglés) que se define como el nivel de exposición que se traduciría en no más de un caso adicional de cáncer por cada 100.000 personas expuestas a la sustancia química durante 70 años de su vida. Es decir, una persona expuesta a la sustancia química en el “nivel de riesgo no significativo”, durante un período de tiempo de 70 años, tiene una probabilidad de 1/100.000 de desarrollar cáncer, como consecuencia de dicha exposición.

2. Para los productos químicos que se consideran como causantes de defectos de nacimiento u otros daños reproductivos, se establecen los Niveles de Dosis Máximos Aceptables (MADL, Maximum Allowable Dose Level, por sus siglas en inglés) y que se determinan mediante la identificación del nivel de exposición que se ha demostrado no supone ningún riesgo para los seres humanos o animales de laboratorio. Es decir, en este caso la probabilidad de presentarse defectos de nacimiento u otros daños reproductivos por exposición a la sustancia en estudio es de 1/1000.

En junio de 2010 se publicó el último listado de sustancias químicas que se sabe provocan cáncer o toxicidad reproductiva. En dicho listado, donde se listan más de 810 sustancias, se pueden encontrar, entre otros, los siguientes fármacos (para aquellas sustancias en las cuales se han establecido NSRL o MADL, este se informa en la columna respectiva):

Tabla 2.18: Listado de sustancias farmacológicas contenidas en el total de 810 establecidas en la Proposición 65

Sustancia	Tipo de Toxicidad	Número CAS	Fecha de listado	NSRL o MADL (µg/día) ^a
Alprazolam (ansiolítico, antipático)	Reproductiva	28981-97-7	1 julio 1990	
Amoxapine (antidepresivo)	Reproductiva	14028-44-5	15 mayo 1998	
Esteroides anabólicos	Hombre-mujer		1 abril 1990	
Aspirina	Reproductiva, mujer	50-78-2	1 julio 1990	
Atenolol (betabloqueador)	Reproductiva	29122-68-7	26 agosto 1997	
Azacitidina (agente demetilante del ADN)	cáncer	320-67-2	1 enero 1992	
Carbamazepina (antiepiléptico)	Reproductiva	298-46-4	29 enero 1999	
Cloranfenicol (antibiótico)	cáncer	56-75-7		
Ciclosporina (inmunosupresor)	cáncer	59865-13-3	1 enero 1992	
Claritromicina (antibiótico)	Reproductiva	81103-11-9	1 mayo 1997	
Clofibrato (antilípido)	cáncer	637-07-0	1 septiembre 1996	
Diazepam	Reproductiva	439-14-5	1 enero 1992	
Ergotamina tartrato (antijaqueoso)	Reproductiva	379-79-3	1 abril 1990	
17 β estradiol (hormona)	Cáncer	50-28-2	1 enero 1988	0,02
Estrógenos, esteroides	Cáncer	----	19 agosto 2005	
Estrona (estrógeno)	cáncer	53-16-7	1 enero 1988	
Etinilestradiol (estrógeno)	Reproductiva	57-63-6	1 enero 1988	
gemfibrozilo	cáncer	25812-30-0	22 diciembre 2000	
Lovastatina (antilípido)	Reproductiva	75330-75-5	1 octubre 1992	
Mestranol (estrógeno)	cáncer	72-33-3	1 abril 1988	
penicilina	Reproductiva	52-67-5	1 enero 1991	
Fenobarbital (anticonvulsivo)	cáncer	50-06-6	1 enero 1990	2
Piridina (síntesis de fármacos)	cáncer	110-86-1	17 mayo 2002	

^(a) Cuando se expone a una sustancia por varias rutas, la exposición total debe ser la considerada. Por ejemplo, el MADL para el benceno es excedido cuando la dosis absorbida excede los 24 µg/día. Si se tiene inhalación y exposición oral al benceno, el MADL es excedido cuando (dosis oral/24 µg/día) + (dosis de inhalación/49 µg/día) > 1.0

Fuente: Adaptado de Proposition 65 List of Chemicals, Chemicals known to the State to cause cancer or reproductive toxicity

http://www.oehha.ca.gov/prop65/prop65_list/files/P65single061110.pdf

ii. EPA: Fact Sheet. Final Third Drinking Water Contaminant Candidate List (CCL)

La USEPA ha desarrollado una lista de sustancias que identifica como contaminantes prioritarios que requieren de su regulación, la que denomina Lista de Contaminantes Candidatos en Agua para consumo Humano (Drinking Water Contaminant Candidate List). Estos contaminantes se sabe se pueden encontrar presentes, o podrían presentarse, en los sistemas de abastecimiento de agua para consumo humano y por lo tanto se requiere que se regulen, considerando que actualmente no se encuentran incorporados en las normas de calidad primaria de agua para consumo humano.

En este caso la USEPA ha publicado, en febrero de 2008, una lista final de contaminantes que requieren de regulación en el contexto del Acta de Seguridad de Agua para consumo humano (Safe Drinking Water Act (SDWA)). Esta Lista incluye 104 químicos o grupos de químicos y 12 contaminantes microbiológicos.

De esta lista de sustancias que se considera relevante de incorporar en la normativa de calidad de agua para consumo humano, se tienen las siguientes sustancias utilizadas, y presentes en fármacos:

Tabla 2.19.: Listado de fármacos contenidos en la EPA Contaminant Candidate List 3 – CCL

Sustancia	CAS	Uso
17 α-estradiol	57-91-0	Estrógeno de uso farmacéutico
Benzyl chloride	100-44-7	Utilizado en la producción de otras sustancias tales como plásticos, lubricantes, gasolina y fármacos.
Equilenina	517-09-9	Estrógeno de uso farmacéutico.
Equilin	474-86-2	Estrógeno de uso farmacéutico.
Eritromicina	114-07-8	Se utiliza en formulaciones farmacéuticas como antibiótico.
Estradiol (17-β estradiol)	50-28-2	Estrógeno de uso farmacéutico.
estriol	50-27-1	Estrógeno de uso farmacéutico y veterinario.
estrona	53-16-7	Estrógeno de uso farmacéutico y veterinario.
Etinil Estradiol (17-α etinil estradiol)	57-63-6	Estrógeno de uso farmacéutico humano y veterinario.
Mestranol	72-33-3	Estrógeno de uso farmacéutico humano y veterinario

Sustancia	CAS	Uso
Nitrobenzene	98-95-3	Utilizado en la producción de anilina, como solvente en la producción de pinturas, explosivos, pesticidas y drogas (tales como el acetaminofenol) entre otras.
Nitroglycerin	55-63-0	Utilizado en fármacos, producción de explosivos y propulsores de cohetes.
Noretindrona (19-Noretisterona)	68-22-4	Progesterona de uso farmacéutico
o-Toluidina	95-53-4	Utilizada en la producción de sustancias tales como tinturas, gomas, fármacos y pesticidas
Quinolina	91-22-5	Utilizada en la producción de sustancias tales como fármacos contra la malaria y como agente saborizante.

Fuente: EPA Contaminant Candidate List 3 – CCL <http://water.epa.gov/scitech/drinkingwater/dws/ccl/ccl3.cfm>

2.4.1.2. Unión Europea

En lo que respecta a la Unión Europea, la Directiva 2008/105/CE, de fecha 16 de diciembre de 2008, establece lineamientos relativos a las normas de calidad ambiental en el ámbito de la Política de Aguas. Allí se establece una lista de 33 sustancias prioritarias y otros contaminantes que considera la Norma de Calidad Ambiental que rige para los Estados miembros.

Este listado, que se muestra a continuación, contiene básicamente pesticidas e hidrocarburos, conteniendo sólo un par de sustancias que se asocian con la producción de fármacos.

Tabla 2.20.: Listado de las 33 sustancias contenidas en anexo II Directiva 2008/105/CE

Nº	Nombre de la sustancia prioritaria ⁽³⁾	Nº CAS ⁽¹⁾	Nº UE ⁽²⁾	Identificada como sustancia peligrosa prioritaria	Tipo sustancia
1	Alacloro	15972-60-8	240-110-8		Herbicida agrícola
2	Antraceno	120-12-7	204-371-1	X	Hidrocarburo
3	Atrazina	1912-24-9	217-617-8		Herbicida
4	Benceno	71-43-2	200-753-7		Hidrocarburo
5	Difeniléteres bromados (DEB) ⁽⁴⁾	No aplicable	No aplicable	X ⁽⁵⁾	Retardante de llama
	Pentabromodefenoletor (congéneres nº 28, 47, 99, 100, 153 y 154)	32534-81-9	No aplicable		Retardante de llama
6	Cadmio y sus compuestos	7440-43-9	231-152-8	X	
7	Cloroalcanos, C ₁₀₋₁₃ ⁽⁴⁾	85535-84-8	287-476-5	X	Hidrocarburo
8	Clorfenvinfós	470-90-6	207-432-0		Insecticida

Nº	Nombre de la sustancia prioritaria (3)	Nº CAS (1)	Nº UE (2)	Identificada como sustancia peligrosa prioritaria	Tipo sustancia
9	Clorpirifós (Clorpirifód-etil)	2921—88-2	220-864-4		Insecticida
10	1-2-dicloroetano	107-06-2	203-458-1		Utilizado para producción de cloruro de vinilo
11	Diclorometano	75-09-2	200-838-9		Solvente
12	Di(2-etilhexil)ftalato (DEHP)	117-81-7	204-211-0		Plastificante
13	Diurón	330-54-1	206-354-4		Herbicida
14	Endosulfán	115-29-7	204-079-4	X	Pesticida
15	Fluoranteno ⁽⁶⁾	206-44-0	205-912-4		Hidrocarburo
16	Hexaclorobenceno	118-74-1	204-273-9	X	Pesticida
17	Hexaclorobutadieno	87-68-3	201-765-5	X	Plaguicida
18	Hexaclorociclohexano	608-73-1	210-158-9	X	Plaguicida
19	Isoproturón	34123-59-6	251-835-4		Herbicida
20	Plomo y sus compuestos	7439-92-1	231-100-4		
21	Mercurio y sus compuestos	7439-92-6	231-106-7	X	
22	Naftaleno	91-20-3	202-049-5		Usado en la producción de tintes, fármacos y repelentes de insectos
23	Níquel y sus compuestos	7440-02-0	213-111-14		
24	Nonilfenol	25154-52-3	246-672-0	X	Desengrasante y emulsionante
	(4-Nonilfenol)	104-40-5	203-199-4	X	
25	Octilfenol	1806-26-4	217-302-5		Agente químico estrogénico, materia prima en la fabricación de detergentes, humectantes y dispersantes de pinturas y funguicidas.
	(4-(1,1',3,3' tetrametilbutilfenol)	140-66-9	No aplicable		Utilizado en la producción de fármacos
26	Pentaclorobenceno	608-93-5	210-172-5	X	Plaguicida
27	Pentaclorofenol	87-86-5	231-152-8		Pesticida

Nº	Nombre de la sustancia prioritaria ⁽³⁾	Nº CAS ⁽¹⁾	Nº UE ⁽²⁾	Identificada como sustancia peligrosa prioritaria	Tipo sustancia
28	Hidrocarburos aromáticos policíclicos	No aplicable	No aplicable	X	HAP
	(Benzo(a)pireno)	50-32-8	200-028-5	X	HAP
	(Benzo(b)fluoranteno)	205-99-2	205-911-9	X	HAP
	(Benzo(g,h,i)perileno)	191-24-2	205-883-8	X	HAP
	(Benzo(k)fluoranteno)	207-08-9	205-916-6	X	HAP
	(Indeno(1,2,3-cd)pireno)	193-39-5	205-893-2	X	HAP
29	Simazina	122-34-9	204-535-2		Herbicida
30	Compuestos de tributilestaño	No aplicable	No aplicable	X	Uso en pesticidas y biocidas
	Catión de tributilestaño	36643-28-4	No aplicable	X	
31	Triclorobencenos	12002-48-1	234-413-4		Usado en producción de herbicidas; agentes desengrasantes
32	Triclorometano (cloroformo)	67-66-3	200-663-8		Usado como solvente de ceras y aceites, como agente de limpieza
33	Trifluralina	1582-09-8	216-428-8		Herbicida

⁽¹⁾ CAS: Chemical Abstract Service

⁽²⁾ Número UE: Número de registro del Catálogo europeo de Sustancias Químicas Comercializadas (EINECS) o de la Lista europea de Sustancias Químicas Notificadas (ELINCS)

⁽³⁾ En los casos en que se han seleccionado grupos de sustancias, se añaden los compuestos individuales representativos y característicos como parámetros indicativos (entre paréntesis y sin número). Para estos grupos de sustancias, el parámetro indicativo deberá definirse a partir del método analítico

⁽⁴⁾ Estos grupos de sustancias incluyen normalmente un número considerable de distintos compuestos. En la actualidad, no pueden darse parámetros indicativos apropiados.

⁽⁵⁾ Sólo pentabromodifeniléter (nº CAS: 32534-81-9)

⁽⁶⁾ El fluoranteno figura en la lista como indicador de otros hidrocarburos aromáticos policíclicos más peligrosos

Fuente: DIRECTIVA 2008/105/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO

Otra directiva relativa a la protección y cuidado de las aguas es la que corresponde a la Directiva 2000/60/CE, del 23 de octubre de 2000, la cual establece en su punto 1.3.1. Concepción del Control de Vigilancia, en lo referido a la Selección de los indicadores de calidad que se deben considerar “*otros contaminantes que se descargan en cantidades significativas en la cuenca o subcuenca*”. En este punto, algunos investigadores plantean es en donde pueden incorporarse y considerarse los fármacos y sus metabolitos, ya que dicha sustancias no caen en ninguna de las categorías específicas de señala esta Directiva.

2.4.1.3. OMS: Organización Mundial de la Salud

Uno de los lineamientos sobre los cuales trabaja la Organización Mundial de la Salud, tiene relación con la protección de la salud pública de la población, adoptando medidas que tienen que ver con mejorar la calidad del agua para consumo humano.

Según lo establecen las “Guías para la Calidad del Agua Potable”, el agua para consumo no debe ocasionar ningún riesgo significativo para la salud cuando se consume durante toda la vida, teniendo en consideración las diferentes vulnerabilidades que pueden presentar las personas en las distintas etapas de su vida. La finalidad de dichas guías es básicamente apoyar el desarrollo y la ejecución de estrategias de gestión de riesgos que permitan asegurar la inocuidad del abastecimiento de agua, mediante el desarrollo de normas nacionales o regionales basadas en información científica que proporcionan las Guías, y que consideran un análisis de riesgos y beneficios.

Considerando que los fármacos son considerados “contaminantes emergentes” su incorporación específica en las Guías de la OMS aún no se ha registrado, encontrándonos incluso con que ni siquiera son mencionados en éstas.

2.4.2. Experiencia Nacional

En lo que respecta a la normativa Chilena para agua destinada a consumo humano, ésta data de 1984 y considera requisitos: físicos (turbiedad, color verdadero, olor, sabor); químicos (presencia de elementos y sustancias químicas, entre las que se cuentan amoníaco, cadmio, cianuro, cloruros, cobre, cromo hexavalente, hierro, mercurio, nitratos, plomo, sulfatos, entre otros); radiactivos (estroncio 90, radium 226, actividad beta total, entre otros); bacteriológicos (gérmenes del grupo coliforme), pesticidas y triclorometano; mientras que las referidas a calidad de agua para otros usos y las normas de emisión de residuos líquidos a aguas superficiales o bien subterráneas corresponden a la década pasada.

A continuación analizaremos algunas de las normativas existentes respecto de calidad de agua, en particular las que tienen relación con las aguas para consumo humano y las descargas, desde sistemas de tratamiento de aguas servidas.

2.4.2.1. Normativa para agua para consumo y/o uso humano.

2.4.2.1.1. Norma Chilena Oficial NCh 409/1.Of2005 Agua Potable – Parte 1 - Requisitos

Esta norma establece los requisitos de calidad que debe cumplir el agua potable en todo el territorio de Chile y los parámetros que definen los requisitos de calidad se refieren a:

Tabla 2.21.: Tipos de agua y parámetros asociados NCh 409/1.Of2005

Tipo I	Parámetros microbiológicos y de turbiedad
Tipo II	Elementos o sustancias químicas de importancia para la salud
Tipo III	Elementos radiactivos
Tipo IV	Parámetros relativos a las características organolépticas
Tipo V	Parámetros de desinfección

En este caso lo que se refiere a los elementos o sustancias químicas de importancia para la salud, la norma establece que el agua potable no debe contener elementos o sustancias químicas en concentraciones totales mayores a las que se indican en las Tablas 1,2,3,4 y 5 de dicha normativa.

Los elementos a los que hace referencia esta norma corresponden a los que se señalan en la siguiente tabla:

Tabla 2.22: Elementos o sustancias químicas de importancia para la salud (Tipo II)

Requisitos	Compuestos
Elementos esenciales	Cobre
	Cromo total
	Fluoruro
	Hierro
	Manganeso
	Magnesio
	Selenio
Elementos o sustancias no esenciales	Zinc
	Arsénico
	Cadmio
	Cianuro
	Mercurio
	Nitrato
	Nitrito
	Razón nitrato + nitrito
Sustancias orgánicas	Plomo
	Tetracloroetano
	Benceno
	Tolueno
Plaguicidas	Xilenos
	DDT + DDD + DDE
	2,4 - D
	Lindano
	Metoxicloro
Productos secundarios de la desinfección	Pentaclorofenol
	Monocloroamina
	Dibromoclorometano
	Bromodiclorometano
	Tribromometano
	Triclorometano
Trihalometanos	

Como puede apreciarse, en este listado no se encuentran presentes sustancias farmacéuticas.

2.4.2.1.2. D.S. 76/2009, Modifica Decreto N° 735, de 1969, Reglamento de los Servicios de Agua Destinados al Consumo Humano.

En el caso de esta normativa, y en lo que se refiere al Reglamento de los Servicios de Agua destinados al Consumo Humano, se tiene que se sustituye el inciso primero del artículo 9° del D.S. 735/69 por el siguiente:

“Artículo 9°.- Sin perjuicio de lo señalado en los artículos anteriores, las aguas que se empleen en la explotación de servicios de agua potable no deberán contener sustancias tóxicas o dañinas ni organismos que ni puedan ser eliminados por un tratamiento y, además, estar libres de organismos microscópicos o sustancias que puedan causar perturbaciones en la normal operación y eficiencia de los procesos de tratamiento.”

También se sustituye el artículo 12 por el siguiente:

“Artículo 12.- Toda fuente de captación de agua destinada al consumo humano deberá estar proyectada y protegida, construida y explotada de manera que impida la contaminación de las aguas captadas”

2.4.2.1.3. Norma Chilena Oficial NCh 1333.Of78, Modificada en 1987 Requisitos de calidad del agua para diferentes usos.

Esta norma fija criterios de calidad del agua, de acuerdo a requerimientos científicos referidos a aspectos físicos, químicos y biológicos; ello con el objetivo de proteger y preservar la calidad de las aguas destinadas a usos específicos.

Esta norma se aplica a las aguas que son destinadas a los siguientes usos, cumpliendo los requisitos allí mencionados:

a. Agua para consumo humano

Debe cumplir con la norma NCh 409

b. Agua para la bebida de animales

Debe cumplir con la norma NCh 409. La Autoridad Competente debe determinar casos especiales.

c. Riego

En este caso se establecen requisitos químicos (pH, elementos químicos, Razón de absorción de sodio (RAS), conductividad específica, sólidos disueltos totales); pesticidas (herbicidas, insecticidas); requisitos bacteriológicos y sustancias tóxicas.

d. Recreación y estética

En este caso se señala que respecto de la estética el agua debe estar exenta de sustancias atribuibles a descarga o vaciamiento de residuos que contengan materias en concentraciones o combinaciones que sean tóxicas o que produzcan reacciones fisiológicas indeseables en seres humanos, peces, otros animales y plantas.

e. Vida Acuática.

En este caso en particular, esta normativa define un requisito para las sustancias tóxicas, que establece que debe estudiarse mediante bioensayos para cada caso específico. El valor obtenido se expresa en LTM96, debiendo aplicarse los factores de seguridad que se indican en la norma, según el tipo de tóxico, los que se detallan en la siguiente tabla: (LTM 96: Límite máximo de sustancias tóxicas obtenidos a partir de bioensayos al cabo de 96 horas)

Tabla 2.23: Sustancias a considerarse en NCh 1333.Of78

Tóxico
Pesticidas
Metales pesados
Cianuros
Tóxico no acumulativo
Tóxico acumulativo y persistente
Detergentes

2.4.2.2. Normativa de emisión de residuos líquidos

En el caso de las normas de emisión estas corresponden a aquellas que regulan las concentraciones de las sustancias que se encuentran en la descarga de las fuentes emisoras, y que afectan la calidad de los cuerpos o masas de agua en las cuales son descargadas.

2.4.2.2.1. D.S. 609/98 Norma de emisión para la Regulación de Contaminantes Asociados a las descargas de Residuos Industriales Líquidos a Sistemas de Alcantarillado

Esta norma tiene como objetivo mejorar la calidad ambiental de las aguas servidas crudas que los servicios públicos de disposición de éstas, vierten a los cuerpos de agua terrestres o marítimos mediante el control de los contaminantes líquidos de origen industrial, que se descargan en los alcantarillados; así como también está orientada a proteger y preservar los servicios públicos de recolección y disposición de aguas servidas mediante el control de las descargas de residuos

industriales líquidos, que puedan producir interferencias en los sistemas de tratamiento de aguas servidas. Entre los parámetros definidos por dicha normativa no se encuentran productos farmacéuticos.

2.4.2.2.2. D.S. 90/00 Norma de emisión para la regulación de Contaminantes Asociados a las descargas de residuos Líquidos a Aguas Marinas y Continentales Superficiales.

Esta norma establece la concentración máxima de contaminantes permitida para residuos líquidos descargados a los cuerpos de agua marinos y continentales superficiales del país.

En este caso se hace una distinción considerando si la descarga se realiza en cuerpos de agua fluviales con y sin capacidad de dilución, cuerpos de agua lacustre y cuerpos de agua marinos dentro o fuera de la zona de protección litoral.

Entre los parámetros definidos por dicha normativa no se encuentran productos farmacéuticos.

2.4.2.2.3. D.S. 46/02 Norma de Emisión de Residuos Líquidos a Aguas Subterráneas

Esta norma de emisión establece las concentraciones máximas de contaminantes permitidas en los residuos líquidos que son descargados por una fuente emisora, a través del suelo, a las zonas saturadas de los acuíferos, mediante obras de infiltración. Cabe hacer presente que esta norma no es aplicable a las labores de riego, y a otras actividades de tipo industrial, no relacionadas directamente con el uso por parte de la población.

En este caso los parámetros normados corresponde a los que se señalan en la siguiente tabla, y sus límites máximos permitidos dependen si la descarga se realiza en un acuífero con vulnerabilidad media o vulnerabilidad baja, entendiéndose por vulnerabilidad intrínseca de un acuífero aquella que dice relación con la velocidad con la que un contaminante puede migrar hasta la zona saturada del acuífero. Se define como alta, media o baja en términos tales que, a mayor rapidez mayor vulnerabilidad, y es la Dirección General de Aguas quien debe determinar la vulnerabilidad del acuífero.

Entre los parámetros definidos por dicha normativa no se encuentran productos farmacéuticos.

2.4.2.3. Normativa de calidad ambiental

En lo que se refiere a normativa de calidad ambiental existente en Chile, en la actualidad se cuenta con dos normas aprobadas y vigentes:

2.4.2.3.1. *Decreto 143, “Normas de Calidad Primaria para las Aguas Continentales Superficiales aptas para actividades de recreación con contacto directo”, vigente desde el 27/03/2009*

Esta norma primaria de calidad ambiental establece los niveles de calidad ambiental que deberán tener las aguas continentales superficiales del país, aptas para las actividades de recreación con contacto directo, de manera de salvaguardar la salud de la población.

Entre los parámetros definidos por dicha normativa no se encuentran productos farmacéuticos; pero si se señalan herbicidas y plaguicidas tales como. Aldrín, dielfrín, atrazina, carbofurano, clordano, lindano, simazina, entre otros.

2.4.2.3.2. *Decreto 144, “Normas de Calidad Primaria para la protección de las aguas marinas y estuarinas aptas para actividades de recreación con contacto directo”, vigente desde el 07/04/2009*

Esta norma primaria de calidad ambiental establece los niveles de calidad ambiental que deben tener las aguas marinas y estuarinas del país, con la finalidad de que sean aptas para las actividades de recreación con contacto directo, salvaguardando de dicha forma la salud de la población.

Entre los parámetros definidos por dicha normativa no se encuentran productos farmacéuticos.

Así, es posible señalar que revisada y analizada la normativa ambiental vigente en Chile respecto del recurso hídrico podemos señalar que tenemos Normas de Calidad Ambiental Primarias, que se refieren a la calidad que debe tener el agua para un uso directo de las personas, como es el caso del agua para consumo humano o bien de recreación con contacto directo y Normas de Emisión, que regulan la cantidad de contaminantes que pueden estar presentes en la descarga de un residuo líquido a distintos cursos o cuerpos de agua, ya sean superficiales o subterráneos.

En general los parámetros considerados en estas normativas se refieren a los parámetros físico-químicos de mayor relevancia (color, pH, temperatura); compuestos (arsénico, cromo, mercurio, plomo y otros compuestos comprobadamente dañinos para la salud de las personas); nutrientes (nitrógeno, fósforo y otros que afectan los ecosistemas) y los bacteriológicos como los coliformes fecales.

La Norma Chilena Oficial NCh 409/1.Of2005 Agua Potable – Parte 1 – Requisitos, que se considerada en sus definiciones por Norma Chilena Oficial NCh 1333.Of78, Modificada en 1987 Requisitos de calidad del agua para diferentes usos, señala explícitamente que entre los parámetros que definen los requisitos de calidad del agua se tienen los de Tipo II “Elementos o sustancias químicas de importancia para la salud”, sin hacer mayor mención o definición de los mismos.

A su vez, el D.S. 76/2009, Modifica Decreto N° 735, de 1969, “*Reglamento de los Servicios de Agua Destinados al Consumo Humano*” establece claramente en su Artículo 9° que las aguas que se utilicen para agua potable “...no deberán contener sustancias tóxicas...”, sin embargo no hace ninguna referencia ni define estas sustancias

En este contexto podemos señalar que si bien la normativa chilena no es explícita en mencionar alguna sustancia del tipo farmacéutico como una sustancia a controlar en las aguas a utilizar para consumo humano, para recreación con contacto directo u otros usos, o bien en las descargas, sí está abierta la posibilidad de incorporar éstas en el caso que se demuestre científicamente que representan un riesgo para la salud de la población.

CAPITULO III

EFICIENCIA DE PROCESOS DE TRATAMIENTO EN REMOCIÓN DE FÁRMACOS DE AGUAS PARA CONSUMO HUMANO Y RESIDUALES

3.1. Tratamiento de Aguas para Consumo Humano

La presencia de microcontaminantes orgánicos en el sistema acuático y su remoción en los sistemas de tratamiento de aguas para consumo humano es un tema importante de analizar.

El aumento en la demanda de agua para consumo humano implicará a futuro una necesaria reutilización del agua. El agua para consumo humano es una fuente directa hacia el cuerpo humano, lo que implica que cualquier sustancia que se encuentre presente en el agua llegará directamente a nuestro organismo. A la fecha es poca la información disponible respecto de la presencia de fármacos en fuentes de abastecimiento de agua potable.

Cuando se revisa la normativa, y se consideran las normas establecidas para las aguas de consumo humano, como se vio en el capítulo anterior, se tiene que ninguna de ellas considera entre los parámetros a analizar y controlar contaminantes emergentes, en particular lo que tiene relación con los fármacos. En general en el mundo no existe una normativa que exija a las empresas depuradoras de agua para consumo el monitoreo de fármacos en ellas. Ocasionalmente se han desarrollado este tipo de muestreos los que has mostrado que los niveles de concentración se encuentran generalmente en el nivel de los ng L^{-1}

El no tener claridad respecto de los efectos adversos a los cuales se ve expuesta la ciudadanía al consumir agua que contiene concentraciones de ngL^{-1} de fármacos, hace necesario pensar en la aplicación de un principio básico precautorio, y que señala que las aguas para el consumo humano debieran encontrarse libres de la presencia de este tipo de sustancias.

Respecto de la experiencia internacional en la eliminación de fármacos en las plantas de tratamiento de agua para consumo humano, Ternes, T. et al. (2002) investigó a escala piloto y en plantas de tratamiento que se encontraban operativas cuál es la eficiencia de remoción de fármacos como ácido clofíbrico, diclofenaco, carbamazepina y bezafibrato. Así obtuvo que la filtración con arena bajo condiciones aeróbicas y anaeróbicas, así como la floculación utilizando cloruro férrico no producía una remoción significativa de los fármacos en estudio. Si se utilizaba ozonización este proceso era bastante más efectivo en la remoción de los compuestos polares: el diclofenaco y la carbamazepina fueron eliminadas por sobre un 90%, el bezafibrato fue eliminado en un 50%; mientras que el ácido clofíbrico se mantuvo estable incluso a altas dosis de ozono. La filtración en carbón activado granular (GAC), bajo condiciones de la planta depuradora, fue más efectivo en remover los fármacos; con excepción del ácido clofíbrico que fue el menos adsorbido.

En el mes de marzo de 2008 se dio a conocer, en Estados Unidos de Norte América, una investigación realizada por el Equipo de Investigaciones Nacional de la Associated Press que señalaba que, en las fuentes de suministro de agua potable de 24 importantes áreas urbanas desde el norte de Nueva Jersey hasta el sur de California, desde Detroit hasta Louisville, Kentucky; se encontraron una serie de fármacos que incluían entre otros antibióticos, antiepilépticos y hormonas sexuales. Los principales antecedentes recopilados en el trabajo de este grupo de investigadores se resumen en: (Jeff, D. et al. 2008)

- En el estado de Filadelfia, en el agua para consumo humano se encontraron 56 fármacos o subproductos. Entre los fármacos encontrados se cuentan entre otros: antiinflamatorios, antibióticos, antilipemiantes y anticonvulsivos. Por otro lado, 63 fármacos o subproductos fueron encontrados en las fuentes primarias de aguas de la ciudad (como por ejemplo embalse naturales, sin mayor intervención antrópica).
- En el Sur de California, en la fuente de abastecimiento de agua para consumo humano para una población de 18.5 millones de personas, fueron detectados antiepilépticos y ansiolíticos.
- En el agua para consumo humano de Passaic Valley, New Jersey, investigadores del U.S. Geological Survey encontraron fármacos utilizados para las dolencias de anginas (metabolizadas), y carbamazepina (en estado estable).
- En las aguas para consumo humano de San Francisco se detectaron hormonas sexuales.
- En el agua para consumo humano de Washington, D.C., y zonas aledañas, se encontró la presencia de 6 fármacos.
- En las aguas para consumo humano de Tucson, Arizona, fueron detectados 3 fármacos, incluyendo un antibiótico.
- En muchos Gobiernos Federales no se solicita realizar monitoreos para determinar la presencia de fármacos, por lo que de 62 importantes proveedores de agua para consumo humano, sólo 28 realizaban monitoreos de este tipo de sustancias. Las otras 34 no los realizaban, entre las que se contaban: Houston, Miami, Baltimore, Phoenix, Boston y Nueva Cork.
- También se encontró que estudios realizados en 35 de las 62 más importantes fuentes primarias de abastecimiento de agua para consumo humano, mostraban la presencia de fármacos en 28 de ellas.

Otro punto que recalca la investigación de AP (Associated Press) es que más de 100 diferentes fármacos han sido detectados en lagos, ríos, reservas de agua y cursos de agua a través del mundo. En lugares como Asia, Australia, Canadá, Europa, lagos de Suiza y en el mar del Norte se ha detectado la presencia de estas sustancias.

Por ejemplo, en Canadá, un estudio en plantas de tratamiento de agua para consumo humano de la ciudad de Ontario, encontró la presencia de nueve drogas diferentes; mientras que en Japón en siete áreas diferentes se detectó la presencia de fármacos.

Ahora bien, queda claro que hasta la fecha no ha sido posible establecer con certeza algún tipo de efecto provocado por la presencia de bajas concentraciones de fármacos en las fuentes de abastecimiento de agua potable. De hecho, si se consume en promedio dos litros de agua, a lo largo de toda la vida, con las dosis de fármacos que se han encontrado, podría no acumularse una dosis equivalente a una dosis simple prescrita por un médico. Sin embargo, éste último punto no está completamente estudiado por lo que es imposible señalar que los riesgos asociados a estos contaminantes sean cero.

Los antibióticos son tal vez uno de los fármacos más estudiados, dado que su presencia en el medio ambiente puede implicar el desarrollo de cierta resistencia dentro de los patógenos; así como también se ha detectado que dichos fármacos pueden finalmente, en algunos casos, terminar desencadenando alergias. En Alemania el investigador Schwartz et al. (2002), encontró bacterias resistentes a los antibióticos en biofilms inoculados con bacterias existentes en agua para consumo humano

Si existen fármacos presentes en el agua para consumo humano, entonces se hace necesario focalizar los conocimientos respecto de su potencial impacto sobre la salud humana ya sea en forma individual, sinérgica/antagónica y de las mezclas posibles, en un periodo de tiempo (aproximadamente 80 años o más).

La posible interacción de los fármacos presentes en el agua con otros medicamentos, o bien con drogas ilegales, también debe ser investigada. Por ejemplo, se ha demostrado que el ibuprofeno interfiere con las propiedades cardioprotectoras de la aspirina; algunas de las nuevas generaciones de inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) con la curación de huesos y regeneración de fracturas; y la cafeína puede mejorar los efectos de ciertos analgésicos.

Sin embargo, la constante y extensa exposición a trazas de fármacos es un área poco desarrollada de la toxicología y muchas de las teorías planteadas al respecto aún no han sido corroboradas científicamente.

Así, se plantea que aunque no existan antecedentes científicos que avalen una u otra postura, la presencia de fármacos en el agua para consumo humano deben estudiarse ya que la eficiencia en

la remoción de los fármacos, en los sistemas de tratamiento de agua para consumo humano, puede variar entre plantas de tratamiento dado la diferencia en los procesos que éstas utilizan para depurar el agua. Tecnologías avanzadas como el ozono y el carbón activado granular GAC (por su sigla en inglés Granular Activated Carbon) no eliminan todos los fármacos presentes en el agua y, además, no se trata de procesos utilizados masivamente a nivel mundial para el tratamiento de agua para consumo humano.

Los fármacos se elaboran y desarrollan para ser biológicamente activos, por lo que es probable que, en concentraciones mucho menores a las establecidas para tener efectos terapéuticos, se presenten efectos no deseados sobre organismos no objetivo.

Los efectos que se generan por las mezclas de fármacos a niveles subterapéuticos, mezclas complejas entre fármacos o con otros agentes contaminantes, en periodos superiores a los 80 años son aún desconocidos

Aunque las pruebas toxicológicas de fármacos son pocas veces únicas, en algunos casos no existen datos que permitan calibrar la toxicidad potencial de exposiciones crónicas a bajas dosis de fármacos. Esto hace que sea muy difícil hacer evaluaciones de riesgo exactas respecto de las dosis de fármacos consumidas, cuando dichas dosis son menores a las dosis establecidas para dicho medicamento.

Otro punto que complica el conocimiento de cual es la verdadera magnitud de la presencia de fármacos en las fuentes de agua para consumo humano tiene relación con el hecho que estas sustancias se encuentran en concentraciones muy bajas como partes por billón ($\mu\text{g L}^{-1}$) o bien partes por trillón (ng L^{-1}), y en la actualidad las técnicas de análisis para detectar este nivel de concentraciones no se encuentra ampliamente masificado, por el alto costo que implican.

3.1.1. *Antecedentes sobre presencia de fármacos en fuentes de agua para consumo humano*

La búsqueda y detección de fármacos en fuentes de agua para consumo humano se ha venido desarrollado con mayor frecuencia en los últimos años, dado que desde un principio las investigaciones respecto de la presencia de estos compuestos en el ambiente se encontraban directamente relacionadas con la presencia de ellos en las aguas servidas, por lo que bajo este escenario la detección se ha dado para unos pocos compuestos. Una razón para esto puede ser la carencia de programas de monitoreo sistemáticos; a que unos pocos compuestos están presentes sólo esporádicamente, debido a su remoción en el sistema de tratamiento de aguas o en el propio ecosistema. Otra razón puede ser la insuficiencia de los límites de detección de los métodos analíticos utilizados, dado que la presencia de fármacos en el agua para consumo humano se encuentra en general en niveles bajos de ng L^{-1} , y más bajos.

Los fármacos encontrados en las muestras de agua para consumo humano usualmente también están presentes en corrientes de agua y han demostrado ser persistentes durante el proceso de tratamiento utilizado para generar el agua para consumo humano. Ellos, en general, tienen usualmente ciertas propiedades específicas:

- Alta estabilidad química
- Baja biodegradabilidad
- Alta solubilidad en agua
- Bajo coeficiente de sorción.

Los fármacos pueden experimentar biodegradación y sorción en los biosólidos del sistema de tratamiento de aguas servidas; biodegradación, fotólisis y sorción en los sólidos suspendidos presentes en las aguas superficiales; biodegradación y sorción en superficies minerales en bancos de filtración (tipo de filtración que funciona haciendo pasar agua para ser purificada para su uso como agua potable, a través de la orillas de un río o un lago), recarga artificial o infiltración; y, finalmente, los diferentes pasos en el sistema de tratamiento de agua para consumo humano.

Un sistema de tratamiento convencional para producir agua para consumo humano considera aireación, floculación/filtración o filtros lentos de arena, o bien sólo desinfección, si se trata de aguas subterráneas. Si las aguas a tratar corresponden a aguas superficiales se aplica una mayor eficiencia en el proceso de floculación/filtración. En el caso de querer remover color, olor o microcontaminantes un sistema de tratamiento avanzado debe considerar ozonización y/o adsorción en carbón activado granulado o pulverizado.

Ahora bien, dadas sus propiedades, los compuestos farmacéuticos presentes en la corriente de agua utilizada para producir agua para consumo humano probablemente no son removidos significativamente por los procesos de tratamiento convencionales. En el caso del ácido clofíbrico y el bezafibrato, Ternes, et al. (2002) encontraron que éstos eran pobremente removidos mediante un proceso de tratamiento de agua para consumo humano convencional. Si los tratamientos convencionales son mejorados con procesos tales como ozonización, o bien absorción con carbón activado, las eficiencias de remoción mejoran notablemente. Ternes et al. (2002) encontraron, a escala experimental, que agregar 0.5 mg L^{-1} de ozono permitía disminuir las concentraciones de diclofenaco y carbamazepina en más de un 90%, mientras que para reducir en un 50% la presencia de bezafibrato se requirió de una dosis de $1,5 \text{ mg L}^{-1}$ de ozono.

Heberer, T. et al. (1997) encontraron ácido clofíbrico y el metabolito N-(fenilsulfonil)-sarcosine en la mayoría de las muestras colectadas desde 14 plantas depuradoras de agua para consumo humano en el área urbana de Berlín, en concentraciones de 270 ng L^{-1} y 105 ng L^{-1} respectivamente.

La siguiente tabla muestra algunos antecedentes sobre los fármacos encontrados en agua destinada a consumo humano en el mundo:

Tabla 3.1.: Concentraciones de fármacos encontrados en agua para consumo humano, en distintos países del mundo (Adaptación de Jones, Oliver A. et al. 2005)

Fármaco	Grupo terapéutico	Concentración máxima detectada (ng L ⁻¹)	País
Bezafibrato	Regulador lipídico	27	Alemania
Ácido clofíbrico	Antilipídico	Identificación positiva	Reino Unido
		70	Alemania
		165	Alemania
		270	Alemania
		170	Alemania
		5,3	Italia
Carbamacepina	Antiepiléptico	24	Canadá
		258	USA
Diazepam	Droga psiquiátrica	10	Reino Unido
		23,5	Italia
Diclofenaco	Analgésico y antipirético	6	Alemania
Gemfibrozilo	Regulador de lípidos	70	Canadá
Ibuprofeno	Analgésico y antipirético	3	Alemania
Fenazona	Analgésico y antipirético	250	Alemania
		400	Alemania
Propilfenazona	Analgésico y antipirético	80	Alemania
		120	Alemania

Respecto de los metabolitos que generan estos fármacos, en cualquiera de las etapas del proceso o en el medio ambiente, aún no existe información clara al respecto.

3.1.2. *Eficiencia de procesos de tratamiento para remoción de fármacos en aguas para consumo humano*

Algunos de los tratamientos utilizados para disminuir la presencia de fármacos en las aguas para consumo humano corresponden a:

i. Adsorción en carbón activado

La adsorción en carbón activado depende del carácter no-polar de las sustancias. A nivel experimental Ternes et al. (2002) utilizaron el coeficiente de partición octanol-agua (K_{ow}) para predecir las eficiencias de remoción de algunos fármacos. Altas razones de remoción entre 75 y 100% han sido encontradas en experimentos batch con 5 mg L⁻¹ de carbón activado con un tiempo de contacto de 4 horas, para compuestos con valores de $\log K_{ow}$ mayores a 3; por ejemplo, la carbamazepina. Excepciones para esta correlación son los compuestos N-heterocíclicos, por ejemplo, la trimetoprima y la pentoxifilina, dado que la interacción específica de los compuestos protonados con el carbón activado genera que las eficiencias de remoción sean mayores para estos fármacos. En el caso de los compuestos que tienen grupos carboxilo, como

por ejemplo el ácido clofíbrico, ibuprofeno y diclofenaco, las adsorciones son mucho menores, dado que en el agua ellos son hasta cierto punto disociados y, por ende, cargados negativamente.

La adsorción de compuestos farmacéuticos cargados en carbón activado es mucho menor que el esperado para valores de $\log K_{ow}$ de los compuestos farmacológicos protonados. Esto también se ve reflejado por los bajos volúmenes atrapados, en un filtro de carbón activado, del ácido clofíbrico, 17 m^3 (kg^{-1} carbón activado), comparado con los 70 m^3 (kg^{-1} de carbón activado) correspondientes a la carbamazepina. Las eficiencias de remoción son bajas para fármacos con bajo K_{ow} , por ejemplo: sulfametoxazola ($\log K_{ow}=0.48$) o iopromida ($\log K_{ow} \approx 0$).

ii. Oxidación:

La oxidación con ozono es usualmente utilizada en el tratamiento de aguas servidas para remover microcontaminantes orgánicos, como por ejemplo, sustancias coloreadas y que generan olor, y contaminantes antropogénicos. Una alta velocidad de reacción se observa en la acción del ozono con compuestos con doble enlace, estructuras aromáticas activadas o heteroátomos tales como nitrógeno o sulfuro. Se encontraron velocidades de reacción en valores entre 10^5 y $10^6 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ para el diclofenaco (amina secundaria), carbamazepina (doble enlace). Para fármacos sin sitios reactivos para un ataque del ozono las velocidades son mucho menores, por ejemplo: $590 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$, para el bezafibrato; $9,6 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ para el ácido clofíbrico e ibuprofeno; ó $0,8 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ para la iopromida. Estos compuestos pueden ser más eficientemente degradados por oxidación basada en el uso del radical OH; también con el uso del llamado proceso de oxidación avanzado (AOP, por su sigla en inglés advanced oxidation processes), como por ejemplo tratamiento con ozono y peróxido de hidrógeno. Compuestos farmacéuticos los cuales reaccionan muy pobremente con ozono, tienen una razón constante con radicales OH, por ejemplo $7,4 \cdot 10^9 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ para bezafibrato e ibuprofeno y $3,3 \cdot 10^9 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ para iopromida.

Comparado con el ozono, el dióxido de cloro reacciona más suavemente y con menos compuestos por lo que se puede señalar que, ni el dióxido de cloro ni el cloro mostraron ser adecuados para una efectiva oxidación de productos farmacéuticos. El cloro usualmente genera subproductos no deseados en cierta medida, como es el caso de los organoclorados.

iii. Filtración con membrana:

La osmosis reversa (OR) y la nanofiltración corresponden a medios físicos de remoción efectiva de fármacos desde el agua. Debido a la baja presión de operación que se requiere la nanofiltración es la opción más económica de las dos. Para fármacos con cargas negativas las eficiencias de remoción fueron mayores que para los compuestos neutros.

3.2. Tratamiento de Aguas Residuales

Tal vez la principal característica que poseen los contaminantes emergentes es que ellos no requieren ser persistentes en el medio ambiente para causar un efecto negativo, ya que su alta

transformación y las tasas de remoción en los sistemas de tratamiento convencionales implican su constante ingreso al medio ambiente (Petrović, M. 2003). El consumo de fármacos a nivel mundial alcanza varios cientos de toneladas y conocer con precisión qué cantidad es la que circula en el sistema depende directamente del tipo de acceso (controlado o no controlado) que tiene la población a dichos productos.

Las aguas residuales o aguas servidas se generan producto de la actividad diaria del ser humano y, generalmente, son conducidas a sitios donde puedan ser tratadas antes de ser descargadas al medio ambiente; por ejemplo, a fosas sépticas en zonas rurales, o bien dirigidas hacia plantas de tratamiento en las zonas urbanas desarrolladas. Estas aguas corresponden a residuos líquidos provenientes del baño, duchas, cocinas, etc. En muchos lugares, las aguas residuales también incluyen residuos líquidos provenientes de industrias, comercio, hospitales, entre otras.

3.2.1. Antecedentes sobre presencia de fármacos en aguas residuales

Distintos investigadores han descrito la presencia de fármacos en muestras ambientales, principalmente en muestras provenientes de plantas de tratamiento de aguas servidas. En plantas de tratamiento de aguas servidas de Alemania (Petrović, M. 2003) las drogas ácidas (salicilatos, anticonvulsivantes y benzodiazepinas) componen el mayor grupo de fármacos presentes, entre los que se cuentan bezafibrato, en concentraciones máximas de $4,6 \mu\text{g L}^{-1}$; naproxeno en concentraciones máximas de $0,52 \mu\text{g L}^{-1}$ e ibuprofeno en concentraciones máximas de $3,4 \mu\text{g L}^{-1}$.

En los últimos años, y debido a los avances tecnológicos en la detección de distintas sustancias en los distintos compartimientos ambientales es que se ha podido detectar la presencia de fármacos en niveles de ng L^{-1} . Muchos han sido los investigadores que han trabajado en el tema y un resumen de algunos de los resultados encontrados respecto de los fármacos más comúnmente detectados en aguas servidas y sus concentraciones se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 3.2.: Rango de concentración para presencia de fármacos en aguas servidas

Tipo de sustancia	Nombre	Rango Concentración
Antibióticos	Sulfametoxazola	$0,02 - 0,58 \mu\text{g L}^{-1}$
	Ofloxacin	$6 - 52 \text{ng L}^{-1}$
	Ciprofloxacina	$6 - 60 \text{ng L}^{-1}$
	Trimetropina	$0,11 - 0,37 \mu\text{g L}^{-1}$
	Penicilina G	$< 0,025 \mu\text{g L}^{-1}$
Reductores de lípidos	Ácido clofíbrico	$0,47 - 170 \mu\text{g L}^{-1}$
	Gemfibrozilo	$0,3 - 3 \mu\text{g L}^{-1}$
	Fezafibrato	$0,1 - 7,60 \mu\text{g L}^{-1}$
Analgésicos/antipiréticos	Acetaminofeno	$10 - 23,33 \mu\text{g L}^{-1}$
	Diclofenaco	$0,01 - 510 \mu\text{g L}^{-1}$
	Naproxeno	$0,5 - 7,84 \mu\text{g L}^{-1}$
	Ibuprofeno	$0,49 - 990 \mu\text{g L}^{-1}$
	Ketoprofeno	$0,13 - 3 \mu\text{g L}^{-1}$
	Carbamazepina	$0,1 - 1,68 \mu\text{g L}^{-1}$

Tipo de sustancia	Nombre	Rango Concentración
Hormonas esteroidales	17 α -etinilestradiol	1 ng L ⁻¹
	estrone	usualmente < 10 ng L ⁻¹
	17 β -estradiol	usualmente < 10 ng L ⁻¹
	estriol	usualmente < 10 ng L ⁻¹

Fuente: Klavarioti, M. et al. 2009

Sin embargo, el conocer con exactitud la presencia de fármacos en el ecosistema, aún presenta como limitación la falta de métodos analíticos para poder cuantificarlos a muy bajas concentraciones, por lo que respecto de este tema se sigue investigando.

3.2.2. Eficiencia de procesos de tratamiento en remoción de fármacos específicos

El tratamiento de las aguas servidas juega un rol importante en la eliminación de compuestos farmacéuticos desde éstas, debido a que son ellas las que reciben las descargas de dichos compuestos. Qué tan eficiente resulta ser un sistema de tratamiento depende básicamente del tipo de tecnología que conforme el tratamiento, así como los parámetros de operación de la misma. En las etapas primaria y secundaria de un sistema de tratamiento convencional de aguas servidas, los compuestos farmacéuticos pueden ser eliminados por sorción en el lodo que se genera o por medio de una degradación microbiana. Sin embargo, esta eliminación puede resultar ineficiente si se considera que los metabolitos que se forman producto de la biodegradación pueden resultar ser muchas veces más polares que las drogas originales (Pérez, S. et al. 2006).

Típicamente, el tratamiento de aguas residuales se realiza mediante la separación física inicial de los sólidos más gruesos (tratamiento primario); seguido por la transformación de materia orgánica disuelta en el agua en una masa biológica sólida mediante el uso de bacterias (tratamiento secundario). Removida la materia orgánica, el agua tratada puede experimentar un nuevo proceso, en este caso de desinfección adicional, mediante procesos físicos o químicos (tratamiento terciario). Así el efluente final puede ser descargado al ambiente ya sea a un cuerpo de agua natural, al suelo o a aguas subterráneas. En lo que respecta a los sólidos que se generan producto del tratamiento biológico, éstos se acondicionan antes de ser dispuestos finalmente, ya sea en un relleno sanitario, o en el suelo.

Respecto de cada una de estas etapas se puede señalar que:

Tratamiento primario: el propósito principal de la etapa primaria es producir generalmente un líquido homogéneo capaz de ser tratado biológicamente y lodos que puedan ser tratados separadamente. El tratamiento primario consiste básicamente en un tratamiento tendiente a reducir aceites, grasas, arenas y sólidos gruesos. Aquí el tratamiento es básicamente físico, por lo que muchas veces se le conoce como tratamiento mecánico.

Tratamiento secundario: el tratamiento secundario está diseñado básicamente para disminuir el contenido orgánico de las aguas residuales. La gran mayoría de las plantas de tratamiento de aguas servidas utiliza procesos de tipo biológico aeróbicos para lograr esta disminución, y en este caso se requiere de un sustrato, microorganismos y oxígeno.

Tratamiento terciario: el tratamiento terciario proporciona una etapa final para aumentar la calidad del efluente al estándar requerido antes de que éste sea descargado al medio receptor (mar, río, lago, campo, etc.). Esta etapa considera, entre otros tratamientos el uso de ozono, osmosis inversa, fotólisis, filtración con carbón activado, entre otros.

Los fármacos llegan al medio ambiente a través de su excreción y metabolización por el cuerpo humano, una vez ingeridos, o bien si son descargados directamente al medio ambiente. La excreción de éstos puede ser sin ningún tipo de cambio; es decir, como el compuesto original que fue ingerido, en forma de conjugados de glucuronidos o sulfatos, como un metabolito principal, o como una mezcla de muchos metabolitos. De ocurrir una metabolización, los mecanismos por los cuales ésta sucede pueden ser oxidación, reducción, hidrólisis, conjugaciones, etc., pudiendo ser excretados, por ejemplo, en forma de derivados más polares y solubles en agua, los que presentan una actividad farmacológica menor respecto al compuesto original. Por ejemplo, la carbamazepina es metabolizada en el cuerpo humano y sólo se excreta un 2-3% de la dosis administrada en su forma original. En el caso del analgésico diclofenaco, el 1% de la dosis administrada se excreta como tal y un 60% en forma de glucuronidos. El bezafibrato, un antilipemiente, un 20% de la dosis administrada se excreta en su forma original mientras que un 50% se excreta en forma de glucuronidos. (Cortacans, J. A. et al.)

En un estudio sobre presencia de diversos fármacos en plantas de tratamiento de aguas servidas (PTAS) en Cataluña, España, se han detectado los siguientes valores medios de concentración de fármacos en las aguas de entrada y salida de las plantas de tratamiento:

Tabla 3.3.: Concentraciones de fármacos detectadas en afluentes y efluentes de Planta de Tratamiento de Aguas Servidas en Cataluña, España

Grupo terapéutico	Compuesto	Entrada PTAS (ng L⁻¹)	Efluente PTAS (ng L⁻¹)
Analgésicos y anti-inflamatorios	Ketoprofeno	451	318
	Naproxeno	99	108
	Ibuprofeno	516	266
	Diclofenaco	250	215
	Acetaminofeno (Paracetamol)	10194	2102
Antilipemiantes	Ácido clofíbrico	72	28
	Gemfibrozilo	155	120
	Bezafibrato	23	10
Antiepilépticos	Carbamazepina	420	410
Antiulcerosos	Ranitidina	188	135

Grupo terapéutico	Compuesto	Entrada PTAS (ng L⁻¹)	Efluente PTAS (ng L⁻¹)
Antibióticos	Azitromicina	152	96
	Sulfametoxazola	590	390
	Trimetropima	1172	290
Beta-bloqueante	Atenolol	400	395
	Sotalol	185	167
	Propranolol	290	168

Fuente: Cortacans J. A. et al., "Presencia de fármacos en aguas residuales y eficacia de los procesos convencionales en su eliminación", http://www.ciccp.es/biblio_digital/Icitema_III/congreso/pdf/010511.pdf

Estudios desarrollados en diversos países han permitido determinar que no todos los fármacos son totalmente eliminados en las plantas de tratamiento de aguas servidas convencionales, teniéndose además evidencia que muchas de estas mismas sustancias son poco o nada biodegradadas en el medio ambiente.

Así se tiene que en su paso a través de las plantas de tratamiento de aguas servidas de tipo convencional, es decir, que poseen sistema de tratamiento primario y secundario (lodos activados), algunos fármacos pueden degradarse y mineralizarse rápidamente, así como también pueden permanecer invariables. En el tratamiento primario, los fármacos pueden ser eliminados mediante su adsorción a partículas existentes en el sistema, como por ejemplo, el estradiol y agentes perfumantes; mientras que otros compuestos siguen permaneciendo en la fase acuosa, como por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, sulfametoxazol, iopromida. En el tratamiento biológico (lodos activados) se han obtenido eliminaciones entre 30-75% para el caso de antiinflamatorios y antibióticos. Los compuestos hidrofílicos resistentes a la degradación pueden permanecer disueltos en la fase acuosa o pueden adsorberse a los fangos. (Carballa, M. et al. 2004).

Otro punto que debe ser considerado a la hora de analizar la eficiencia en la remoción de fármacos en los sistemas de tratamiento de aguas servidas convencionales, es la edad que poseen los lodos. Estudios realizados por diversos investigadores han demostrado que plantas de tratamiento con lodos nuevos tienen mayores concentraciones de fármacos en sus efluentes que aquellas plantas que tenían lodos con mayor edad, situación que se da, por ejemplo, para fármacos como analgésicos y reguladores de lípidos en la sangre. (Cortacans, J. A. et al.). En lo que respecta a los lodos que se generan en el sistema de tratamiento, estos también representan una importante fuente de contaminación de los suelos dado que muchas veces la disposición que se realiza de éstos, ya sean lodos primarios y/o secundarios, se realiza en el suelo, teniendo estos lodos una carga considerable de fármacos que se han acumulado en ellos.

También debe considerarse como un factor importante, en lo que a eficiencia de remoción de fármacos se refiere, la capacidad que poseen algunos fármacos para interactuar con las partículas sólidas que contiene el agua, ya sean éstas naturales (arcilla, sedimentos, microorganismos) o bien incorporadas en el sistema de tratamiento (carbón activado, coagulantes), ya que esto facilita su remoción por procesos físico-químicos (sedimentación, flotación) o procesos biológicos (biodegradación). Los compuestos que presentan bajos coeficientes de adsorción tienden a

permanecer remanentes en la fase acuosa, lo cual favorece su posterior presencia en la descarga de las plantas de tratamiento de aguas servidas al ambiente.

Las drogas más comúnmente encontradas en los efluentes de las plantas de tratamiento de aguas servidas corresponden a los ingredientes activos de fármacos tales como analgésicos, anti-inflamatorios y reguladores de lípidos en la sangre. Investigaciones realizadas por Ternes, T.A. (1998) muestran que en plantas de tratamiento de aguas servidas de Alemania el ácido clofíbrico es pobremente removido, con un valor cercano al 51% de eliminación durante el proceso de tratamiento.

En lo que respecta al tratamiento biológico y los lodos, estos últimos también cumplen un papel importante en la remoción de fármacos, lo que está directamente relacionado con el tiempo de retención que los lodos tienen dentro del sistema de tratamiento. Strenn et al. (2003, 2004) realizaron estudios al respecto, los que muestran que la remoción de diclofenaco, ibuprofeno y bezafibrato se ve influenciada por el tiempo de retención que se le da a los lodos del sistema de tratamiento. Por ejemplo, el ibuprofeno y el bezafibrato se encontraron completamente eliminados, mientras que para el diclofenaco su eliminación varía dependiendo del tiempo de retención del sistema de tratamiento.

En lo que respecta a la degradación del ibuprofeno en un sistema de lodos activados ya sea para condiciones con oxígeno o anóxicas, se ha observado que luego de un día aproximadamente el 75% del ibuprofeno inicial se ha degradado bajo condiciones con oxígeno, mientras que la degradación bajo condiciones anóxicas sólo alcanzó un 22% (Zwiener et al. 2002)

Estudios realizados para el ibuprofeno han reportado que su biodegradabilidad en los lodos de los sistemas de tratamiento de aguas servidas fue de forma cometabólica¹. La biodegradación de ibuprofeno comienza luego de la fase lag alrededor de los 5 días y fue completada luego de 22 días. En este caso dos isómeros de hidroxil ibuprofeno fueron identificados como los principales productos de la degradación. (Quintana et al. 2005)

En lo que respecta a los antimicrobianos, distintos investigadores han observado que la razón de eliminación del 40% de la roxitromicina y de un 70% de sulfametoxazola en sistemas de tratamiento de aguas servidas, se incrementa cuando el tiempo de retención de los lodos varía desde 1 a 16 días. Sin embargo, se ha observado también que la razón de eliminación disminuye en ambos casos si el tiempo de retención de los lodos en el sistema supera los 35 días (Strenn, B. et al. 2003).

¹ El término cometabolismo se utiliza con una doble definición: i) proceso desarrollado fortuitamente por enzimas que son inducidas por una molécula diferente de aquella que se metaboliza, ii) procesos en los que los miembros de una comunidad microbiana metabolizan los subproductos metabólicos de otros. En condiciones naturales, no siempre es posible atribuir la biodegradación de una molécula a un grupo concreto de microorganismos. (<http://www.ugr.es/~pomif/pom-amb/pa-i/pa-i-2-introduccion.htm>)

En el caso de las drogas antiepilépticas y tranquilizantes, se ha encontrado para la carbamazepina, por ejemplo, que ésta estaba presente en la misma concentración, tanto en el afluente como en el efluente de la planta de tratamiento de aguas servidas, por lo que se puede señalar que esta sustancia es persistente a la biodegradación en este tipo de sistema de tratamiento (Strenn et al. 2004). Incluso otros investigadores han trabajado aumentando los tiempos de residencia de los lodos en el sistema de tratamiento entre 1 y 15 días, no observándose adsorción o degradación de sustancias tales como diazepam o carbamazepina durante el tratamiento (Pérez, S. et al. 2006).

Para los estrógenos se tiene que éstos han sido encontrados tanto en los afluentes como en los efluentes de las plantas de tratamiento de aguas servidas en concentraciones de ngL^{-1} . A nivel experimental, Ternes, T.A. et al. (1999) investigaron la biodegradabilidad del 17β -estradiol, estrona y estradiol (estrógenos naturales), los contraceptivos 17α -etinilestradiol y mestranol, en reactores batch aeróbicos cargados con agua para consumo humano y lodos activados provenientes de una planta de tratamiento de aguas servidas con concentraciones de 1 mgL^{-1} y $1\text{ }\mu\text{g L}^{-1}$. Los resultados encontrados demostraron que el 17β -estradiol fue primeramente oxidado a estrona y posteriormente eliminado; y en el caso de la 16α -hidroxi-estrona esta fue rápidamente eliminada, no habiéndose detectado sustancias productos de la degradación. Para el caso del 17α -etinilestradiol éste resultó ser persistente bajo las condiciones aeróbicas del sistema de tratamiento.

Estudios realizados por varios investigadores permiten señalar que fármacos como la eritromicina, ciclofosfamida, naproxeno, sulfametoxazol, entre otros, persisten en el medio ambiente por periodos mayores a 1 año, mientras que fármacos como el ácido clofbrico pueden persistir varios años en el medio ambiente, hasta alcanzar niveles biológicamente activos, es decir, hasta alcanzar niveles que ejercen efectos biológicos en el ecosistema.

3.2.2.1. *Eficiencia de Remoción en Tratamiento Secundario con lodos activados*

La investigadora sueca Tixier (Tixier et al. 2003) en aguas provenientes de plantas de tratamiento de aguas servidas hacia el Lago Greifensee (Suiza), encontró altas cargas de carbamazepina seguidas por el diclofenaco y naproxeno. La eliminación de diferentes fármacos en esta planta, que considera clarificación mecánica, tratamiento biológico y filtración de flóculos, varía ampliamente entre 35-90%; sin embargo, para compuestos tales como la carbamazepina las tasas de remoción encontradas resultaron ser bastante bajas (no superiores al 7%)

La siguiente tabla muestra un resumen del comportamiento de sistemas de tratamiento de aguas servidas de lodos activados, precedidos de un pretratamiento físico-químico convencional:

Tabla 3.4.: Eficiencia de remoción de fármacos en Sistema de tratamiento Secundario de lodos activados.:

Compuesto	Porcentaje eliminación (%) ^a	Concentración en el efluente (μgL^{-1})	Principales productos de degradación	Observaciones
Antisépticos Triclosan	44 – 92	0,070 – 0,650	Metil triclosán	Posible fotodegradación

Compuesto	Porcentaje eliminación (%) ^a	Concentración en el efluente (μgL^{-1})	Principales productos de degradación	Observaciones
<i>Fármacos</i>				
Ibuprofeno	65-90	0,37 – 0,60 (3,4) ^b		En el caso de la carbamazepina se tiene una baja razón de remoción
Diclofenaco	69-75	0,06 – 0,81 (2,1)		
Acido Clofibrico	34-51	0,12 – 0,36 (1,6)		
Benzafibrato	83	1,1 – 2,2 (4,6)		
Naproxeno	45-66	0,27 – 0,61 (2,6)		
Ketoprofeno	69	0,02 – 0,38 (0,87)		
Gemfibrozilo	46-69	0,31 – 0,40 (1,9)		
Carbamazepina	7	0,30 – 2,1 (6,3)		
<i>Pesticidas</i>				
MCPP y MCPA	--	20 – 400	2-metil-4-Cl-fenol	Periodo de aplicación (mediados de marzo hasta mediados de mayo)
2,4 –D	--	< 20	2, 4-	
2,4,5 – T	--	< 20	Diclorofenol 2, 4 – D; 2, 4-diclorofenol	
^a Eliminación primaria de los compuestos originales				
^b Rango de valores promedio detectados (en paréntesis: máxima concentración detectada)				

Fuente: (Petrović, M. et al. 2003)

3.2.2.2. *Eficiencia de Remoción en Tratamiento Terciario: Mejoramiento de los Sistemas de Tratamiento de Aguas Residuales.*

El tratamiento biológico se considera en la actualidad la mejor tecnología disponible para tratar aguas residuales que poseen altas cargas orgánicas, sin embargo la remoción de una gran gama de fármacos es sólo parcial, especialmente en lo que se refiere a las sustancias polares. De esta forma queda clara la necesidad de utilizar otras tecnologías que permitan mejorar las eficiencias de remoción obtenidas en la actualidad. Entre las tecnologías que permitirían mejorar las eficiencias de tratamiento se tienen el tratamiento con membranas, utilizando bioreactores de membrana (MBR Membrane Bioreactors, por sus siglas en inglés), procesos no biológicos (osmosis inversa, ultrafiltración, nanofiltración); y procesos de oxidación avanzada, los que permiten remover concentraciones traza de fármacos del tipo polar.

En lo que se refiere específicamente a la tecnología de los bioreactores de membrana, ésta corresponde a una de las más prometedoras en lo que a tratamiento microbiológico de aguas servidas se refiere. La tecnología de MBR resulta ser muy adecuada para el reciclaje directo o indirecto de aguas servidas, debido a dos de sus características (Petrović, M. et al. 2003).

- La baja carga de lodos en términos de DBO, de modo que las bacterias son forzadas a mineralizar los compuestos orgánicos mal degradados, y
- La larga vida de los lodos da a las bacterias tiempo para adaptarse a sustancias resistentes al tratamiento

Otro método de tratamiento terciario que ha sido evaluado es la oxidación avanzada pueden ser definidos, en términos generales, como métodos de oxidación en fase acuosa basados en la intermediación de especies altamente reactivas tales como radicales hidroxilo, en el mecanismo, que promueve la destrucción de los contaminantes objetivo.

Dependiendo de las propiedades del agua a ser tratada y de los objetivos de tratamiento en sí, los procesos de oxidación avanzada pueden ser empleados solos o asociados con otros procesos biológicos y fisicoquímicos. Los procesos asociados son beneficiosos ya que logran mejorar, significativamente, las eficiencias de los sistemas de tratamiento. En algunos casos, los procesos de oxidación avanzada pueden ser empleados como etapas de pretratamiento, para convertir inicialmente compuestos biorecalcitrantes a intermediarios más fácilmente biodegradables, seguido por un post-tratamiento biológico. Para efluentes que contienen fracciones de compuestos biodegradables, un pretratamiento biológico seguido por un post tratamiento químico puede ser favorable para que compuestos biodegradables puedan ser fácilmente removidos en una primera etapa, y así posteriormente no competir por el oxidante químico.

Si se analizan los antecedentes existentes respecto de las publicaciones sobre la utilización de procesos de oxidación avanzada para la remoción de fármacos (Klavarioti, M. et al. 2009) se pueden plantear varias observaciones que se deben tener en consideración al hacer el análisis de los resultados generados:

Eficiencia de tratamiento: los procesos de oxidación avanzada son generalmente capaces de destruir completamente un fármaco específico, pero esto no está necesariamente acompañado de la mineralización total. En algunos casos, la degradación a subproductos que son más biodegradables y menos tóxicos que el substrato original, implica que un post-tratamiento biológico puede ser factible y eficiente en la remoción.

Matriz de agua: la mayoría de los estudios se han realizado en aguas superficiales (ríos o lagos) mientras las aguas servidas provenientes de plantas de tratamiento de aguas residuales o efluentes de la industria farmacéutica han recibido menor atención.

Proceso de oxidación avanzada: entre los más comunes se tiene la fotocatalisis heterogénea con semiconductores, ozonización y reacción Fenton. Otros procesos involucran oxidación con aire seco, electrólisis y sonólisis.

i. Fotólisis (Tratamiento con rayos UV)

El proceso de fotólisis involucra la interacción de luz natural o artificial en la molécula objetivo y la inducción de reacciones fotoquímicas, las cuales pueden provocar su degradación directa a productos intermedios. El tratamiento con rayos UV (y en particular la irradiación con UVC, radiación de onda corta) ha sido tradicionalmente utilizado para la desinfección de aguas destinadas al consumo humano con la gran ventaja, comparado con la cloración, de que se minimiza la formación de subproductos.

La eficiencia de la fotólisis directa se incrementa generalmente cuando la irradiación se combina con el uso de peróxido de hidrógeno, un oxidante fuerte, que ayuda a facilitar el proceso de degradación. La eficiencia de la degradación fotolítica depende de varios factores tales como el espectro de absorbancia del fármaco, rendimiento cuántico de la fotólisis, la concentración de peróxido de hidrógeno empleado en la matriz de agua, entre otros. La presencia de materia orgánica natural puede inducir la remoción de radicales disminuyendo la degradación. (Vogna et al. 2004; Pereira et al. 2007a,b). También se ha encontrado que la presencia de materia orgánica natural puede actuar como un precursor de especies reactivas (por ejemplo, el anión superóxido O_2^- , radicales hidroxilo, etc.) cuya presencia conduce a una degradación más rápida de algunos fármacos, debido a la producción de especies reactivas fotoquímicamente. (Doll et al. 2003)

ii. Ozonización

El ozono es un oxidante fuerte que se descompone en el agua formando radicales hidroxilo, los que resultan ser un oxidante aún más fuerte que el ozono en sí, induciéndose de esta forma lo que se denomina oxidación indirecta o ataque selectivo de ciertos grupos funcionales de moléculas orgánicas a través de un mecanismo electrofílico (Mantzavinos, D. et al. 2004; Dantas, et al. 2007, 2008). Dependiendo del tipo de sustrato y de las condiciones de operación, la oxidación con ozono se ve usualmente favorecida por incrementos en el pH, debido al incremento en la cantidad de radicales hidroxilo presentes. Además, el rendimiento del tratamiento se ve incrementado si el ozono es combinado con irradiación de luz; con peróxido de hidrógeno (Zwiener and Frimmel. 2000; Balcioglu and Otker. 2003; Huber et al. 2003; Arslan-Alaton et al. 2004; Arslan-Alaton y Caglayan. 2006) o con complejos de hierro o cobre que actúan como catalizadores (Skoumal et al. 2006).

El ozono ha sido tradicionalmente utilizado en sistemas de tratamiento de agua para consumo humano y en algunos casos para desinfección de aguas servidas. Sin embargo, dado que se ha observado la presencia de fármacos a la salida del tratamiento secundario en sistemas de tratamiento de aguas servidas, investigadores como Huber et al. (2005) y Nakada et al. (2007) han estudiado el uso de ozono en el efluente de plantas de tratamiento de aguas servidas. Huber et al., 2005, estudiaron que antibióticos (de la familia de las sulfonamidas), estrógenos, diclofenaco, naproxeno, entre otros, fueron oxidados en razones de 90 a 99% por la aplicación de ozono en concentraciones mayores a 2 mg L^{-1} , considerándose que los sólidos suspendidos tienen una influencia mínima en la eficiencia de la oxidación de microcontaminantes no sorbidos. Por otro lado Nakada et al. (2007), estudiaron 24 fármacos durante la filtración con arena y ozonización en un sistema de tratamiento de aguas servidas; la combinación de ozonización y

filtración con arena con el tratamiento con lodos activados permitió encontrar eficiencias de remoción por sobre el 80%, excepto para la carbamazepina.

Otras mejoras al sistema de tratamiento de aguas servidas considerando ozono es el preacondicionamiento del lodo por ozonización. Los resultados obtenidos por investigadores como Carballa et al. (2007) muestran que no se observó ninguna influencia significativa del preacondicionamiento sobre la eliminación de fármacos excepto en la carbamazepina. Sin embargo, las propiedades de deshidratación del lodo se vieron deterioradas por la aplicación del ozono.

iii. Oxidación Fenton

La oxidación homogénea con el reactivo de Fenton sucede en la presencia del ión férrico o ferroso con peróxido de hidrógeno vía una reacción en cadena de radicales libre, la que genera radicales hidroxilo. La eficiencia del proceso está estrechamente relacionada con el pH de la solución, la cual presenta sus valores óptimos entre pH 2 y 4, así como con la razón de alimentación DQO:H₂O₂:catalizador en la alimentación. La eficiencia puede ser mejorada en la presencia de radiación UV ya que más radicales hidroxilo son producidos en la llamada reacción Foto-Fenton, comparada con la reacción Fenton oscura. Desde el punto de vista operacional, los sistemas que consideran oxidación Fenton son relativamente fáciles de manejar y operar.

Investigadores como Ravina et al.(2002) y Perez-Estrada et al.(2005) han desarrollado experiencias con fármacos como el diclofenaco, donde en particular Perez-Estrada et al. observaron que la utilización de la oxidación Fenton produce una rápida y completa oxidación del diclofenaco luego de 60 minutos, y una total mineralización luego de 100 minutos de exposición a la luz solar.

En muchos casos, la oxidación Fenton es capaz de mineralizar una fracción sustancial de la carga contaminante, produciendo efluentes que son menos tóxicos y más fácilmente manejables en el post tratamiento biológico; es decir, se desarrollan técnicas de pretratamiento con oxidación Fenton que permiten obtener efluentes más fácilmente tratables en los sistemas de tratamiento biológicos convencionales. (San Sebastian Martínez et al. 2003; Kajitvichyanukul, P. et al. 2006; Tekin et al. 2006; Kulik et al. 2008).

iv. Fotocatálisis heterogénea

La fotocatálisis de semiconductores heterogéneos usando fotocatalizador TiO₂, es una tecnología emergente con grandes ventajas, incluyendo condiciones ambientales de operación, así como el hecho que el catalizador es económico, comercialmente disponible en varias formas cristalinas y características particulares, no tóxico, fotoquímicamente estable en un amplio rango de pH y no se encuentra sujeto a fotocorrosión (Doll, T.E. et al. 2004). En sí el objetivo de la fotocatálisis es la transformación, desactivación y minimización de compuestos persistentes en el medio ambiente, como una etapa más a considerar en el tratamiento de las aguas residuales. Por

ejemplo, Augugliaro et al. (2005) sugieren una combinación de procesos que consideran la fotocatalisis y la separación por membrana, con lo que se logra reducir la concentración de Lincomicina, y sus metabolitos, de manera considerable.

Además del TiO_2 , el ZnO y el CdS han sido empleados por otros investigadores como fotocatalizadores en el tratamiento de agua. En el caso de la degradación de sulfametazina (Kaniou et al. 2005), y del cloramfenicol (Chatzitakis et al. 2008), se compararon la eficacia de los catalizadores respecto del TiO_2 y encontró que el ZnO fue ligeramente más efectivo

En lo que respecta a los parámetros que afectan el desarrollo de la reacción fotocatalítica, utilizando TiO_2 como catalizador, el parámetro que debe considerarse como relevante es la concentración del catalizador. Los otros parámetros que deben ser también considerados se refieren a la longitud de onda e intensidad de la luz; el pH de la solución, el cual condiciona el estado de ionización de la superficie del catalizador y por ende afecta la adsorción y degradación de las sustancias orgánicas; la adición de H_2O_2 como un oxidante extra para promover las reacciones; y la calidad de la matriz de agua, es decir, si se encuentran presentes en ella sustancias húmicas, bicarbonatos o gases disueltos.

Desde el punto de vista económico, la fotocatalisis heterogénea resulta ser conveniente ya que utiliza fuentes de energía renovable para funcionar, siendo en este sentido la fotocatalisis solar la que ha tenido una mayor atención de los investigadores.

Ohko et al. (2002), investigaron la degradación del 17β -estradiol (E2) en agua mediante fotocatalisis con TiO_2 , obteniéndose que el E2 fue totalmente mineralizado a CO_2 . De esta forma se demuestra que la fotocatalisis con TiO_2 podría ser aplicada en el tratamiento de aguas servidas para remover efectivamente estrógenos naturales y sintéticos sin producir sustancias intermedias activas biológicamente.

v. *Oxidación electroquímica*

La oxidación electroquímica es un tipo de tratamiento que ha sido empleado por años para la descontaminación de efluentes que contienen sustancias orgánicas, entre las que se cuentan últimamente los fármacos.

La oxidación electroquímica se realiza sobre ánodos de grafito, Pt, TiO_2 , IrO_2 , PbO_2 en presencia de un electrolito apropiado, generalmente NaCl. Dos mecanismos son los responsables de la degradación electroquímica de la materia orgánica: i) Oxidación anódica directa, en la cual los contaminantes son absorbidos en la superficie del ánodo y destruidos por la reacción de transferencia de electrones; ii) Oxidación indirecta en la masa del líquido lo que es mediado por los oxidantes que son formados electroquímicamente, oxidantes que consideran cloro, hipoclorito, radicales hidroxilo, ozono y peróxido de hidrógeno.

Entre los parámetros de operación críticos de este sistema de tratamiento se tienen el tipo de soporte del electrolito y la corriente aplicada; el pH y la concentración de sustancias orgánicas inicial.

Las últimas investigaciones desarrolladas al respecto se han enfocado en la tecnología de ánodos de diamante - dopado con boro (BDD), la que ha tenido un mayor estudio y desarrollo en el área de la oxidación de contaminantes, ello debido a que presenta una significativa estabilidad química y electroquímica y buena conductividad logrando aumentar la razón de mineralización con altas eficiencias en la corrientes. Son numerosos los estudios que han demostrado que la efectividad de la tecnología con BDD es superior respecto si se utiliza electro-oxidación sobre Pt, por ejemplo.

El investigador Sires et al. (2007) ha informado que el ácido clofíbrico y algunos de sus metabolitos bioactivos son degradados completa y eficientemente a través de procesos de oxidación electroquímica avanzada, utilizando como catalizador ánodos de diamante dopado con boro. A su vez, el investigador Muruganathan et al. (2007) comparó los resultados obtenidos en la degradación de 17 β -estradiol, utilizando ánodos de BDD con otros materiales tales como Pt y carbón vítreo, obteniendo que la oxidación anódica en presencia de BDD es mucho más efectiva que la obtenida con los otros materiales. También comparó la efectividad de degradación utilizando como electrolito de soporte NaCl, Na₂SO₄ y NaNO₃, obteniendo que los mejores resultados se registran utilizando NaCl. El cloruro de sodio es comúnmente empleado en este tipo de tratamiento ya que cumple dos funciones: (i) aumentar la conductividad del efluente; (ii) proveer cloro y oxidantes secundarios para la indirecta oxidación en masa de contaminantes; no obstante debe tenerse en consideración que el uso de esta sustancia aumenta la posibilidad de tener la formación de compuestos organoclorados producto de la reacción de ésta con los subproductos formados.

vi. *Radiación de ultrasonido (sonólisis)*

Uno de los nuevos procesos de radiación que se están utilizando es la radiación de ultrasonido o sonólisis, donde las radiaciones utilizadas son las correspondientes al ultrasonido, con frecuencias entre 20 kHz y 10 MHz. Cuando se emite una onda acústica en un líquido se observa que la distancia que las moléculas del líquido presentan entre ellas varía en la medida que éstas oscilan en torno a su posición de equilibrio. Si la presión en un punto determinado disminuye lo suficiente y, por ende, se excede la distancia molecular crítica necesaria para mantener el líquido intacto, se crean burbujas de vapor o gas, fenómeno que se conoce como cavitación. Al producirse la implosión de las burbujas se alcanzan niveles de presión y temperatura en la fase gaseosa altos, lo que conduce a la descomposición térmica de los compuestos químicos (pirólisis) y a reacciones sonoquímicas, que se deben a la formación de radicales altamente reactivos (H⁺, OH⁻). Las burbujas producidas por la cavitación se encuentran llenas de vapor o gas y rodeadas de una capa límite hidrofóbica. Bajo esta característica, se va a observar que en la superficie de la burbuja se van a acumular, de preferencia, sustancias volátiles e hidrofóbicas las cuales serán sometidas a reacciones radicáticas o pirolíticas. Algunos de los radicales formados en este proceso escapan del vapor, alcanzan la capa límite y pasan al seno de la disolución donde tienen lugar reacciones con las sustancias hidrofílicas (Jáuregui-Haza, U.J. et al. 2007).

Entre los factores que pueden afectar la efectividad del proceso de sonólisis de forma compleja e importante es la frecuencia e intensidad del ultrasonido, la geometría del reactor, el tipo y naturaleza del contaminante, temperatura de la masa y la matriz de agua, siendo esta última la más importante, dado que la presencia de gases o sólidos disueltos usualmente implica contar con centros de nuclearización extras. Sánchez-Prado et al.(2008), investigaron la degradación sonoquímica de baja frecuencia del triclosán en diferentes muestras ambientales; por ejemplo, agua de mar, solución acuosa de cloruro de sodio, escorrentía urbana centrifugada, etc. , observándose que la degradación fue más efectiva en la muestra de agua de mar que en la de escorrentía urbana centrifugada. En particular obtuvieron que la degradación utilizando escorrentía superficial fue dos veces más rápida que el agua des-ionizada, teniéndose que más de un 90% de la conversión de triclosán fue registrada transcurrida casi una hora de reacción, situación que puede ser explicada por la presencia de sólidos disueltos en la matriz de agua, lo que facilita la nucleación del sistema.

vii. *Oxidación con aire seco subcrítico (Sub-critical wet air oxidation WAO)*

El proceso de oxidación con aire seco subcrítico pertenece a la familia de los procesos de tratamiento de oxidación avanzada, tratándose de un proceso termoquímico donde los radicales libres y otras especies de oxígeno activo son formadas a elevadas temperaturas (200-300 °C) y presiones (20 – 200 bar) (Levec, J. et al. 2007).

Las investigaciones desarrolladas en este sentido permiten señalar que este tipo de tratamiento posee un gran potencial para el tratamiento de efluentes que contienen altas cargas de materia orgánica, por ejemplo, con niveles de demanda química de oxígeno (DQO) de 10-100 g L⁻¹, o con contaminantes tóxicos donde el tratamiento biológico directo es impracticable. El tiempo de residencia de la fase líquida en un reactor de tres fases se encuentra en el rango de 15 a 120 minutos, teniéndose finalmente una remoción de la DQO de entre 75-90%.

Sin embargo, debe considerarse que este sistema de tratamiento resulta ser en muchos casos económicamente inviable, ello debido a que en muchos casos se requiere de un excesivo consumo de energía específico por unidad de contaminante a eliminar.

viii. *Procesos de oxidación avanzada combinados con otros procesos de tratamiento*

Investigadores como Kulik, N. et al. (2008) han mostrado que efluentes provenientes de empresas de producción de ungüentos y que han sido parcialmente pre-tratados por vía de procesos de adsorción/floculación/filtración podrían ser posteriormente tratados vía oxidación Fenton/coagulación con cal, obteniéndose así un efluente de calidad adecuada para ser descargado al ecosistema. Por su parte Xing, M. et al. (2006) propusieron un proceso oxidación Fenton/coagulación con alumbre para tratar efluentes farmacéuticos que han sido pre-tratados en una cama de lodo anaeróbico y una secuencia de reactores batch; con ello se logró que la DQO disminuyera en un 73% alcanzando un valor final en el efluente de 267 mg L⁻¹, mientras que el

color disminuyó en un 94% llegando finalmente a un nivel de 49 unidades, con lo que se cumplía con lo establecido en la Normativa China (GB8978-1996).

Es en este contexto que se analiza el utilizar procesos de oxidación avanzada como un pretratamiento para mejorar la biodegradabilidad de las sustancias farmacológicas presentes en el efluente y reducir la toxicidad con post-tratamientos biológicos. En general, la instalación de sistemas de oxidación avanzada es barato; sin embargo, su operación, dada la necesidad de sustancias costosas, hace que los costos aumenten. De esta forma en la actualidad se piensa que el empleo de las tecnologías de oxidación avanzada debieran ser como una forma de pretratamiento, de tal forma de poder adecuar la calidad de las aguas servidas y permitir que el tratamiento biológico se encargue de reducir las cargas contaminantes recalcitrantes presentes en la corriente de aguas servidas, que fueron reducidas en el pretratamiento. (Comninellis, C. et al. 2008).

Esta aproximación es relativamente sencilla y se encuentra basada en el hecho que: (i) el tratamiento biológico es quizás menos costoso y más ambientalmente amigable que cualquier otro tratamiento destructivo; y (ii) la mineralización completa mediante procesos de oxidación avanzada genera costos de tratamiento excesivos dado lo altamente oxidado de los productos finales que son formados durante la oxidación química, tendiente a ser opuesto a la oxidación total por medios químicos.

Existe una serie de estudio que demuestran que un pretratamiento, por ejemplo, de ozonización, considerando posteriormente un tratamiento biológico, mejora los resultados finales del tratamiento: Arslan-Alaton I. et al., (2006) han demostrado que 60 minutos de pre-tratamiento de perozonización de un efluente con sustancias sintéticas, en condiciones neutras, es capaz de aumentar la razón DBO5/DQO y eliminar la ecotoxicidad aguda de *D. magna* inhibiendo el desempeño del lodo activado que se encuentra aclimatado al efluente oxidado. Sus conclusiones más destacadas se refieren a que: (i) la ozonización (u otro proceso de oxidación avanzada efectivo) debiera ser utilizado como una etapa de preconditionamiento, de forma tal de optimizar el proceso, y (ii) el hecho que, aunque la biodegradabilidad y los ensayos de toxicidad entrega alguna información útil respecto del pretratamiento, se requiere de más investigación e información para evaluar la real efectividad de los procesos combinados.

Finalmente, podemos señalar, en base a todos los antecedentes antes desarrollados en este capítulo, que los resultados de algunos de los estudios desarrollados por distintos investigadores, respecto de las eficiencias de remoción de los distintos fármacos en los sistemas de tratamiento ya sea de agua para consumo humano como de las aguas servidas, se encuentran directamente relacionadas con las características del fármaco y con las características del sistema de tratamiento.

Un resumen de algunos de estos resultados se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 3.5.: Resumen eficiencias de remoción de fármacos para distintos tipos de tratamiento, tanto en agua para consumo humano como en aguas servidas.

Compuesto	Eficiencia
Agua para consumo humano	
Ácido clofibrico y bezafibrato	Pobremente removidos mediante un proceso de tratamiento de agua para consumo humano convencional.
Diclofenaco y carbamazepina	Disminuyen en más de un 90%, si se agrega 0,5 mg L ⁻¹ de ozono
Bezafibrato	Su reducción en un 50% requiere de una dosis de 1,5 mg L ⁻¹ de ozono
Carbamazepina	Remociones entre 75 y 100% se han obtenido en experimentos batch con 5 mg L ⁻¹ de carbón activado, con un tiempo de contacto de 4 horas
Plantas de Tratamiento de Aguas Servidas	
Diclofenaco y carbamazepina Bezafibrato Ácido clofibrico	Diclofenaco y carbamazepina: eliminación por sobre un 90%; Bezafibrato: eliminado en un 50%; Ácido clofibrico: se mantuvo estable incluso a altas dosis de ozono. Ternes, T. et al. (2002), obtuvo que la filtración con arena bajo condiciones aeróbicas y anaeróbicas, así como la floculación utilizando cloruro férrico, no generaba una eliminación significativa de los fármacos en estudio. Si se utilizaba ozonización este proceso fue bastante más efectivo en la eliminación de los compuestos polares
Ibuprofeno	Luego de aproximadamente un día bajo condiciones con oxígeno, el 75% del ibuprofeno inicial se degrada. La degradación bajo condiciones anóxicas sólo alcanza un 22%
Roxitromicina y sulfametoxazola	En sistema de tratamiento biológico convencional se obtiene una eliminación del 40% de la roxitromicina y de un 70% de sulfametoxazola La remoción se incrementa cuando el tiempo de retención de los lodos se varía desde 1 a 16 días. Sin embargo, se ha observado también que la razón de eliminación disminuye en ambos casos si el tiempo de retención del lodos en el sistema supera los 35 días
Antibióticos (de la familia de las sulfonamidas), estrógenos, diclofenaco, naproxeno.	En presencia de ozono fueron oxidados en razones de 90 a 99%
Diclofenaco	Rápida y completa oxidación del diclofenaco luego de 60 minutos, y una total mineralización luego de 100 minutos de exposición a la luz (oxidación Fenton)

Específicamente para el caso de tratamiento de aguas servidas mediante la utilización de sistemas de tratamiento secundario con lodos activados, algunas de las eficiencias de remoción reportadas se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 3.6.: Eficiencia de remoción de fármacos en Sistema de tratamiento Secundario de lodos activados.:

Compuesto	Porcentaje eliminación (%) ^a	Concentración en el efluente ($\mu\text{g L}^{-1}$)	Principales productos de degradación	Observaciones
<i>Fármacos</i>				
Ibuprofeno	65-90	0,37 – 0,60 (3,4) ^b		En el caso de la carbamazepina se tiene una baja razón de remoción
Diclofenaco	69-75	0,06 – 0,81 (2,1)		
Acido Clofibrico	34-51	0,12 – 0,36 (1,6)		
Benzafibrato	83	1,1 – 2,2 (4,6)		
Naproxeno	45-66	0,27 – 0,61 (2,6)		
Ketoprofeno	69	0,02 – 0,38 (0,87)		
Gemfibrozilo	46-69	0,31 – 0,40 (1,9)		
Carbamazepina	7	0,30 – 2,1 (6,3)		
<i>Antisépticos</i>	44 – 92	0,070 – 0,650	Metil triclosán	Posible fotodegradación
Triclosan				
^a Eliminación primaria de los compuestos originales				
^b Rango de valores promedio detectados (en paréntesis: máxima concentración detectada)				

Fuente: (Petrović, M. et al. 2003)

CAPITULO IV

EXPERIENCIA INTERNACIONAL EN REMOCIÓN DE FÁRMACOS

La presencia de fármacos en el medio ambiente se ha venido estudiando desde hace ya un par de décadas a nivel internacional, ello con la finalidad de tener mayores antecedentes respecto de la presencia de estos compuestos en el ecosistema, considerando que llegan a éste a través de las descargas de aguas servidas tratadas y no tratadas; y considerando por otro lado que su presencia en el medioambiente hídrico hace que se encuentren presentes en las fuentes de agua para consumo humano.

4.1. Remoción de Fármacos en Plantas de Tratamiento de Agua Potable

En el caso de las aguas para consumo humano, quienes más han trabajado en el tema son los Norteamericanos, los que tienen la mayor parte de las publicaciones de estudios realizados en fuentes de abastecimiento de agua potable, por lo que en este caso se presentan los resultados de dos estudios realizados en plantas de tratamiento de agua para consumo humano de Estados Unidos de Norte América.

4.1.1. Estados Unidos: Estado de New Jersey.

Los estudios desarrollados en el estado de New Jersey consideran una planta de tratamiento de agua para consumo humano ubicada en una cuenca altamente intervenida, en la que más de 50 planta de tratamiento de aguas servidas realizan sus descargas a los dos tributarios que abastecen de agua a la planta de tratamiento de agua para consumo humano. Esta planta trata y entrega en promedio un volumen de 235 millones de litros de agua al día a fin de abastecer una población cercana a los 850.000 habitantes.

En el año 2001 un grupo de investigadores trabajó en esta planta entregando los primeros antecedentes respecto de la presencia de compuestos orgánicos presentes en la fuente de agua, muchos de ellos no regulados para las fuentes de abastecimiento de agua. En el año 2003 se repitieron los estudios, cuyos resultados sumados a los del año 2001 permitieron realizar mejoras en el sistema de tratamiento.

El sistema de tratamiento utilizado es básicamente el que se muestra en la Figura 4.1., donde puede apreciarse en la letra a) que el sistema de tratamiento posee dos entradas de agua, las que han recibido descargas provenientes de plantas de tratamiento de aguas servidas.

En lo que respecta al sistema de tratamiento de las aguas, se tiene que éste consiste básicamente en un sistema de tratamiento convencional del tipo tratamiento físico y químico (apartado b) Figura 4.1.: 1) pretratamiento mediante el uso de rejillas que permitan el retiro de sólidos de gran tamaño; 2) adición de carbón activado para la eliminación de olores., sabores y compuestos

orgánicos que puedan estar presentes en el agua; 3) adición de ácido sulfúrico o soda cáustica para el control de pH; 4) coagulación mediante la adición de polímeros y sales coagulantes que permiten la floculación de partículas coloides y su posterior precipitación; 5) desinfección primaria mediante la adición de hipoclorito de sodio a fin de desactivar los organismo patógenos; 6) floculación, agitación de las aguas coaguladas a fin de favorecer la posterior sedimentación; 7) sedimentación, mediante el favorecimiento de la precipitación de los flóculos y coágulos formados, 8) filtración en estanques de arena, carbón activado u otros que permitan retirar los sólidos más finos remanentes y bacterias; 9) desinfección secundaria mediante la adición de hipoclorito de sodio con la finalidad de mantener los niveles de cloro residual en el sistema de distribución y 10) adición de soda cáustica con la finalidad de manejar el pH en niveles de 7,8 a 8,2, ello con la finalidad de controlar los procesos de corrosión que se pudiesen generar. (Stackelberg P.E., et al., 2004)

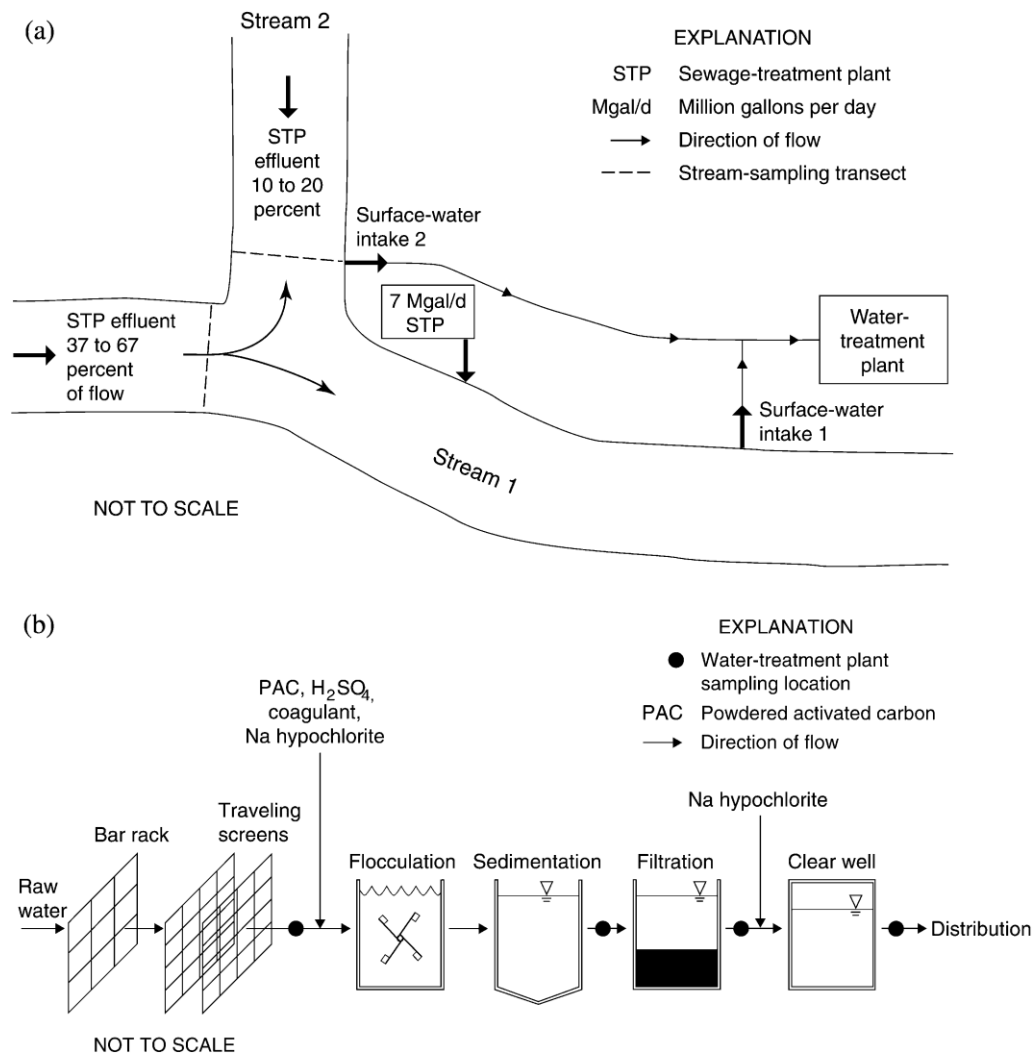


Figura 4.1.: Diagrama Planta de Tratamiento de agua para consumo humano Estado de New Jersey; (a) localización de la planta de tratamiento, corrientes superficiales de entrada a la planta y (b) esquema procesos físicos y químicos utilizados en la planta de tratamiento de agua para consumo humano.

Los valores encontrados en la corriente de agua a la salida del sistema de tratamiento se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 4.1.: Niveles reportados de fármacos a la salida del sistema de tratamiento de agua para consumo humano (Stackelberg, P.E. et al. 2004)

Compuesto	Concentración reportada ($\mu\text{g L}^{-1}$)
Ciprofloxacina ¹	0,02
Lincomicina ¹	0,05
Sulfametoxazola ¹	0,02
Tetraciclina ¹	0,05
Trimetoprima ¹	0,03
Acetaminofenol ¹	0,009
Cafeina ²	0,014
Carbamazepina ²	0,011
Fluoxetina ²	0,018
Gemfibrozilo ²	0,015
Ibuprofeno ²	0,018

1 Análisis realizado con LCMS (cromatografía líquida espectrometría de masas)

2 Análisis realizado con HPLC/ESI-MS(cromatografía líquida de alta resolución/espectrometría de masa)

Las investigaciones realizadas en esta planta que corresponde a una situación compleja desde el punto de vista de la captación y tratamiento de agua, puesto que la fuente de abastecimiento de agua es un río que recibe a su vez la descarga de más de 50 planta de tratamiento de aguas servidas que se localizan aguas arriba de la captación, permiten concluir que si bien las aguas servidas pasan por un sistema de tratamiento antes de ser descargadas al ecosistema, los procesos mediante los cuales dichas aguas son tratadas fueron diseñados para remover básicamente sólidos suspendidos, altas cargas de materia orgánica y nutrientes como fosfatos, no para remoción de fármacos. Tampoco ha sido diseñado para esta función el sistema de tratamiento para potabilizar esta agua.

4.1.2. Estados Unidos: Estudio en Zonas Horarias Pacífico, Central y Este

Un estudio desarrollado por Snyder, S. A. et al. (2008), en Estados Unidos de Norte América, evaluó 20 plantas de tratamiento de agua para consumo humano, las que fueron tomadas en las Zonas Horarias Pacífico, Central y Este de Estados Unidos de Norte América. Dos de estas plantas utilizan aguas subterráneas como fuente de abastecimiento de agua, mientras que las otras utilizan aguas superficiales. Las instalaciones evaluadas utilizan técnicas de tratamiento convencional consistentes en coagulación, floculación, sedimentación, desinfección primaria, filtración y desinfección secundaria (para el sistema de distribución). Sin embargo, existen algunas variaciones entre las diferentes plantas. Por ejemplo, la aplicación de preoxidación y el tipo de preoxidantes utilizado. También el cloro puede ser agregado en diferentes etapas dentro del sistema de tratamiento, además del tratamiento de desinfección secundario para la mantención

de desinfectante residual en el sistema de distribución. Seis de las instalaciones evaluadas utilizan ozono como un desinfectante primario. Los procesos de tratamiento se resumen en la Tabla N° 27, que muestra que la cloramina es el desinfectante más utilizado en el proceso de desinfección secundario del tratamiento.

Tabla 4.2.: Resumen procesos de tratamiento utilizados en Estados Unidos en las plantas de tratamiento de agua para consumo humano.

Planta de tratamiento de agua para consumo humano evaluada	Proceso de tratamiento (en orden de ejecución)
PTAP1	Coagulación/floculación, sedimentación, cloro libre, filtración, cloramina
PTAP 2	Preoxidación con dióxido de cloro, coagulación/floculación, sedimentación, filtración, UV, cloro libre
PTAP3	Preoxidación con dióxido de cloro, coagulación/floculación, sedimentación, filtración, UV, cloro libre
PTAP4	Preoxidación con cloro libre, coagulación/floculación, sedimentación, cloro libre, filtración, cloro libre
PTAP5	Preoxidación con cloro libre, ozono, coagulación/floculación, filtración, cloro libre
PTAP6	Preoxidación con cloro libre, ozono, coagulación/floculación, filtración, cloro libre
PTAP7	Preoxidación con cloro libre, coagulación/floculación, sedimentación, cloro libre, filtración, cloramina
PTAP8	Preoxidación con cloro libre, coagulación/floculación, sedimentación, cloro libre, filtración, cloramina
PTAP9	Preoxidación con cloro libre, coagulación/floculación, sedimentación, cloro libre, filtración, cloramina
PTAP10	Preoxidación con cloro libre, coagulación/floculación, sedimentación, filtración, cloramina
PTAP11	Preoxidación con cloro libre, coagulación/floculación, sedimentación, filtración, cloramina
PTAP12	Cloro libre, cloramina
PTAP13	Preoxidación con cloro libre, ozonización, coagulación/floculación, sedimentación, cloramina
PTAP14	Filtración, ozono, cloramina
PTAP15	Preoxidación con cloro libre, coagulación/floculación, sedimentación, cloro libre, filtración, cloramina
PTAP16	Coagulación, floculación, sedimentación, ozono, filtración media dual, cloramina
PTAP17	Preoxidación con cloro libre, coagulación/floculación, sedimentación, cloro libre, filtración, cloramina

Planta de tratamiento de agua para consumo humano evaluada	Proceso de tratamiento (en orden de ejecución)
PTAP18	Solo cloro libre
PTAP19	Preoxidación con ozono y oxidación intermedia, coagulación/floculación, sedimentación, GAC/sand biofiltración, cloramina
PTAP20	Preoxidación con ozono y oxidación intermedia, coagulación/floculación, sedimentación, GAC/sand biofiltración, cloramina

Adaptada de “Toxicological Relevante of EDCs and Pharmaceuticals in Drinking Water”, Snyder, S. A. et al. 2008

Las muestras de agua para análisis fueron tomadas en distintos puntos dentro del sistema de tratamiento de agua para consumo humano. Dichos puntos se refieren a:

- i. Fuente de abastecimiento de agua: puntos ubicados aguas arriba de la entrada a la planta de tratamiento, excepto en el caso en que las muestras de agua provienen de aguas subterráneas, donde se tomaron desde el pozo.
- ii. Entrada al sistema de potabilización: corresponde a aquella que se toma en el punto de entrada al sistema de tratamiento.
- iii. Al final del proceso de potabilización: se define como el punto en que el agua sale del sistema de tratamiento, después de la desinfección final existente en el tratamiento.
- iv. En sistema de distribución de agua para consumo humano: aquella que se toma en el sistema de distribución y que presentan un tiempo de retención prolongado.

Los resultados encontrados, para distintos parámetros, son los que se presentan en la siguiente tabla, y que han sido adaptados desde el documento “Toxicological Relevante of EDCs and Pharmaceuticals in Drinking Water”, Snyder, S. A. et al. (2008)

Tabla 4.3.: Resultados para diferentes muestras de agua para consumo humano (n=número de sitios donde se tomaron muestras)

Compuestos	Para agua en la fuente (n=18)		Para agua entrada al sistema de tratamiento (n=19)		Para agua salida del sistema de tratamiento (N=18)	
	Máx ng L ⁻¹	Mediana ng L ⁻¹	Máx ng L ⁻¹	Mediana ng L ⁻¹	Máx ng L ⁻¹	Mediana ng L ⁻¹
sulfametoxazola	890	12	110	12	3,0	0,39
carbamazepina	430	11	51	4,1	18	6,0
Atrazina	1700	1,6	870	32	870	49
Fenitoina	180	37	29	5,0	19	6,2
Meprobamato	560	25	73	8,2	42	5,7
Atenolol	560	27	36	2,2	18	1,2
Trimetoprima	78	9,1	11	0,75	--	--
Estrona	6,2	1,2	0,94	0,33	--	--
Diclofenaco	26	5,4	1,2	1,1	--	--
Gemfibrozilo	52	17	24	2,2	2,1	0,48
Fluoxetina	27	3,4	3,0	0,80	0,82	0,71
Naproxeno	150	23	32	0,93	--	--
Diazepam	2,7	1,4	0,50	0,43	0,33	0,33
Atorvastatina	16	3,3	1,4	0,83	--	--
Benzofenona	510	55	--	--	--	--
Norfluoxetina	3,7	1,3	--	--	--	--
o-hidroxi atorvastatina	16	3,1	1,2	0,66	--	--
p-hidroxi atorvastatina	26	3,7	2,0	1,0	--	--
Progesterona	3.1	1.7	3,1	2,1	0,57	0,57
Enalapril	0,38	0,36	--	--	--	--
Estradiol	2,0	1,4	17	17	--	--

El análisis de estos resultados muestra claramente que la presencia de fármacos en las aguas destinadas al consumo humano están directamente relacionadas con las descargas de aguas servidas aguas arriba de las captaciones. Las aguas tomadas desde los pozos, en general no presentan problemas a menos que la infiltración de aguas servidas sea directa sobre ellos.

4.2. Remoción de Fármacos en Plantas de Tratamiento de Aguas Servidas

La eficiencia de remoción de fármacos presenta una gran variabilidad, la que puede verse afectada por las propiedades específicas de los compuestos y las características del sistema de tratamiento, tales como tipo de procesos, tiempo de retención hidráulico, temperatura, etc.

En general se ha observado que los sistemas convencionales de tratamiento de aguas servidas, los que se caracterizan por contar con un sistema de tratamiento primario y un sistema de tratamiento secundario, correspondiente a un proceso de lodos activados, presentan una baja eficiencia en lo

que a remoción de fármacos se refiere. Esta situación ha llevado a que se desarrollen nuevas tecnologías que permitan mejorar estas eficiencias de remoción.

Así por ejemplo, la nanofiltración y la osmosis reversa/filtración con membrana, implican tecnologías que permiten remover fármacos desde distintos tipos de aguas y que han sido aplicadas a pequeña y gran escala; mientras que se ha encontrado que la ozonización ha sido efectiva para la remoción de compuestos farmacéuticos en plantas de tratamiento de aguas servidas de Japón y Alemania

A continuación se muestran algunos ejemplos de eficiencias de remoción obtenidas en diferentes partes del mundo, ya sea utilizando sistemas de tratamiento de aguas servidas convencionales, como sistemas de tratamiento que consideran algún tipo de tratamiento avanzado como un tratamiento terciario.

4.2.1. Europa: España, Italia, Francia, Grecia, Suecia, Dinamarca

i. Planta de Tratamiento de Aguas Servidas de Galicia (Noroeste de España)

La planta de tratamiento de aguas servidas de Galicia, recibe las descargas de una población aproximada de 100.000 habitantes; y se compone de tres procesos principales: pretratamiento, tratamiento primario y tratamiento secundario. La figura 4.2 muestra un esquema de la planta de tratamiento.

El afluente es recepcionado y bombeado al sistema de pre-tratamiento que considera unidades de barrido (rejillas), barrido fino y cámara de aireación para la remoción de arenilla y grasas. El tratamiento primario es llevado a cabo en estanques de sedimentación circulares, para finalmente las aguas servidas ser llevadas hacia el tratamiento secundario, que es llevado a cabo en un reactor biológico utilizando un proceso de lodos activados convencional (reactores de mezcla seguidos de un tanque de sedimentación). El sobrenadante de la unidad de sedimentación secundaria corresponde al efluente final del sistema de tratamiento. El exceso de lodos secundarios, junto con los sólidos obtenidos desde la sedimentación primaria, son tratados en una unidad específica desde la cual salen un residuo sólido y una corriente líquida, que es reciclada hacia la entrada de la planta de tratamiento. Esta planta posee un tiempo de residencia de 24 h.

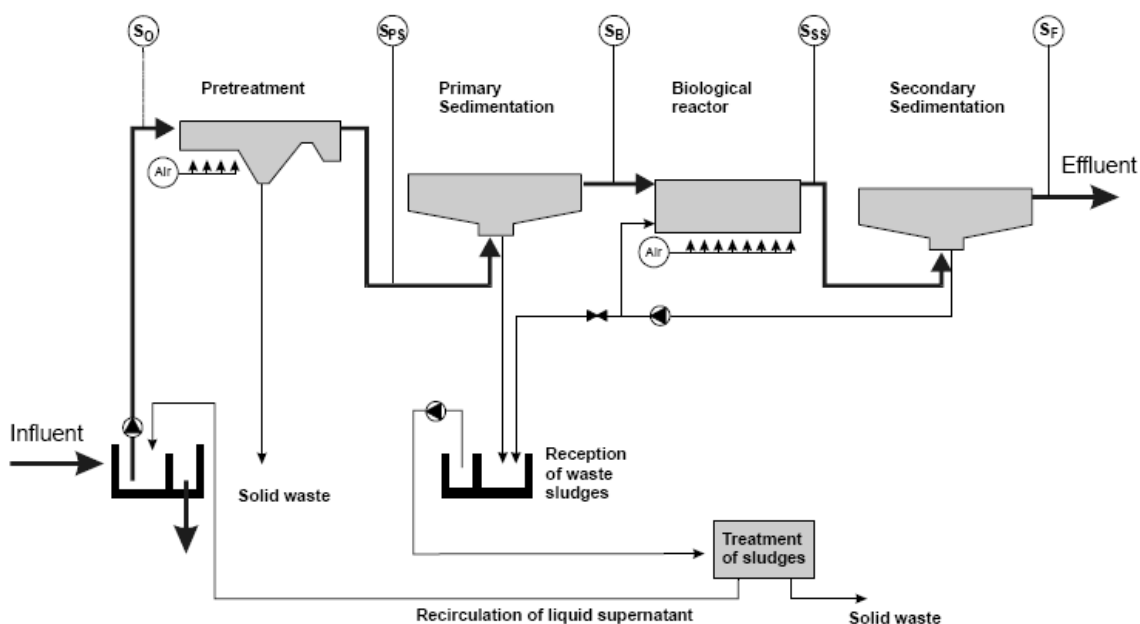


Figura 4.2.: Esquema Planta de Tratamiento de aguas servidas de Galicia

Las eficiencias de remoción de los compuestos farmacéuticos fueron determinados considerando la concentración de entrada a la planta (S_0), ingreso al reactor biológico (S_b) y el efluente final (S_f). El porcentaje removido por el tratamiento primario fue determinado mediante la expresión $(S_0 - S_b) / S_0 \times 100$; el porcentaje removido en el reactor biológico fue determinado mediante la expresión $(S_f - S_b) / S_0$, y la eficiencia de remoción global del sistema fue determinada mediante $(S_0 - S_f) / S_0$. En todos los casos S_0 fue usado como la referencia en orden a poder utilizarse para comparar y para cuadrar el porcentaje parcial y obtener uno global.

- So: ingreso a la unidad de pretratamiento
- Sps: ingreso al estanque de sedimentación primaria
- Sb: ingreso al reactor biológico
- Sss: ingreso estanque de sedimentación secundaria
- Sf: salida estanque sedimentación secundaria

En lo que respecta a las eficiencias de remoción que presenta la planta de tratamiento se tiene que las eficiencias globales para algunos de los parámetros determinados corresponden a: remoción de entre un 80 – 94 % de la DQO y de entre un 92 -94 % para los sólidos suspendidos totales. (Carballa, M. et al. 2004)

Los compuestos en estudio, en general, se encontraron presentes, en las aguas servidas a tratar, en un rango que va de $0.6 - 6.6 \mu\text{gL}^{-1}$. Los compuestos ácidos, tales como el ibuprofeno y el naproxeno, fueron detectados en rangos de $2.6 - 5.7$ y $1.8 - 4.6 \mu\text{g L}^{-1}$ respectivamente. En el caso de los antibióticos, el sulfametoxazol fue encontrado en concentraciones cercanas a $0.6 \mu\text{g L}^{-1}$, mientras que la roxitromicina se encontró bajo los niveles de cuantificación. La iopromida (medio de contraste yodado no iónico) fue encontrado en el rango de $6 - 7 \mu\text{gL}^{-1}$, superior al reportado en otros estudios.

En el caso de los estrógenos naturales los valores encontrados se presentan en el rango de 2-3 ngL^{-1} , mientras que el 17α – etinilestradiol se encontró bajo el límite de cuantificación. Estos valores son considerados bajos, dado que otros estudios han reportado que en el caso de los estrógenos naturales se han detectado valores de 15 ng L^{-1} para el 17β - estradiol y de 27 ng L^{-1} para la estrona, en plantas de tratamiento de aguas servidas de Alemania; o bien de 21 y 40 ng L^{-1} para los mismos compuestos en plantas de tratamiento de aguas servidas de Brasil. (Carballa, M. et al. 2004)

Una vez tratadas las aguas servidas las concentraciones encontradas en las aguas servidas a descargar al medio ambiente mostraron que el 17β -estradiol se removió con una eficiencia del 20% durante el tratamiento primario, mientras que durante el tratamiento secundario fue removido en un 47%, lo que implicó que las concentraciones de esta sustancia a la salida del sistema de tratamiento se encontrase por debajo de los límites de cuantificación. . Esta eficiencia de remoción se encuentra relacionada con la presencia de sólidos suspendidos en el sistema, lo que implica que la adsorción de estas sustancias en las partículas sólidas es uno de los mecanismos importantes dentro del sistema. En el caso particular de la estrona, una concentración mayor se observa a la salida del tratamiento primario, ello explicado por la oxidación del 17β -estradiol, existente en el agua servida, lo que además permite explicar la deficiente reducción de la estrona y la positiva reducción del 17β -estradiol. . Considerando la concentración inicial de 17β -estradiol de 3 ngL^{-1} y que el límite de cuantificación del método de análisis es de 1 ng L^{-1} se puede asumir que al menos 2 ng L^{-1} de este compuesto fueron removidos, lo cual está de acuerdo con la concentración de estrona determinada.

Para el caso del ibuprofeno y el naproxeno, la reducción no es significativa en el pre-tratamiento y sedimentación, ello se puede explicar con el hecho que la estructura ácida de estas sustancias posee coeficientes de partición sólido líquido muy bajas, por lo que permanecen en la solución acuosa.

En el caso de los antiinflamatorios detectados, se determinaron altas eficiencias de remoción, que en el caso de ibuprofeno, alcanzaron valores entre 60 – 70 %, y para el caso de naproxeno alcanzaron valores de 40 – 55 %, aunque la eliminación sólo tuvo lugar en el tratamiento biológico.

En el caso de los antibióticos, en particular para el sulfametoxazol, su remoción alcanzó un 67% durante el tratamiento biológico.

ii. *Plantas de Tratamiento de Aguas Servidas de Italia*

Un estudio desarrollado en Italia por Castiglioni, S. et al. (2006), tendiente a evaluar e identificar factores que afectan la eliminación de fármacos en las plantas de tratamiento de aguas servidas, se llevó a cabo en seis plantas de tratamiento del país, donde uno de los factores evaluados fue la

estacionalidad; es decir, como se comportaban las plantas de tratamiento tanto en invierno como en verano.

Los sistemas de tratamiento evaluados consideran tratamiento primario y secundario; es decir, sedimentación primaria y proceso de lodos activados. Las características de cada una de estas plantas se presentan a continuación en la siguiente tabla. :

Tabla 4.4.: Características de operación que presentan las plantas de tratamiento de aguas servidas estudiadas en Italia

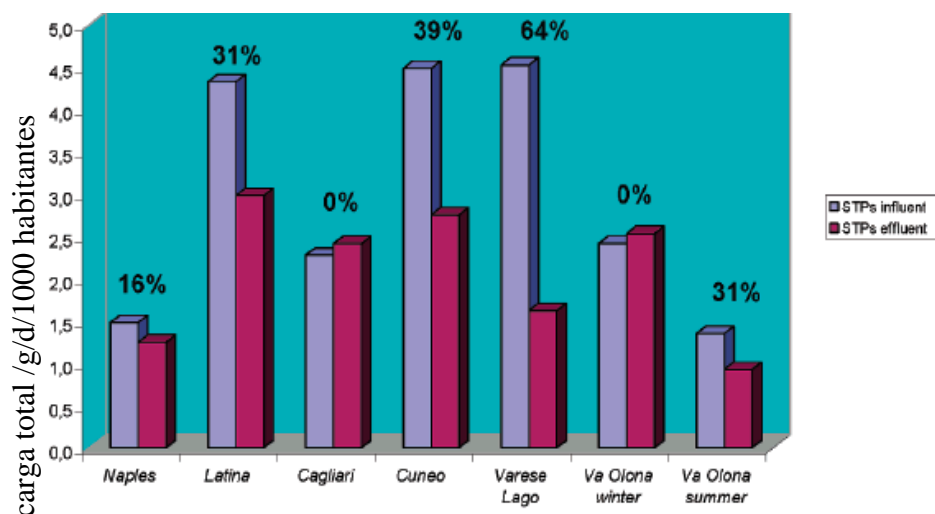
Planta de Tratamiento	Población servida (hab)	Caudal tratado (m³/día)
Cagliari	270.000	86.700
Nápoles	840.000	181.000
Latina	45.000	19.000
Cuneo	140.000	31.000
Varese Olona	120.000	23.000
Varese Lago	110.000	40.000

Las plantas de tratamiento de Nápoles, Latina y Cuneo fueron muestreadas en invierno (2004); las de Cagliari y Varese Lago fueron muestreadas en verano (2004) y la de Varese Olona fue muestreada en ambas estaciones.

Los análisis de los resultados del estudio se realizaron desde el punto de vista de la carga total de fármacos que ingresaban a cada una de las plantas de tratamiento y del efecto de la estacionalidad sobre los mismos. La remoción, de cada fármaco, se evaluó comparando las cargas de entrada y salida de cada una de las plantas de tratamiento.

Considerando la carga total a la planta de tratamiento, la remoción en general fue menor del 40%, con excepción de la planta de Varese Lago con un 64%, lo que se puede apreciar claramente en la siguiente figura

Si se compara la remoción obtenida en las plantas muestreadas en invierno, se tiene que la remoción en éstas fue menor que la presentada por las plantas que fueron muestreadas en verano. En la planta de Varese Orona, donde el muestreo se realizó en invierno y verano las remociones encontradas, consideradas como cargas totales, corresponden a un 0% y 31% respectivamente, lo que muestra una clara relación entre temperatura y actividad microbiana en el tratamiento biológico (la actividad microbiana aumenta al aumentar la temperatura).



Planta de Tratamiento de Aguas servidas analizada

Figura 4.3. Eficiencia de remoción en plantas de tratamiento de aguas servidas convencionales de Italia. Las cargas totales de los fármacos analizados fueron normalizadas como equivalentes de población y expresadas como g/día/1000 habitantes.

Considerando que las plantas estudiadas presentaban el mismo sistema de tratamiento se hace posible comparar la capacidad de remoción que presentan éstas respecto de diferentes fármacos, pudiendo conformarse así grupos de fármacos con características de remoción comunes. Así se tiene un grupo representado por aquellos que son removidos más eficientemente en época de verano que en invierno, como por ejemplo la amoxicilina, atenolol, bezafibrato, enalapril, ibuprofeno, sulfametoxazol, entre otros. Existen también los que no presentan mayores variaciones en su remoción respecto de invierno o verano, entre los que se encuentran la ciprofloxacina, ofloxacina e hidroclorotiazida. Finalmente, se puede señalar que existe un grupo en el que se encuentran los fármacos que no presentan remoción desde las aguas servidas, entre los que se encuentran la carbamazepina, claritromicina, eritromicina, lincomicina, salbutamol además de las estronas.

La siguiente tabla muestra los porcentajes de remoción de algunos de los fármacos analizados en las distintas plantas de Italia

Tabla 4.5.: Porcentajes de remoción obtenidos para algunos fármacos estudiados

Fármaco	Remoción invierno (%)		Remoción verano (%)	
	Media ^a	rango	media	rango
Amoxicilina	75	49 - 100	100	100
Atenolol	10	0 - 21	55	36 - 76
Bezafibrato	15	0 - 66	87	0 - 98
Carbamazepina	0	0	0	0
Ciprofloxacino	60	45 - 78	63	53 - 69
Claritromicina	0	0 - 24	0	0
Ácido clofibrico	30	0 - 30	<0,36 ^b	<0,36 ^a

Fármaco	Remoción invierno (%)		Remoción verano (%)	
	media	rango	media	rango
Enalapril	18	4 - 31	100	69 - 100
Eritromicina	0	0	0	0
Estrona	0	0 - 29	0	0
Furosemida	8	0 - 17	54	15 - 62
Ibuprofeno	38	25 - 72	93	0 - 100
Hidroclorotiazida	24	0 - 77	44	0 - 51
Lincomicina	0	0	0	0
Ofloxacina	43	0 - 62	57	33 - 66
Ranitidina	39	0 - 76	84	72 - 89
Salbutamol	0	0	0	0 - 12
Espiramicina	0	0 - 11	0	0
Sulfametoxazol	17	0 - 84	71	71

^a La media se refiere al promedio de las muestras analizadas en cada una de las plantas

^b Límite de Cuantificación reportado (<0,36) fue referido en ng L⁻¹

iii. *Plantas de Tratamiento de Aguas Servidas de Francia, Grecia, Italia, Suecia y Dinamarca*

Las plantas de tratamiento estudiadas corresponden a sistemas de tratamiento de aguas servidas convencionales; es decir, que consideran una sedimentación primaria y tratamiento secundario consistente en un proceso de lodos activados. En este estudio los países considerados corresponden a Francia, Grecia, Italia, Suecia y Dinamarca, debiendo tenerse presente que en el caso de una de las plantas de tratamiento de Suecia y la de Dinamarca se tiene además de los dos procesos antes señalados procesos de remoción de nutrientes. Los fármacos considerados en el estudio fueron ibuprofeno, naproxeno, Diclofenaco, Gemfibrozilo, Carbamazepina, atenolol, metoprolol y trimetoprima, además del biocida triclosan

La siguiente tabla muestra un resumen de las características de cada una de las plantas estudiadas, detallándose además el tipo de efluente que recibe cada una de las plantas.

Tabla 4.6.: Resumen de algunas de las características de cada una de las plantas estudiadas

PTAS	Población servida (habitantes)	Volumen tratado Mm ³	Tratamiento	Tipo de afluente recibido
Châtillon sur Chalaronne, Lyon, Francia (S1-F)	6.000	0,5	Sedimentación primaria y proceso de lodos activados	Doméstico e industrial (farmacéutico, plástico y metal)
Pierre Bénite, Lyon, Francia (L1-F)	475.000	48	Sedimentación primaria y proceso de lodos activados	Doméstico e industrial (farmacéutico, químico y de procesamiento de alimentos)

PTAS	Población servida (habitantes)	Volumen tratado Mm3	Tratamiento	Tipo de afluente recibido
Iraklio, Creta, Grecia (L2-GR)	164.000	7,3	Sedimentación primaria y proceso de lodos activados	Domésticas
Patras, Patras Grecia (L3-GR)	180.000	5,1	Sedimentación primaria y proceso de lodos activados	Domésticas
Latina, Lazio, Italia (M1-I)	45.000	6,9	Sedimentación primaria y proceso de lodos activados	Domésticas
Roma, Roma, Italia (L4-I)	400.000	73	Sedimentación primaria y proceso de lodos activados	Doméstico e industrial
Nápoles, Nápoles, Italia (L5-I)	900.000	69,5	Sedimentación primaria y proceso de lodos activados	Predominantemente domésticas
Ryaverket, Goteborg, Suecia (L6-S)	575.000	120	Sedimentación primaria, remoción química de fósforo, lodos activados y remoción biológica de nitrógeno	Doméstico e industrial (pequeñas industrias, hospitales y grandes empresas)
Källby, Lund, Suecia (M2-S)	80.000	12	Sedimentación primaria y proceso de lodos activados	Domésticas más residuales de un hospital
Avedøres, Copenhague, Dinamarca (L7-DK)	240.000	25	Sedimentación primaria y proceso de lodos activados, con remoción biológica de nutrientes (Modo Biodenitro)	70% aguas servidas domésticas

Las muestras de las plantas L2-GR, M1-I, L4-I, L5-I, L1-F Y S1-F fueron tomadas en Febrero-Marzo 2001. Las muestras de S1-F, L3-GR, M2-S y L7-DK fueron tomadas entre septiembre 2002 y marzo 2003. Muestras promediadas de flujo proporcional para L6-S fueron tomadas en el periodo febrero 2001 a marzo 2003.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.7., donde para un conjunto de fármacos se muestran los porcentajes de remoción de éstos.

Tabla 4.7: Porcentaje de remoción de fármacos en plantas de tratamiento de aguas servidas de 5 países de la Unión Europea.

	Planta de tratamiento de Aguas Servidas					
	S1-F Francia	L3-GR Grecia	L5-I Italia	L6-S Suecia	M2-S Suecia	L7-DK Dinamarca
Ibuprofeno	52	88	89	90	96	99
Diclofenaco	<10	80	11	25	22	39
Gemfibrozilo	<10	59	43	46	75	71
Naproxeno	48	92	42	71	93	88
Atenolol	<10	<10	<10	<10	<10	<10
Metoprolol	<10	<10	<10	<10	<10	10
Trimetoprima	<10	<10	<10	<10	40	30
Carbamazepina	<10	<10	<10	<10	<10	53
Triclosán	55	94	73	73	58	88

Adaptado de N. Paxéus, 2004

4.2.2. Asia: China

i. Plantas de Tratamiento de Aguas Servidas de Beijing, China

Las plantas de tratamiento estudiadas, definidas como planta A, B, C, y D, emplean un proceso de tratamiento convencional similar: tratamiento primario para remover partículas seguido de un tratamiento biológico secundario. Para el proceso de tratamiento secundario las plantas de tratamiento A y D emplean proceso de lodos activados anaeróbico/anóxico/aeróbico (A²/O); en la planta de tratamiento B emplea el proceso de lodos activado anóxico/aeróbico (A/O), y la planta de tratamiento de aguas servidas definida como C utiliza zanja de oxidación (OD).

Otras de las características de estas plantas corresponden a las que se muestran en la Tabla 4.8.:

Parte de los efluentes provenientes del tratamiento secundario fueron adicionalmente tratados en las plantas de tratamiento de aguas servidas A, B y D mediante procesos de ultrafiltración(UF)/ozono, filtración con arena (SF) y microfiltración/osmosis inversa (MF/RO), respectivamente.

Tabla 4.8: Resumen características plantas de tratamiento de aguas servidas estudiadas en China (Adaptada de Sui Q. et al. 2010)

Planta de Tratamiento	Número de población servida (x103)	Flujo diario (x10 m3)	Tiempo de retención hidráulico (h)	Tiempo de retención de sólidos (d)	Tratamiento secundario	Tratamiento terciario
A	814	400	11	12-15	A2/O	UF/ozono
B	2400	1000	11	20	A/O	SF
C	480	200	15	12-16	OD	--
D	2415	600	10,67	15	A2/O	MF/RO

A²/O: lodos activados anaeróbico/anóxico/aeróbico

A/O : lodos activado anóxico/aeróbico

OD : zanja de oxidación

UF/ozono: ultrafiltración

SF : filtración con arena

MF/RO : microfiltración/osmosis inversa

En la Planta de Tratamiento A, al final del tratamiento, se utiliza un sistema de ultrafiltración (Zenon GE). El sistema completo posee 6 trenes de membranas Zee-Weed 1000. Cada tren contiene 9 cassette de 57-60 módulos por cassette y las membranas de tamaño de poro de 0,02 μm están hechas de PVDF (polivinilideno fluoruro). El módulo opera con una configuración salida/entrada a flujo constante de $23 \text{ L} \cdot (\text{m}^2 \cdot \text{h})^{-1}$ y la capacidad total de tratamiento alcanza los $80.000 \text{ m}^3 \text{ d}^{-1}$. La membrana es retrolavada hidráulicamente a un flujo constante a razón de $34 \text{ L} \cdot (\text{m}^2 \cdot \text{h})^{-1}$, 29 veces al día; y dura 1 minuto por fase. La limpieza de mantenimiento es llevada a cabo una vez al día. Las membranas son empapadas en una solución de hipoclorito de sodio (50 mgL^{-1}) por 25 minutos. Para el proceso de ozonización, ozono gaseoso es generado mediante un generador de ozono (Mitsubishi Electric). La dosis de ozono y el tiempo de contacto en el estanque de reacción es de 5 mgL^{-1} y 15 min respectivamente. El pH de las aguas servidas antes de la ozonización se encuentra en rango de 6.5 – 8.0 y no muestra cambios significativos después de la ozonización.

En la Planta de Tratamiento de Aguas Servidas D, el sistema de tratamiento avanzado utilizado posee un modulo de flujo cruzado enrollado en espiral que es utilizado para la osmosis inversa (RO)/filtración con membrana. La membrana de osmosis inversa (Filmtec, DOW) está hecha en un delgado film compuesto de material de poliamida. Cada módulo está diseñado para operar con un flujo de agua de $1,3 \text{ m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$, y una recuperación de agua producida de 75-80%. La presión trans-membrana se encuentra entre 0,04 y 0,06 MPa, y el rechazo de sal a niveles de 99%. Cada 3-6 meses, normalmente cuando la presión en la trans-membrana alcanza valores por encima de los 0,06 MPa, la membrana es limpiada con una solución de hidróxido de sodio al 0,1% (p) (para incrustantes orgánicos), 2% (p) de ácido cítrico (para incrustantes inorgánicos) y 0,5% (p) de formaldehído (como biocida).

Una representación esquemática de estos sistemas de tratamiento es la que se muestra en la siguiente figura:

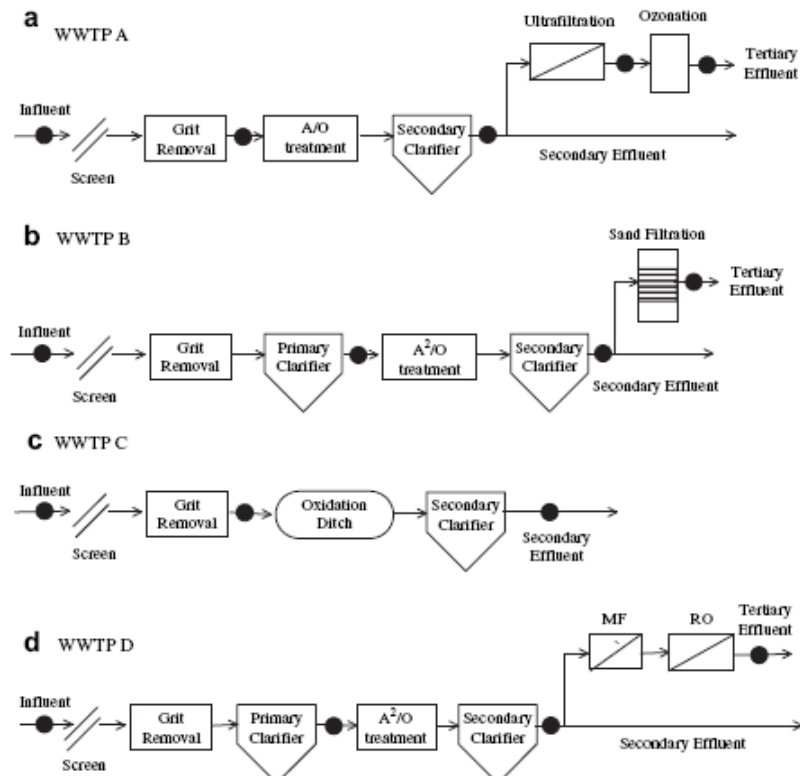


Figura 4.4: Diagrama esquemático de los distintos procesos involucrados en cada una de las cuatro plantas de tratamiento estudiadas en China, y ubicación de los puntos donde se realizaron los muestreos. (Sui Q., et al., 2010)

Presencia de fármacos en las aguas servidas

En este caso los compuestos más abundantes encontrados fueron productos que se consumen masivamente como la cafeína, en concentraciones de $3.4 - 6.6 \mu\text{g L}^{-1}$ y N,N-dietil-meta-toluidina (DEET), en concentraciones de $0.6 - 1.2 \mu\text{g L}^{-1}$, ingrediente activo de repelentes contra insectos que es utilizado ampliamente en época de verano.

En el caso específico de los fármacos, el diclofenaco, trimetopina, sulpirida, carbamazepina, indometacina y metoprolol se encontraron en altas concentraciones, con una distribución de composiciones muy similar en los efluentes a cada una de las plantas en estudio.

Eficiencias de remoción en el sistema:

Tratamiento primario:

La eficiencia de remoción durante el tratamiento primario en cada una de las plantas de tratamiento fue baja, mostrando que no existe una adsorción significativa de los fármacos en

estudio en las partículas removidas en esta etapa. En general cabe hacer presente que los fármacos tienen valores de coeficiente de partición sólido-líquido menores a 3, lo que explica su poca adsorción en las partículas presentes en el particulado presente.

Tratamiento secundario.

En el tratamiento secundario, la razón promedio de remoción para los distintos compuestos se encontró entre -12% a 100%. El bezafibrato fue eliminado en un $88\pm 12\%$, la trimetoprima en un $76\pm 24\%$ y el DEET en un $69\pm 21\%$. Para el caso del diclofenaco, en el tratamiento secundario fue removido en un rango de 28-53%. Su eliminación puede ser alta dependiendo de las condiciones de configuración y operación de la planta de tratamiento de aguas servidas, así como de las características de las aguas servidas.

En el caso de la carbamazepina se tiene que se encontraron altas cargas de este fármaco en el efluente del tratamiento secundario respecto del tratamiento primario, mostrando así una eficiencia negativa. Esta situación se explica por el hecho que se ha encontrado que una parte de la carbamazepina consumida es excretada e ingresa al sistema de tratamiento de aguas servidas en su forma conjugada, la que a su paso por el tratamiento secundario se degrada a carbamazepina, aumentando la presencia de esta sustancia en el efluente del tratamiento secundario.

Considerando que en el tratamiento biológico el tiempo de retención hidráulico (HRT) y el tiempo de retención de los sólidos (SRT) son factores que influyen fuertemente en la eficiencia de remoción del proceso, en este caso se tiene que altos $HRT > 12$ h y $SRT > 10$ d puede contribuir a aumentar la remoción de los fármacos. Para este caso la planta de tratamiento de aguas servidas C, en la cual el tiempo de retención hidráulico es superior al de las otras plantas, fue la que mejor removió estos compuestos debido al aumento en el tiempo de contacto de los compuestos objetivo y los microorganismos. Por otra parte, los diferentes tiempos de retención de sólidos que se observan no tienen efectos significativos en las eficiencias de remoción, ello probablemente debido al hecho que los cuatro sistemas de tratamiento poseen tiempos de retención de sólidos por sobre lo 10 días y sin grandes diferencias.

Además, cabe destacar que la planta de tratamiento C, que utiliza zanjas de oxidación, muestra una mejor remoción de estrógenos naturales y actividad estrogénica que A/O : (lodos activado anóxico/aeróbico)

Eficiencias de remoción en procesos de oxidación avanzada.

En lo que respecta a los resultados obtenidos habiendo agregado un sistema de tratamiento terciario al sistema convencional de tratamiento de aguas servidas, y que considera básicamente procesos de oxidación avanzada se puede señalar, por ejemplo, que las eficiencias de remoción de los fármacos durante la filtración con arena, ultrafiltración/ozonización, es tan bueno como el tratamiento con microfiltración en tres de las plantas de tratamiento seleccionadas.

Un resumen de las eficiencias de remoción de fármacos de tres de las plantas de tratamiento de aguas servidas que consideran un tratamiento terciario, corresponden a las que se muestran en la siguiente Tabla:

Tabla 4.9.: Porcentajes de remoción de fármacos en tres de las plantas de tratamiento de China y que consideran tratamiento terciario en el proceso global.

Compuesto	PTAS A		PTAS B	PTAS D
	UF	Ozono	SF	MF/RO
Trimetoprima	0 – 50	>90	80 – 90	>90
Bezafibrato	0 – 50	0 - 50	0 – 50	>90
Ácido clofibrico	0	50 – 80	0	80 – 90
Gemfibrozilo	0 - 50	80 – 90	50 – 80	>90
Diclofenaco	0 - 50	>90	0	>90
Indometacina	0 - 50	>90	0	>90
Ácido mefenamico	0 - 50	80 – 90	0	0 – 50
Metoprolol	0 - 50	80 – 90	0	>90
Carbamazepina	0	>90	0 – 50	>90
Sulpirida	0 - 50	>90	0 – 50	>90

UF: ultrafiltración

SF : filtración con arena

MF/RO : microfiltración/osmosis inversa

En lo que respecta a la filtración con arena, en general, ésta no resultó ser efectiva para la remoción de la mayoría de los compuestos en estudio, sólo la trimetoprima y gemfibrozilo fueron removidos de forma significativa mediante la utilización de este proceso de tratamiento. Sin embargo, cabe hacer presente que estos compuestos fueron eficientemente removidos en el tratamiento secundario, indicando con ello que la biodegradación en un biofilm presente en una partícula de arena, más que la remoción con partículas, puede ser la causa principal de su eliminación.

En el caso del tratamiento con ozono, los resultados obtenidos resultaron ser más eficientes en la remoción de los fármacos estudiados, ello probablemente debido a las condiciones de operación utilizadas en la Planta de Tratamiento de aguas servidas A, y que corresponden a: dosis de ozono: 5 mgL^{-1} y tiempo de contacto: 15 min. Productos tales como carbamazepina, diclofenaco, indometacina, sulpirida y trimetoprima fueron removidos con eficiencias cercanas al 95%, así como son susceptible al ataque del ozono el anillo de azepina de la carbamazepina, el anillo pirrol de la indometacina y la amina no protonada del diclofenaco y la trimetoprima. A su vez se encontraron bajas eficiencias de remoción para el bezafibrato y ácido clofibrico. En lo que respecta al bezafibrato y el ácido clofibrico la eficiencia de remoción fue baja. Es importante hacer presente que durante el proceso de ozonización, muchos de los fármacos estudiados no fueron mineralizados pero sí transformados en productos oxidados.

En el caso de la utilización del proceso de ultrafiltración para la eliminación de compuestos farmacológicos en la Planta de Tratamiento de Aguas Servidas A, se tiene que ésta fue baja. La remoción de compuestos farmacéuticos en estudio fue menor del 50%.

Por el contrario, la MF/RO (microfiltración/osmosis inversa) utilizada en la Planta de Tratamiento de Aguas Servidas D fue más efectiva, ya que la mayoría de los compuestos en estudio no fueron detectados en el efluente del sistema de tratamiento. Lo anterior podría explicarse dado que uno o la combinación de tres mecanismos que podrían verse involucrados durante el rechazo de soluto por la membrana NF/RO: efecto estérico, exclusión de carga y adsorción.

Así, se puede señalar que las plantas de tratamiento de aguas servidas que emplean ozono y osmosis inversa como tratamiento avanzado fueron más eficientes en la remoción de fármacos, por lo que se constituyen en una contribución a disminuir aún más la presencia de fármacos en las descargas finales desde las plantas de tratamiento de aguas servidas. Sin embargo, los problemas del ensuciamiento de membrana, entre otros, limitan de cierto modo el uso de la filtración con membrana tipo osmosis inversa. En el caso de la ozonización, como muchos de los fármacos no pueden ser mineralizados, desde los compuestos originales se forman subproductos oxidados parcialmente, de los que poco se sabe respecto de su toxicidad, lo cual debe ser aún estudiado en detalle.

Respecto de la factibilidad económica que presentan cada una de las alternativas de tratamiento antes señaladas, el estudio sugiere deben ser evaluadas para estimar el consumo de energía e inversión, y con ello poder estimar así los costos de operación que implica la implementación de sistemas de tratamiento avanzado para la eliminación o reducción de la presencia de fármacos en las descargas de los sistemas de tratamiento de aguas servidas.

En resumen, se puede señalar que los resultados obtenidos, respecto del porcentaje de remoción de fármacos en los sistemas de tratamiento de aguas servidas, depende directamente del sistema de tratamiento utilizado. Un breve resumen de los resultados encontrados en los distintos trabajos presentados se observa en la siguiente tabla:

Tabla N° 4.10: Resumen de trabajos referidos a porcentaje de remoción de fármacos a nivel internacional

Compuesto	Porcentaje de remoción					
	Francia ^a	Grecia ^b	Italia ^c	Suecia ^d	Dinamarca ^e	China ^f
Ibuprofeno	52	88	89	90	99	s.i.
Diclofenaco	<10	80	11	25	39	0
Gemfibrozilo	<10	59	43	46	71	50-80
Naproxeno	48	92	42	71	88	s.i.
Atenolol	<10	<10	<10	<10	<10	s.i.
Metoprolol	<10	<10	<10	<10	10	0
Trimetoprima	<10	<10	<10	<10	30	80-90

Compuesto	Porcentaje de remoción					
	Francia ^a	Grecia ^b	Italia ^c	Suecia ^d	Dinamarca ^e	China ^f
Carbamazepina	<10	<10	<10	<10	53	0-50
Triclosan	55	94	73	73	88	s.i.

s.i.: sin información

^a Sistema de Tratamiento: Sedimentación primaria y proceso de lodos activados

^b Sistema de Tratamiento: Sedimentación primaria y proceso de lodos activados

^c Sistema de Tratamiento: Sedimentación primaria y proceso de lodos activados

^d Sistema de Tratamiento: Sedimentación primaria, remoción química de fósforo, lodos activados y remoción biológica de nitrógeno

^e Sistema de Tratamiento: Sedimentación primaria y proceso de lodos activados, con remoción biológica de nutrientes (Modo Biodenitrógeno)

^f Sistema de Tratamiento: Tratamiento primario, proceso de lodos activados anóxico/aeróbico (Filtración con arena)

CAPITULO V

EXPERIENCIA NACIONAL: DESARROLLO CASO DE ESTUDIO

ESTUDIO DE LA PRESENCIA DE FÁRMACOS EN AGUAS DE LA REGIÓN DEL BIOBÍO

5.1. Introducción

Sin lugar a dudas el tema de los contaminantes emergentes, en particular el de los fármacos y su impacto sobre el medio ambiente y sobre las personas, es un tema que, a pesar de llevar más de una década de desarrollo y estudio en muchos países, en la mayoría de los países subdesarrollados o en vías de desarrollo, como lo es Chile, se encuentra aún en pañales y han sido pocas las investigaciones que se han realizado al respecto. En este contexto, se puede mencionar la publicación de Bertin, A. et al. (2009) referida a una estimación teórica de concentración de estrógenos en efluentes de las plantas de tratamiento de aguas servidas descargadas en la zona Centro Sur de Chile. Dicho trabajo está referido a estimar teóricamente la presencia de un grupo específico de compuestos, en este caso hormonas, por lo que desarrollar un trabajo de campo tendiente a conocer cuál es el nivel, en cuanto a presencia de este tipo de compuestos en una zona del país, resulta ser un desafío interesante.

El trabajo experimental de esta Tesis se desarrolla en la región del Biobío, específicamente en tres localidades ubicadas en la cuenca del río Biobío, uno de los ríos más importantes del país y en cuya cuenca se desarrolla una variada gama de actividades, como lo son: establecimiento de ciudades, industria forestal y actividades agropecuarias, entre otras. Las localidades que se han definido para desarrollar las campañas de muestreo se encuentran localizadas en la parte alta, media y baja de la cuenca del Biobío, y corresponden a las localidades de: Santa Bárbara, Los Ángeles y Concepción, donde se evaluará la probable presencia de fármacos en los sistemas de tratamiento de agua para consumo humano y en los sistemas de tratamiento de aguas servidas, tanto en la entrada al sistema de tratamiento como en la salida del mismo.

5.2. Descripción de la Zona en Estudio.

5.2.1. Características físicas

5.2.1.1. *La cuenca del río Biobío*

La cuenca del río Biobío se encuentra en la región del mismo nombre, y está comprendida entre los paralelos 36°42' – 38°49' Latitud Sur y los meridianos 71° - 73°20' Longitud Oeste. Se trata de una cuenca de 24.264 Km² de superficie, lo que la transforma en una de las de mayor superficie y caudal del país, de los cuales sólo 16.600 km² pertenecen a la octava región, lo que representa cerca de un 46% de la superficie de la región. Los territorios que involucra esta cuenca comprenden las provincias de Malleco y Cautín, en la Región de la Araucanía; y las provincias de Biobío, Ñuble, y Concepción, en la región del Biobío.

El río Biobío tiene su origen en las lagunas Icalma y Gualletué, en la cordillera de los Andes, y se encuentra con el mar tras un recorrido de 380 km, en la comuna de San Pedro de la Paz, en el sector norte del Golfo de Arauco. En su recorrido hacia el mar, el nacimiento río Biobío recibe primeramente los afluentes de los ríos Lonquimay y Rahue, en la región de la Araucanía, para luego ingresar de lleno a la región del Biobío donde comienza a recibir los aportes de los ríos Queuco, Lirquén, Duqueco y Bueno. Más abajo, en las cercanías de la ciudad de Nacimiento, recibe el aporte de uno de sus afluentes más importantes: el río Vergara. Antes de recibir el aporte de otro de sus tributarios importantes, como lo es el río Laja, el río Biobío recibe los aportes de los ríos Nicodahue y Guaqui. Desde ahí hasta su encuentro con el mar recibe el aporte de otros cursos de agua menores.

La siguiente figura muestra un esquema, a gran escala, del río Biobío y su cuenca hidrográfica (http://es.wikipedia.org/wiki/R%C3%ADo_Biob%C3%ADo)

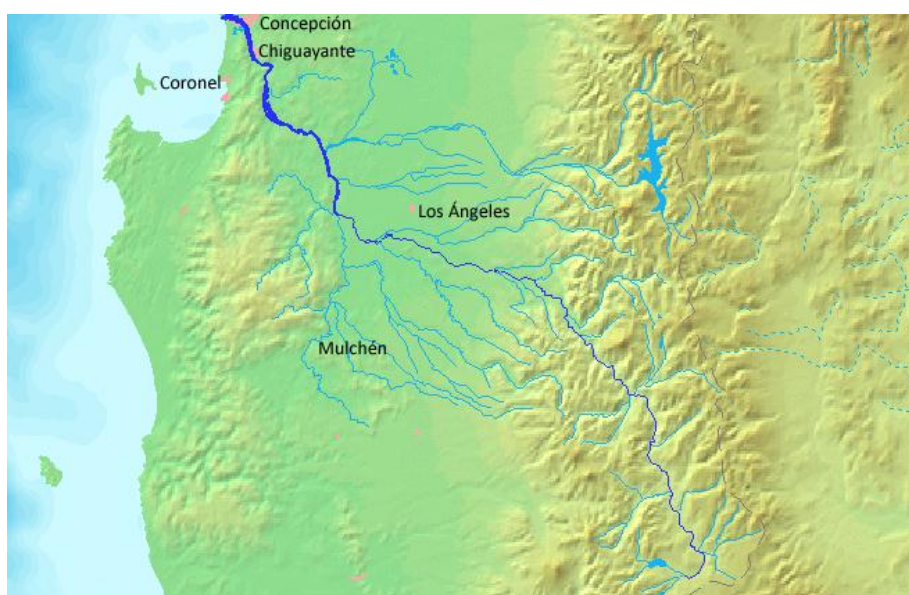


Figura 5.1.: Cuenca hidrográfica del río Biobío

5.2.1.2. *Clima*

El clima de la cuenca presenta características de transición entre los climas Mediterráneo y Templado Húmedo, predominante de la zona Sur de Chile.

En el sector costero, en los sectores altos y laderas occidentales de la Cordillera de la Costa, se presenta un clima templado húmedo, con una humedad constante; y con precipitaciones que fluctúan entre 1.200 y 2.000 mm anuales, de norte a sur.

Las precipitaciones, en la parte alta de la cuenca, se concentran entre los meses de mayo y agosto, alcanzando los 3.160 mm/año, en la estación Queuco Bajo Llallahuen; los 1540 mm/año en Santa Bárbara, los 1155 mm/año en Los Ángeles y los 1169 mm/año en Talcahuano, presentándose

temperaturas que fluctúan entre los 6,9 °C en el Desagüe Lago Laja y los 12,9 °C en Los Ángeles. (Balance Hídrico MOP 1987).

Lo anterior puede ser apreciado claramente en las siguientes dos figuras:

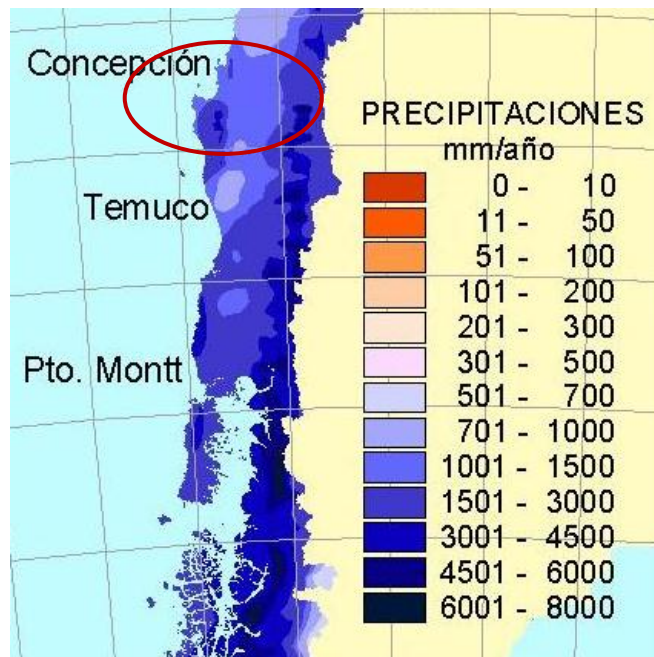


Figura 5.2.: Mapa precipitaciones zona sur Chile
Fuente: (Balance Hídrico MOP, 1987).

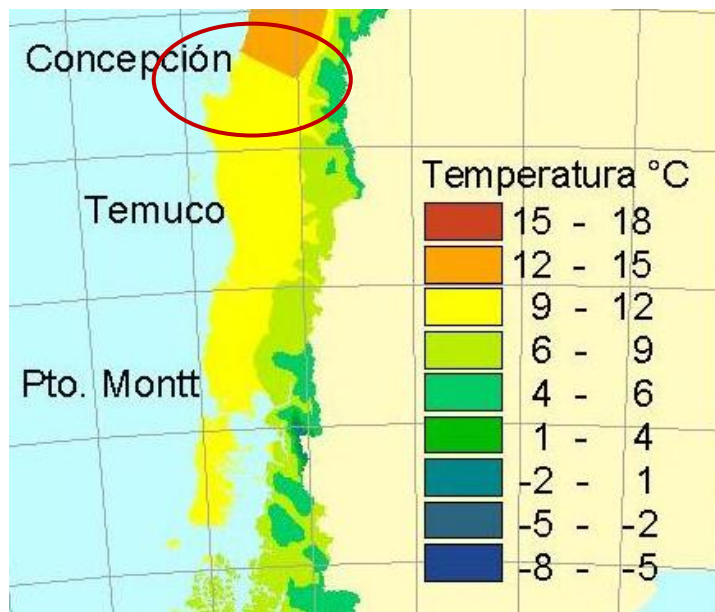


Figura 5.3.: Mapa temperatura zona sur Chile
Fuente: (Balance Hídrico MOP, 1987).

La escorrentía superficial en la parte alta de la cuenca (estación río Biobío en Llanquén) alcanza los 1.409 mm/año; y en el sector norte de la cuenca (estación río Laja en Tucapel), alcanza valores de 1.975 mm/año; mientras que en la zona centro, alcanza valores de 2.021 mm/año (estación río Biobío en Rucalhue)

En lo que se refiere a la evaporación (evaporaciones medias mensuales de tanque), se tiene que ésta alcanza valores, en las partes altas del Río Biobío (Ralco (Pangue)) de 101,6 mm, mientras que en el sector de Los Ángeles alcanza valores medios mensuales de 122,2 mm. (Balance Hídrico MOP, 1987)

5.2.1.3. Hidrogeología

Conforme la información existente en el Mapa Hidrogeológico de Chile, en las localidades de Mulchén, Los Ángeles y Yumbel, se observa la presencia de acuíferos a menos de 5 metros de profundidad. A lo largo de todo el cauce del río Biobío, desde su nacimiento a la desembocadura, existen acuíferos de distintas características de productividad y calidad química de las aguas, lo que puede apreciarse en la siguiente figura

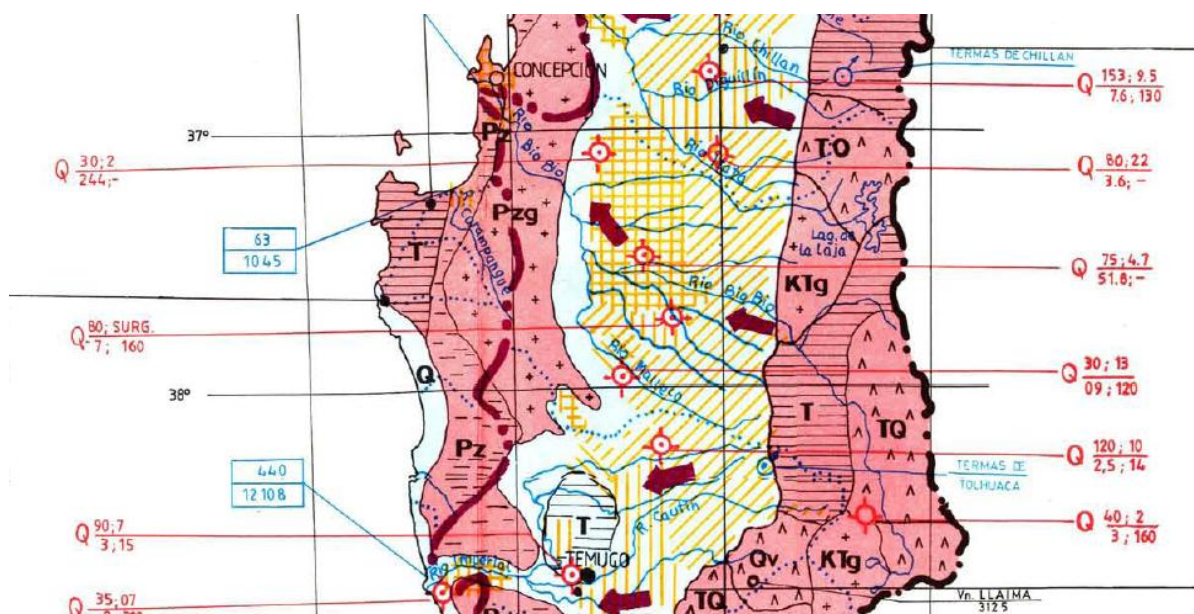


Figura 5.4.: Mapa hidrológico de la zona en que se inserta la cuenca del río Biobío

Fuente: Mapa Hidrológico de Chile, Escala 1 : 2.500.000, DGA, MOP, Texto Explicativo, Ministerio de Obras Públicas, Dirección General de Aguas; Contribución del Comité Chileno para el programa Hidrológico Internacional, al Mapa Hidrogeológico de América del Sur; Santiago de Chile, Diciembre 1986

5.2.1.4. Hidrología y morfología

En lo que respecta a la hidrología de la cuenca del Biobío, se pueden distinguir claramente dos regímenes hidrológicos:

- Régimen Pluvio-Nival: observado en los caudales medios mensuales notablemente mayores que se presentan en los meses de lluvias y de deshielos. Los ríos Biobío y Laja, debido a la gran influencia nival que se produce en la parte superior del cauce, manifiestan esta característica durante todo su recorrido por el valle central.
- Régimen Pluvial: se presentan caudales medios mensuales máximos en los meses de junio y julio, lo que se ve manifestado por los cauces que se desarrollan en el valle central y en los faldeos cordilleranos de la cuenca, en esta época.

Desde el punto de vista de la morfología que presenta el río Biobío puede señalarse que en la parte superior de su curso (aproximadamente desde Santa Bárbara hacia arriba) ésta corresponde a una zona de rítrón (de gran pendiente) donde las aguas son turbulentas, de elevada velocidad, frías y ricas en oxígeno disuelto, que se deslizan sobre fondos rocosos; mientras que en la parte inferior (desde Nacimiento hasta su desembocadura en el Golfo de Arauco) corresponde a una zona potamal (de baja pendiente), con flujos laminares de baja velocidad, aguas más temperadas y más pobres en oxígeno disuelto, que recorren fondos arenosos y fangosos. El segmento del río entre Santa Bárbara y Nacimiento, se clasifica como un segmento de transición entre ambos sectores. Valdovinos et al. (2006)

5.2.2. Características generales de consumos de agua en la Región del Biobío

5.2.2.1. Asentamientos humanos

La cuenca del río Biobío comprende comunas y localidades que abarcan las provincias de Malleco, Biobío, Ñuble y Concepción. Entre las comunas más relevantes se cuentan Antuco, Quilleco, Santa Bárbara, Quilaco, Los Ángeles, Mulchén, Negrete, Nacimiento, Laja, Yumbel, San Rosendo, Angol, Renaico, Collipulli, Santa Juana, Hualqui, Chiguayante, Concepción y Talcahuano.

De estas localidades, las que presentan una población de mayor importancia en la cuenca, según el número de habitantes, son las siguientes:

**Tabla 5.1.: Población estimada localidades en cuenca del río Biobío
Datos Geográficos y Censales (proyección estimada 2008)**

Nombre Asentamiento	Nº Habitantes	Cauces asociados
Concepción	225.158	Río Biobío
Los Angeles	187.255	Río Biobío
Talcahuano	171.383	Río Biobío
Chiguayante	103.687	Río Biobío
San Pedro de la Paz	90.610	Río Biobío
Angol	50.884	Río Vergara
Mulchén	28.882	Río Mulchén - Río Bureo
Cabrero	28.287	Río Laja
Nacimiento	26.295	Río Biobío - Río Vergara

Nombre Asentamiento	Nº Habitantes	Cauces asociados
Collipulli	22.114	Río Malleco
Laja	21.613	Río Laja - Río Biobío
Hualqui	20.968	Río Biobío
Yumbel	20.653	Río Laja
Santa Bárbara	14.271	Río Biobío
Santa Juana	13.193	Río Biobío

Fuente: http://www.sinim.gov.cl/ficha_comunal/fcomunal.php?id_muni=08101&ano=2007&periodo=A

Conforme lo señalado en la Tabla 5.1., se tiene que la ciudad de Concepción, es la que concentra la mayor cantidad de habitantes (proyectados 225.158 habitantes al año 2008), siguiéndole las comunas de Los Ángeles, Talcahuano, Chiguayante y San Pedro de la Paz, respectivamente.

5.2.2.2. Usos del agua asociados al emplazamiento directo de localidades

Las aguas superficiales y subterráneas presentes en la cuenca hidrográfica del río Biobío son utilizadas para distintos fines. En este caso analizaremos principalmente los que tienen relación con el uso y consumo humano directo, que es hacia donde se enfoca el presente trabajo.

5.2.2.2.1. Agua para consumo humano – agua potable.

El uso del agua para consumo humano directo implica su potabilización y posterior consumo por parte de la población.

La Empresa de Servicios Sanitarios del Biobío ESSBIO S.A. es la principal concesionaria que abastece a la población urbana de la Región del Biobío, de agua para consumo humano.

La producción de agua potable de esta sanitaria para algunas de las ciudades más importantes de la región del Biobío, en el año 2010, son las que se detallan en la siguiente tabla:

Tabla 5.2.: Proyecciones producción de agua potable estimada año 2010

Localidad	Población abastecida Año 2010	Volumen de agua producido (m³/año)
Chiguayante	85.112	3.937.156
Concepción	224.369	17.512.344
Los Angeles	127.709	7.180.112
Laja	16.338	757.093
Nacimiento	23.209	1.144.430
Hualqui	13.113	595.703
San Pedro de la Paz	78.054	4.684.700
Santa Bárbara	7.579	33.5580

Localidad	Población abastecida Año 2010	Volumen de agua producido (m3/año)
Santa Juana	7.834	317.739
Talcahuano	248.190	18.540.807

Fuente: ESSBIO S.A.

En la Región del Biobío la principal planta de potabilización de agua para consumo humano que la empresa posee es la Planta La Mochita, que se localiza en la ciudad de Concepción, y que permite abastecer a las comunas de Concepción, Talcahuano, Chiguayante y San Pedro de la Paz,

Respecto del tipo de fuentes de abastecimiento de Agua Potable de la región, se tiene que ESSBIO considera las siguientes captaciones a nivel regional:

Tabla 5.3.: Tipo de captaciones de abastecimiento de agua potable para consumo humano

Tipo Abastecimiento	Captaciones
Superficial	36
Subterránea	105
Total	141

Fuente: ESSBIO S.A. 2010

5.2.2.2.2 Aguas servidas

Las aguas servidas que genera la población de las distintas localidades de la región, son recolectadas a través de una red de alcantarillado y conducidas a un sistema de tratamiento, donde son depuradas para luego ser evacuadas al río Biobío o a algún tributario de éste.

Las principales plantas de tratamiento de aguas servidas que posee ESSBIO S.A., existentes en la cuenca del río Biobío, se localizan en las comunas de Hualpén y Los Angeles.

La cobertura del sistema de tratamiento de algunas de las localidades que atiende ESSBIO S.A. en la región son las siguientes:

Tabla 5.4.: Coberturas de tratamiento de aguas servidas ESSBIO S.A.

Localidad beneficiada	Cobertura tratamiento aguas servidas (%)
Chiguayante	93,02
Concepción-Talcahuano	93,96
Hualqui	84,12
Laja	88,84
Los Ángeles	97,40
Nacimiento	88,13
Santa Bárbara	92,58

Fuente: ESSBIO S.A.

La siguiente figura muestra la localización geográfica de algunas de las plantas de tratamiento de aguas servidas que posee la empresa ESSBIO S.A., y que descargan las aguas servidas tratadas en la cuenca del río Biobío.

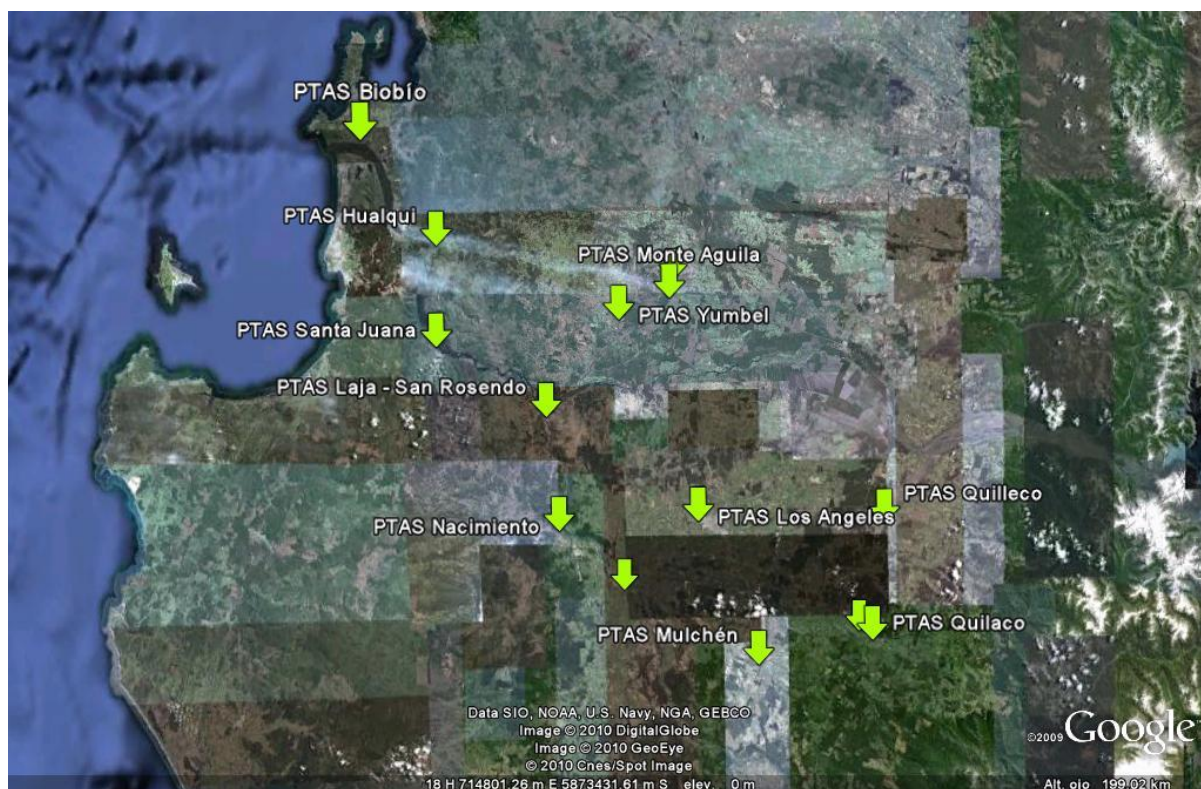


Figura 5.5.: Localización espacial de algunas de las principales plantas de tratamiento de aguas servidas de ESSBIO, en la región del Biobío

Fuente: ESSBIO S.A.

5.2.3. Características demográficas de las localidades de estudio

5.2.3.1. Localidades donde se realizará el estudio

Teniendo en consideración que este estudio analizará y estudiará por primera vez la posible presencia de fármacos en sistemas de tratamiento de agua para consumo humano y en sistemas de tratamiento de aguas servidas en la cuenca del Biobío, lo primero que debemos realizar es establecer las localidades donde realizar nuestro trabajo experimental, ya que debemos buscar que los resultados a obtener sean representativos, y nos permitan observar si existe alguna tendencia respecto de la posible presencia de fármacos en las aguas asociadas a la cuenca del río Biobío.

Considerando las características de la cuenca, y el desarrollo político-social que presenta la región del Biobío, se tiene que en la parte alta de ésta, en la zona cordillerana-precordillerana, en lo que es la naciente del río, se encuentra una de las zonas menos desarrollada de la misma, con localidades que presentan una baja consolidación urbana, y poca población, la que no supera los

8.000 habitantes en promedio. A medida que se va avanzando por la cuenca, rumbo a la desembocadura del Biobío en el mar, el desarrollo urbano se hace mayor y podemos encontrar en la depresión central la ciudad de Los Ángeles, comuna que está mucho más consolidada que Santa Bárbara, con la mayor parte de su población en la zona urbana (población superior a las 120.000 personas). Al final de la cuenca, en la zona de la desembocadura, en la planicie costera, encontramos el mayor centro poblacional de la región del Biobío y de la zona sur del país: Concepción Metropolitano; centro urbano que considera 10 comunas, con una población total cercana al millón de habitantes y cuya cabeza es la ciudad de Concepción, la que posee una fuerte consolidación urbana.

Es en este contexto, y dadas estas características que presenta la cuenca, es que hemos determinado que los puntos más adecuados para hacer un estudio comparativo respecto de si existe o no presencia de fármacos en el agua, y cómo se comportan éstos, y llegan a los ecosistemas y a la población, es realizar un trabajo experimental de toma de muestras y análisis de presencia de fármacos en los sistemas de tratamiento de agua para consumo humano y de aguas servidas en las localidades de: Santa Bárbara (parte alta de la cuenca: sistema poco antropizado); Los Ángeles (parte media de la cuenca: sistema con una presión de uso a escala intermedia) y Concepción (parte baja de la cuenca: zona donde la cuenca se encuentra altamente intervenida por el hombre y sus actividades).

El siguiente mapa muestra la división político-administrativa de la región del Biobío, donde se puede observar con claridad la ubicación de las localidades a estudiar en el contexto de su ubicación espacial en la cuenca del río Biobío .

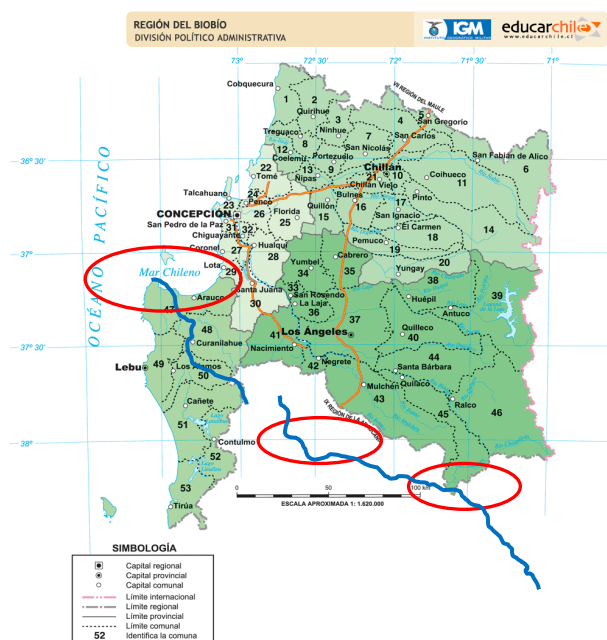


Figura N° 5.6.: División político administrativa de la región del Biobío

Fuente:

http://www.educarchile.cl/UserFiles/P0001/Image/CR_Imagen/Mapas%20IGM/8va_region/division_politico_administrativo.gif

i. Santa Bárbara

La ciudad de Santa Bárbara se ubica en el sector precordillerano de la provincia de Biobío, a una altura aproximada de 225 m.s.n.m., y queda emplazada en la ribera norte del río Biobío, a una distancia de 42 Km al sureste de Los Ángeles.

Desde el punto de vista de su jerarquía urbana al interior del sistema de asentamientos de la región, esta ciudad representa un centro urbano de tercer nivel, después del centro metropolitano de Concepción y de las capitales provinciales de Chillán y Los Ángeles. Entre los 10 años intercensales 1992 – 2002 la población comunal tuvo un incremento relativo de un 16%; con una división de población urbana del casi 40% y una población rural que va perdiendo presencia. La población urbana de esta comuna, conforme el Censo del año 2002, correspondía a 6.838 hab.

Santa Bárbara tiene un importante rol de servicios, comerciales, administrativos, educacionales y turísticos, que permiten atender las necesidades de su población, en una superficie que abarca 3.379,5 km². Esta área tiene una predominancia forestal con aproximadamente el 66 % de su territorio destinado a este uso, debiéndose tener en consideración que una parte importante del total de la superficie de la comuna posee bosque nativo (30 % del territorio); debiéndose considerar también la actividad agropecuaria (ganadería) como una fuente importante de mano de obra de la población rural de la comuna. *Fuente:* Declaración de Impacto Ambiental Proyecto “Modificación Plan Regulador Comunal De Santa Bárbara”, <http://www.sea.gob.cl>

ii. Los Ángeles

La comuna de Los Ángeles ocupa una importante porción de la provincia de Biobío. El territorio de la comuna alcanza a 1.738,75 km², lo que equivale a un 4,7% del territorio regional. De esta superficie, 22 km² corresponden a área urbana y los restantes 1.716 km² al área rural. La población comunal es de 166.566 habitantes, (2002) lo que representa un 8,9% de la población regional. Geográficamente la comuna se emplaza en la depresión central de Chile, siendo la topografía básicamente plana, levantándose hacia el oriente los primeros faldeos de la Cordillera de Los Andes, entre los ríos Laja y Biobío, formando parte de la hoya hidrográfica de éste último. Los principales cursos de agua de la comuna de Los Ángeles son los ríos Biobío, Laja, Caliboro, Rarínco, Huaqui, Coreo y Duqueco.

De acuerdo al censo de población realizado en abril de 2002, la ciudad de Los Ángeles tenía una población de 121.565 habitantes, mientras la comuna en total registra una población de 166.556 habitantes. La comuna de Los Ángeles es el centro de una rica zona agrícola, con una fuerte actividad de servicios vinculadas con las actividades agrícolas y agroindustriales concentrados en la ciudad de Los Ángeles. *Fuente:* Declaración de Impacto Ambiental "Plan Regulador Comunal Los Ángeles" <http://www.sea.gob.cl>

iii. Concepción

La comuna de Concepción es la capital de la Región del Biobío. El territorio de la comuna alcanza una superficie de 232,80 km². Geográficamente la comuna se encuentra delimitada por dos importantes ríos: el río Biobío al oeste y el Andalién al norte. La geomorfología de la ciudad es irregular debido a su cercanía con la Cordillera de la Costa. Concepción, por tanto, es marcada por muchos hitos geográficos como cerros, colinas y depresiones. Concepción se encuentra en el Valle de la Mocha, el cual está sentado sobre suelos rocosos, en la Plataforma Costera de la Región del Biobío.

De acuerdo al censo de población realizado en 2002, la ciudad de Concepción tenía una población de 214.505 habitantes. La ciudad de Concepción posee un importante desarrollo económico y demográfico, teniendo desde su fundación una gran relevancia histórica, social y cultural en el país, llegando a ser considerada como uno de los núcleos urbanos, demográfico, administrativo, financiero y comercial más relevantes de Chile, junto a Santiago y Valparaíso.

Fuente: www.concepción.cl

[http://es.wikipedia.org/wiki/Concepci%C3%B3n_\(Chile\)](http://es.wikipedia.org/wiki/Concepci%C3%B3n_(Chile))

5.2.4. Características de los sistemas de tratamiento de aguas

Habiendo definido cada una de las localidades donde se realizarán los muestreos, teniendo en consideración para ello sus características geográficas y de población, y teniendo en consideración el tipo de sustancia que analizaremos, en este caso fármacos, se hace necesario proceder a realizar una descripción de los distintos sistemas de tratamiento utilizados en cada una de estas localidades.

El análisis respecto de la presencia de fármacos en estas localidades se hará tanto en las fuentes y sistemas de tratamiento de agua para consumo humano, como en las aguas servidas y las plantas de tratamiento de las mismas. A continuación se procede a realizar una descripción de cada uno de los sistemas de tratamiento utilizados en las distintas localidades

5.2.4.1. *Sistemas de tratamiento de agua comuna de la comuna de Santa Bárbara*

5.2.4.1.1. Sistema de tratamiento de agua para consumo humano

La fuente de abastecimiento de agua para consumo humano corresponde a una captación de agua mediante un pozo hincado (noria) ubicado en la ribera norte a 200 m del lecho del río Biobío. Las aguas son elevadas por un equipo de bombeo y conducidas a través de una impulsión hacia el estanque elevado de regulación.

El pozo hincado fue construido el año 1945 y rehabilitado en 1994; tiene una profundidad de 14 m, con 12 m de profundidad de equipos instalados y un diámetro de 16 pulgadas.

Las aguas provenientes desde la fuente subterránea, por ser naturalmente de buena calidad, requieren solamente de desinfección bactericida, lo que se realiza a través de la aplicación de gas cloro en la impulsión, previo a la entrada al estanque elevado de 500 m³ de capacidad y 24 m de altura, desde allí se distribuyen las aguas hacia la red de distribución de agua potable.

Para realizar la desinfección, se cuenta con dos equipos de desinfección en base a gas cloro que incluyen dosificadores, bombas booster, inyectores y cilindros contenedores, ubicados en las instalaciones del recinto Pozo hincado, con un equipo funcionando mientras que el otro permanece de respaldo. No se cuenta con almacenamiento independiente para los cilindros de gas.

Las características de esta captación se entregan en la siguiente tabla.

Tabla 5.5.: Características captación agua consumo humano Santa Bárbara

Nombre fuente captación	Tipo Fuente	Coordenadas UTM	Año Const.	Prof. (m)	Cuenca	Q_{medio} Explot 2010 (l/s)
Pozo hincado (noria)	Subterránea	5820204,8 N 744435,96 E	1995	14	Río Biobío	20,8

Fuente: ESSBIO S.A.

Finalmente el agua tratada y que se distribuye para el consumo de la población cumple con la NCh 409/of.2005, Norma Chilena de Calidad de Agua Potable.

5.2.4.1.2. Sistema de tratamiento de aguas servidas

Respecto del funcionamiento y operación de la Planta de Tratamiento de Aguas Servidas de Santa Bárbara, la Declaración de Impacto Ambiental de dicha planta (www.sea.gob.cl) establece que ésta corresponde a una planta de lodos activados, que considera primeramente un tratamiento primario, y posteriormente una digestión aerobia de lodos.

El tratamiento preliminar está destinado a la remoción de sólidos gruesos (palos, vidrios, trozos de género, plásticos, etc.), sólidos finos (tamaño menor a 6mm) y arenas que puedan causar problemas de operación y mantenimiento del sistema de tratamiento (daños en bombas y maquinarias, obstrucción de cañerías, abrasión, etc.) y grasas.

El tratamiento primario corresponde a un sistema de decantación de las aguas crudas llevado a cabo en un sedimentador. El estanque de sedimentación cuenta con un sistema barredor de fondo y de extracción de lodos para la correspondiente purga. El sistema barredor de fondo mueve el lodo hacia una cámara desde donde es bombeado al sistema de tratamiento de lodos.

El efluente de la unidad de sedimentación se somete posteriormente a desinfección, mediante la adición de gas cloro, el que se aplica al inicio de la cámara de contacto, donde se asegura un periodo de retención mínimo de 30 minutos a caudal medio.

El lodo generado en la sedimentación primaria es estabilizado en un digestor aerobio de lodos para luego ser espesado y deshidratado mecánicamente para alcanzar una sequedad mínima del 18%. Posteriormente, los lodos son transferidos a canchas de secado, a objeto de mejorar el grado de deshidratación, en forma previa a su transporte y disposición final.

La disposición final de las aguas servidas tratadas se realiza a través de un emisario de 680 m de longitud que llega al río Biobío, y cuyas coordenadas UTM del punto de descarga son 5.826.833 N, 761.028 E., coordenadas UTM.

5.2.4.2. *Sistemas de tratamiento comuna de Los Ángeles*

5.2.4.2.1. Sistema de tratamiento de agua para consumo humano

Las fuentes del sistema de abastecimiento de agua para consumo humano de Los Ángeles, están constituidas por captaciones subterráneas. Estas captaciones subterráneas corresponden a siete sondajes localizados en dos recintos distintos, cuyas aguas son tratadas únicamente mediante desinfección a través de la inyección de gas cloro, dado que son aguas que naturalmente presentan una buena calidad; y luego son distribuidas a los estanques de regulación que posee la localidad.

Los sondajes N° 136-A, N° 137 y N° 375 están ubicados en el recinto Gabriela Mistral (que se emplaza en las cercanías del Hospital Víctor Ríos Ruiz); mientras que el recinto Panamericana (ubicado camino a la comuna de Antuco, a aproximadamente 180 metros del cruce con la ex Ruta 5) alberga a los sondajes N° 1412, N° 1190, N° 1191 y N° 1192. Los tres primeros bombean sus aguas directamente al estanque elevado, en tanto que los cuatro restantes impulsan sus aguas al estanque semienterrado del recinto y eventualmente al estanque elevado.

Por?

El sistema cuenta con dos estanques de acumulación y dos de regulación, los dos últimos son de 2.000 m³ de capacidad del tipo elevado (H=30 m y H=14,3 m) ubicados en los recintos Panamericana y Gabriela Mistral respectivamente, mientras que los de acumulación son del tipo semienterrado, uno es de 2.000 m³ de capacidad y se ubica en el recinto Panamericana, y el otro es de 750 m³ de capacidad y se ubica en el recinto Gabriela Mistral. En cada uno de estos recinto (Panamericana y Gabriela Mistral) las aguas son conducidas desde los estanques semienterrados de acumulación hacia los estanques elevados por medio de una planta elevadora de agua potable.

Para realizar la desinfección el servicio dispone de tres equipos cloradores en el recinto Gabriela Mistral de operación manual; de los cuales dos de ellos inyectan el gas cloro a la cañería de

aducción de llegada al estanque semienterrado, después del medidor de caudal, mientras que el tercero lo hace en la impulsión común de subida al estanque elevado. En el recinto Panamericana, se inyecta el gas cloro en la impulsión común de subida al estanque elevado mediante dos equipos de cloración de operación manual.

Las características de esta captación se entregan en la siguiente tabla.

Tabla 5.6.: Características captación agua consumo humano Los Ángeles

Recinto	Nombre fuente captación	Tipo Fuente/cuenca	Coordenadas UTM	Año Constr.	Prof. (m)	Q_{medio} Explot 2010 (l/s)
Panamericana	Sondaje 1190	Subterránea/ Río Biobío	5.850.412 N 736.610 E	1977	100	22,3
	Sondaje 1192	Subterránea/ Río Biobío	5.850.284N 736.599 E	1977	95	29,2
	Sondaje 1191	Subterránea/ Río Biobío	5.850.212 N 736.556 E	1977	100	32,0
	Sondaje 1412	Subterránea/ Río Biobío	5.8500104 N 736.602 E	1977	100	20,3
	Sondaje 1193	Subterránea/ Río Biobío	5.850.348 E 736.664 N	1999	148	28,8
	Sondaje 1194	Subterránea/ Río Biobío	5.849.012 N 734.679 E	2004	201	53,2
Gabriela Mistral	Sondaje 136-A	Subterránea/ Río Biobío	5.849.064 N 734.655 E	1997	120	35,7
	Sondaje 137	Subterránea/ Río Biobío	5.848.967 N 734.706 E	1959	128	43,5
	Sondaje 375	Subterránea/ Río Biobío	5.849.044 N 734.749 E	1959	104	2,7
	Sondaje 138	Subterránea/ Río Biobío	5.848.960 N 734.658 E	2004	160	19,1
	Sondaje 2006-1	Subterránea/ Río Biobío	5.849.005 N 734.840 E	2006	163	43,1

Fuente: ESSBIO S.A., actualizado a 2010

5.2.4.2.2. Sistema de tratamiento de aguas servidas

Las aguas servidas provenientes de la población de la ciudad de Los Ángeles son tratadas mediante un sistema de tratamiento biológico convencional.

Las aguas servidas primeramente pasan a través de la planta elevadora, que tiene por objeto impulsar las aguas servidas sobre la cota del terreno de manera de obtener la carga hidráulica necesaria para el funcionamiento de toda la planta de tratamiento y su posterior descarga

evitando, en general, la necesidad de enterrar las estructuras y en consecuencia, a tener que plantear soluciones adicionales para el control y manejo de las aguas subterráneas presentes en el área de emplazamiento de las obras.

El tratamiento preliminar, al que se someten las aguas servidas, permite realizar una limpieza previa de las aguas que ingresarán al tratamiento principal, e incluye la remoción de sólidos gruesos y arenas, materiales inertes que puede causar problemas de operación en la planta

La etapa secundaria (lodos activados) se inicia en los estanques de aireación (de 6,5 metros de altura), donde se inyecta aire desde el fondo, mediante difusores de burbuja fina. La gran profundidad de estas unidades, permite un mejor contacto entre las burbujas y el agua, lo cual permite una transferencia de oxígeno mucho más eficiente.

El reactor biológico se conforma de tres unidades aireadas que, funcionando paralelamente, permiten cumplir adecuadamente con los requerimientos de tratamiento; mientras que una cuarta unidad está destinada para realizar la digestión aeróbica de los lodos. Luego del proceso de aireación, el flujo (licor mezclado) es decantado en tres clarificadores secundarios de tipo circular

Para mantener el sistema global en altos niveles de eficiencia, se dispone de una línea de recirculación de lodos decantados hasta las unidades aireadas.

Finalmente y antes de disponer el efluente tratado, éste es desinfectado con gas cloro en una unidad especialmente diseñada para tal efecto, donde el efluente circulará por un estanque de flujo pistón con un período de retención de 20 minutos. La descarga del efluente se realiza en la ribera norte del Estero Quilque, a unos 16 km aguas arriba del punto de su confluencia con el río Biobío. Fuente: ESSBIO S.A.

5.2.4.3. *Sistemas de tratamiento comuna de Concepción*

5.2.4.3.1. Sistema de tratamiento de agua para consumo humano

El servicio de abastecimiento de agua potable de Concepción forma parte del sistema de agua potable del Gran Concepción, que está integrado en la etapa de producción por los servicios de Concepción y Talcahuano.

El sistema de agua potable de Concepción, se abastece en su totalidad de fuentes superficiales. En efecto, cuenta con una captación superficial denominada La Mochita ubicada en el río Biobío. Luego las aguas captadas son elevadas a la planta de tratamiento La Mochita, donde se potabilizan. Desde aquí las aguas son conducidas a los estanques Lonco, Cerro Caracol y Cerro Chepe.

El estanque ubicado en el Cerro Lonco regula la distribución del sector Pedro de Valdivia, en tanto los estanques ubicados en el Cerro Caracol son utilizados como estanques de carga y regulación para los sectores centro y sur de Concepción. Los estanques del Cerro Chepe son utilizados como estanques de carga y regulación para los sectores centro y norte de la ciudad y, adicionalmente como estanques de carga para el sistema de Talcahuano. En el servicio existen una serie de estanques y plantas re-elevadoras, para abastecer los distintos sectores de la ciudad.

El sistema de abastecimiento de agua potable consiste en una captación lateral en la ribera norte del río Biobío, aproximadamente a 2 km aguas arriba del puente Llacolén. Se encuentra en una ensenada protegida por un espigón de enrocado y tierra, donde se produce un remanso que tranquiliza las aguas en la entrada y que además permite que decante la arena arrastrada. El ingreso del agua se divide en tres segmentos separados con compuertas, rejas gruesas y rejas finas del tipo rotatoria; lo que permite entregar finalmente el agua cruda al pozo de aspiración, desde donde el agua es elevada por medio de la planta elevadora de baja a la cámara de distribución de entrada a los decantadores.

El tratamiento del agua se efectúa a través de una planta de tratamiento que consiste en una cámara de distribución donde se produce la mezcla que alimenta a los decantadores. La cámara distribuye a cuatro decantadores circulares de 5 m de profundidad y 30 m de diámetro, previa adición de productos químicos en ella. Luego el agua decantada se recolecta en un canal que distribuye a 20 filtros rápidos, donde el agua filtrada pasa a un pozo de aspiración.

Una vez filtrada el agua se conduce a un estanque de acumulación desde donde las bombas aspiran e impulsan a los estanques previa cloración.

La desinfección se produce principalmente en el recinto La Mochita, y con rechloración en los recintos de estanques o plantas elevadoras cuya situación de cloro residual en las redes lo justifica. Fuente : ESSBIO S.A.

Las características de esta captación se entregan en la siguiente tabla.

Tabla 5.7.: Características captación agua consumo humano Concepción

Nombre fuente captación	Tipo Fuente	Coordenadas UTM	Año construcción	Cuenca	Q_{medio} Explot 2010 (l/s)
La Mochita	Río Biobío	5920303,56N 673428,54 E	1969	Río Biobío	1.711

Fuente: ESSBIO S.A.

5.2.4.3.2. Sistema de tratamiento de aguas servidas

En lo que respecta a las aguas servidas que se generan en las comunas de Concepción y Chiguayante, así como en gran parte de las que se generan en la comuna de Talcahuano, éstas son tratadas en la Planta de Tratamiento de Aguas Servidas Biobío, la que se encuentra localizada en la comuna de Hualpén.

La Planta de Tratamiento de Aguas Servidas Biobío está compuesta por las siguientes etapas: colector de entrada; planta elevadora de ingreso; unidades de tratamiento preliminar; clarificadores primarios; estanques de aireación; clarificadores secundarios; recirculación de lodos; desinfección; tratamiento biológico; deshidratación y disposición de lodos; obras anexas y urbanización.

En lo que respecta a los procesos desarrollados en la planta de tratamiento, estos corresponde básicamente a:

Tratamiento Preliminar: en este tratamiento, mediante la aplicación de procesos físicos, se procede a remover sólidos flotantes, arenas y otros sólidos más gruesos, que pudiesen afectar el sistema de tratamiento más adelante.

Tratamiento Primario: en dicho tratamiento se tienen 2 clarificadores primarios, que incluyen una etapa de desengrasado. Al efluente pretratado, que es el que sale desde este sistema, se le han retenido los sólidos orgánicos precipitables y flotantes.

Tratamiento Secundario o Biológico: este tratamiento, consiste en un proceso de lodos activados convencionales, por alimentación continua, tanques de aireación y clarificadores secundarios, que permite la degradación de la materia orgánica que posee la corriente líquida a tratar, lográndose con ello una disminución considerable en la DBO₅ y otros parámetros de tipo orgánico. Los lodos, producto del tratamiento biológico, son sometidos a tratamiento de espesamiento, estabilización y deshidratación hasta su posterior retiro de la planta.

Desinfección del Efluente: las aguas residuales que son evacuadas desde la Planta de Tratamiento de Aguas Servidas posee una alta carga de coliformes fecales, los cuales no pueden ser descargados al cuerpo de agua receptor sin un tratamiento previo de desinfección, en este caso en la ribera norte del río Biobío aproximadamente 6 km aguas arriba de la desembocadura del río; para ello se aplica una solución hipoclorosa al efluente final.

Finalmente cabe recordar que tanto las aguas destinadas al consumo humano, como las aguas servidas tratadas en las respectivas plantas, deben cumplir con la normativa existente en el país y que corresponde a: NCh 409/Of.2005 Norma Chilena de Agua potable; y D.S. 90/00 Norma de

emisión para la regulación de contaminantes asociados a las descargas de residuos líquidos a aguas marinas y continentales superficiales.

5.3. Materiales y Métodos

Para el desarrollo de la parte experimental de esta tesis, considerando que se trata de un tema que viene siendo desarrollado desde la década de los noventa a nivel internacional y que poco a poco comienza a estudiarse en nuestro país, con la finalidad de poder hacer una comparación más cercana con otras experiencias, es que las metodologías para la toma de muestras, análisis y el establecimiento de los fármacos que estudiaremos, se basan en el trabajo que se encuentra desarrollando el PhD Mark Servos, profesor de la Cátedra de Investigación en Protección de la Calidad del Agua de la Universidad de Waterloo, y Director Científico de la Red de Agua de Canadá, quien se encuentra además trabajando en una serie de proyectos con el Centro EULA de la Universidad de Concepción.

En el estudio no sólo se analizará la eventual presencia de fármacos como compuestos originales, sino que también algunos de sus metabolitos, que corresponden a los que se generan con mayor frecuencia. De esta forma, los fármacos a analizar en el desarrollo de la parte experimental del presente trabajo, son los que se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 5.8: Listado de fármacos a analizar.

<i>Nombre</i>	<i>Tipo de fármaco</i>	<i>Uso</i>
Carbamazepina	Antiepiléptico	Reduce la liberación de glutamato, estabiliza las membranas neuronales y deprime el recambio de dopamina y noradrenalina.
Carbamazepina 10,11-epóxido	Metabolito	
Fluoxetina	Antidepresivo	Inhibe selectivamente la recaptación de serotonina por neuronas del SNC.
Norfluoxetina	metabolito	
Venlafaxina	Antidepresivo	Inhibe débilmente la recaptación de dopamina. (Depresión mayor; además las formas de liberación prolongada en trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social y trastorno de pánico con o sin agorafobia.
Lincomicina	Antibiótico	Bacteriostático, espectro medio. Activo frente a Gram+ y micoplasmas.
Trimetoprima	Antibiótico	Bactericida, inhibe la síntesis de ác. folínico, esencial para el crecimiento bacteriano.
Atenolol	Betabloqueante	Cardioselectivo que actúa sobre receptores β_1 del corazón. Sin efecto estabilizador de membrana ni actividad simpaticomimética intrínseca.

<i>Nombre</i>	<i>Tipo de fármaco</i>	<i>Uso</i>
Diazepam	Ansiolítico, psicoléptico	Facilita la unión del GABA a su receptor y aumenta su actividad. Actúa sobre el sistema límbico, tálamo e hipotálamo. No produce acción de bloqueo del SNA periférico ni efectos secundarios extrapiramidales.
Nordiazepam (por biotransformación del diazepam)	Ansiolítico	
Sertralina	Antidepresivo Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina	Inhibidor selectivo de la recaptación de 5-HT, no potencia la actividad catecolaminérgica. No presenta afinidad por receptores muscarínicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos, gabaérgicos o benzodiazepínicos.
Paroxetina	Antidepresivo Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina	Inhibe específicamente la recaptación de 5-hidroxitriptamina por las neuronas cerebrales.
Sulfametoxazol	Antibiótico	Sulfametoxazol y trimetoprima: acción bactericida.
Atorvastatina	Regulador de lípidos	Inhibe de forma competitiva la HMG-CoA reductasa, enzima que limita la velocidad de biosíntesis del colesterol, e inhibe la síntesis del colesterol en el hígado.
p-hidroxi atorvastatina	Metabolito	
o-hidroxi atorvastatina	Metabolito	
Cafeína	Estimulante	
Monensina	Antibiótico veterinario	Antibiótico de uso animal que genera otra serie de beneficios en su uso veterinario.
Atrazina	Herbicida:	Control de malezas de hoja ancha y gramíneas anuales en cultivos de maíz, sorgo granífero y caña de azúcar

5.3.1. Metodología de toma de muestras y extracción

La metodología utilizada para el desarrollo de la parte experimental se basa en los protocolos para la toma de las muestras y para la extracción en fase sólida (SPE) que desarrolló específicamente, para este trabajo, el Dr. Servos.

En lo que respecta a la toma de las muestras y las extracciones respectivas, éstas se realizaron por parte del Centro EULA Chile de la Universidad de Concepción. Terminadas las extracciones, en los laboratorios del Centro EULA, las muestras fueron enviadas a Canadá, a la Universidad de Waterloo, para su análisis en los equipos de cromatografía respectivos.

La metodología de análisis de las muestras de agua corresponde a una SPE/MS(Extracción en fase sólida/espectrometría de masa) donde la MS se realiza en el Laboratorio de Biología de la Universidad de Waterloo en Canadá.

Conforme los protocolos desarrollados, los que se encuentran en detalle en los Anexos 3, 4 y 5 el primer paso consistió en desarrollar el trabajo de campo, tomando las muestras en cada una de las plantas de tratamiento, ya sea de agua para consumo humano como de aguas servidas, ello tanto a la entrada como a la salida de cada una de las plantas.

La fecha, localidad y sistema en que se tomaron las muestras corresponden a:

Tabla 5.9.: Resumen fecha toma de muestras agua para consumo humano y aguas servidas

Fecha	Localidad	Tipo de muestra
03 de diciembre de 2010	Santa Bárbara	Afluyente y efluente PTAS ¹
	Los Ángeles	
10 de diciembre de 2010	Santa Bárbara	Afluentes y efluentes AP ²
	Los Ángeles	
14 de diciembre de 2010	Concepción	Afluyente y efluente PTAS
16 de diciembre de 2010	Concepción	Afluentes y efluentes AP

(1)PTAS:Planta de Tratamiento de Aguas Servidas

(2)AP: Agua Potable

- *Toma de muestras:*

Para la toma de muestras, el protocolo definido, que se encuentra en extenso en el Anexo 3, establece que este método se utiliza considerando tomar muestras de aguas servidas desde sitios donde las aguas presenten gran cantidad de materiales en suspensión, que impliquen la posibilidad de tener grandes efectos de la matriz en el espectrómetro de masas. Se asume que también es válido para las muestras de agua para consumo humano

Dado que las muestras se tomaron en lugares alejados del laboratorio, y que además ellas fueron extraídas y analizadas no de forma inmediata, posterior a su toma, fue imprescindible que cada una de las muestras colectadas fuese preservada a fin de evitar la degradación de los posibles fármacos que se pudieran encontrar en ellas. Los preservantes utilizados en este caso, correspondieron a una solución stock de azida de sodio (NaN_3), de concentración 200g L^{-1} , y otra de ácido ascórbico, de concentración 20 g L^{-1} . Cabe hacer presente cada una de estas dos soluciones preservantes fueron preparadas momentos antes de dar inicio a la salida a terreno en busca de las muestras.

El volumen de muestra definido correspondió a 100 ml, para lo cual se utilizaron botellas de vidrio ámbar de 100 ml. Para la dosificación de los preservantes, que se adicionaban a las botellas al momento de tomar las muestras, se utilizaron micropipetas. Obtenida la muestra, con la ayuda de un recipiente plástico, se procedió al llenado de las botellas procurando no dejar burbujas de aire en ella y tratando al máximo de no derramar el contenido dado que ello podía generar pérdida de muestra y preservantes. Finalizado el llenado de las botellas, el transporte de las muestras se realizó en un cooler con hielo, para la adecuada preservación de las muestras, las que una vez en el laboratorio fueron guardadas en refrigerador. Cabe hacer presente que en este caso las muestras fueron tomadas por triplicado

En las siguientes fotografías se puede observar cómo se tomaron algunas de estas muestras. En el Anexo 7 se presentan una serie de fotografías que muestran con más detalle el trabajo realizado en terreno.



Fotografía 5.1.: Toma de muestra agua para consumo humano Planta Los Ángeles

Fotografía 5.2.: Toma de muestra afluente agua servidas a Planta Biobío, Concepción



Fotografía 5.3.: Etapa de preparación de reactivos para la preservación de las muestras.

Fotografía 5.4.: Traslado de muestras luego de haber sido tomadas.



- *Extracciones*

En lo que respecta a las extracciones y la preparación de las muestras para ser enviadas a análisis a Canadá, estas fueron trabajadas en los laboratorios del Centro EULA de la Universidad de Concepción. Para ello también se siguió el protocolo preparado para ello por el Dr. Servos, el cual se entrega en detalle en el Anexo 4. “Método de extracción en Fase Sólida (SPE) de productos farmacéuticos en aguas residuales con dilución de isotopos – Chile”

Primeramente las muestras, que se encontraban refrigeradas conforme protocolo, fueron filtradas para retirar todo el material en suspensión que pudiesen contener, siendo posteriormente etiquetadas adecuadamente para desarrollar el siguiente paso.

A continuación se realizó el proceso de extracción. Para ello se hizo uso de Cartuchos Oasis HLB (# 186000115, 6 cc, 500 mg, Waters), teniendo cuidado de seguir las instrucciones del protocolo definido. En primer lugar se trabajaron los cartuchos con las tres muestras de control de calidad: uno correspondiente al blanco y dos denominados Matriz Spike 1 y Spike 2; para luego dar paso a la extracción de cada una de las muestras. A fin de evitar contaminación cruzada de las muestras, se comenzó trabajando las muestras de agua potable, para continuar con las muestras de aguas servidas, siempre considerando desde las que se esperaba estuviesen menos contaminadas hasta las más contaminadas. Ello bajo el supuesto que las muestras tomadas pudiesen contener alguno de los fármacos a estudiar. El detalle de todos los reactivos y cantidades de los mismos utilizados se encuentran en Anexo 4.



Fotografía 5.5.: Proceso de filtrado de las muestras

Fotografía 5.6.: Cartuchos para proceder a la extracción de las muestras



Fotografía N° 5.7.: Proceso de extracción de las muestras

Extraídas todas las muestras estas fueron refrigeradas para posteriormente realizar la correspondiente elución²

- Eluciones

Las muestras fueron sacadas del refrigerador y se procedió, conforme el protocolo definido, a la elución de las mismas, para luego proceder a concentrarlas y finalmente evaporarlas con el uso de nitrógeno y dejarlas en viales de vidrio color ámbar de 2 ml (Target DP vials, #C4000-2W, National Scientific). Los viales fueron posteriormente refrigerados y enviados a Canadá para su análisis en el laboratorio del Departamento de Biología de la Universidad de Waterloo.

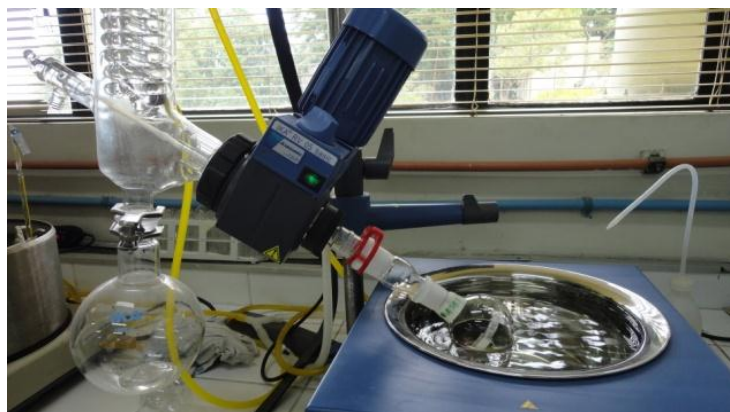
² Eluir: Extraer, mediante un líquido apropiado, una sustancia del medio sólido que la ha absorbido (www.rae.es)

En el Anexo 7 se presentan una serie de fotografías que muestran el trabajo en laboratorio realizado.



Fotografía 5.8.:Proceso de elución de las muestras (extracción de la muestra desde los cartuchos)

Fotografía 5.9.:Proceso de concentración de muestra, con baño de agua



Fotografía 5.10.:Muestra concentrada, lista para pasar a vial

Fotografía 5.11.: Evaporación de las muestras con nitrógeno gaseoso, dejándolas en viales listas para análisis espectrométrico



- **Análisis**

El procedimiento de análisis espectrométrico fue realizado en el Laboratorio del Departamento de Biología de la Universidad de Waterloo y el protocolo de trabajo es el que se encuentra en el Anexo 5

El análisis de los contaminantes de interés se llevó a cabo en un equipo Agilent 1200 Serie LC con un Sciex API 3200 QTRAP MS con ionización por electrospray con monitoreo de reacciones múltiples. La columna utilizada fue una Agilent Eclipse XBD-C18 (5µm x 4,6 mm x 150 mm). Las muestras se inyectaron para analizar las formas tanto positivas como negativas de los analitos en particular. La fase móvil A corresponde a un 100% de agua con 5 mM de acetato de amonio y la fase móvil B corresponde a 100% metanol.

Tabla 5.10.: Modo positivo LC gradiente de elución análisis espectrométrico

Tiempo (min)	A%	B%
0	90	10
0.5	90	10
0.51	50	50
8	0	100
10	0	100
10.01	90	10
15	90	10

Tabla 5.11.: Modo negativo LC gradiente de elución análisis espectrométrico

Tiempo (min)	A%	B%
0	90	10
0.5	90	10
0.51	60	40
8	0	100
11	0	100
11.5	90	10
16	90	10

Las curvas de calibración, en un rango apropiado, se completaron antes del análisis de las muestras y la confirmación de la forma del valor máximo, tiempo de retención y áreas de los valores máximos fue revisada antes de que las muestras fueran analizadas. Cada muestra fue inyectada de una vez en un volumen de 20 ml. Junto al análisis de cada muestra fueron corridos blancos de metanol. Los parámetros de la fuente de iones se afinan para la partida de los compuestos y se enumeran en las Tablas 5.10 y 5.11 para el modo positivo y negativo.

Los límites de detección de todos los compuestos en agua pura están por debajo de los 10 ngL^{-1} . Debe tenerse en consideración, sin embargo, que las diferencias en las fuentes de agua pueden afectar al MDL (límite de detección del método) real.

Las siguientes figuras muestran los cromatogramas, en modo positivo, de los estándares y de una muestra de agua para consumo humano no tratada. Cada peak se ve como dos, ya que el suplente también se incluye en esta mezcla con la excepción de lincomicina y monensina donde los estándares marcados isotópicamente no están disponibles

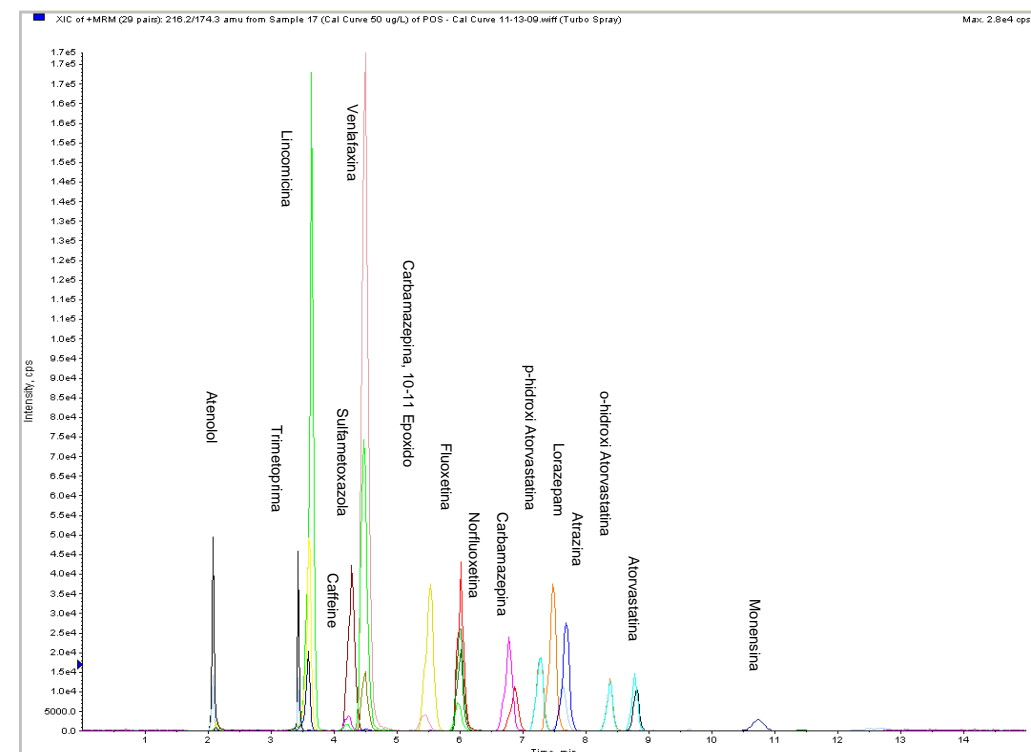


Figura 5.7.. Cromatograma de contaminantes seleccionados encontrados en el modo de ionización positiva

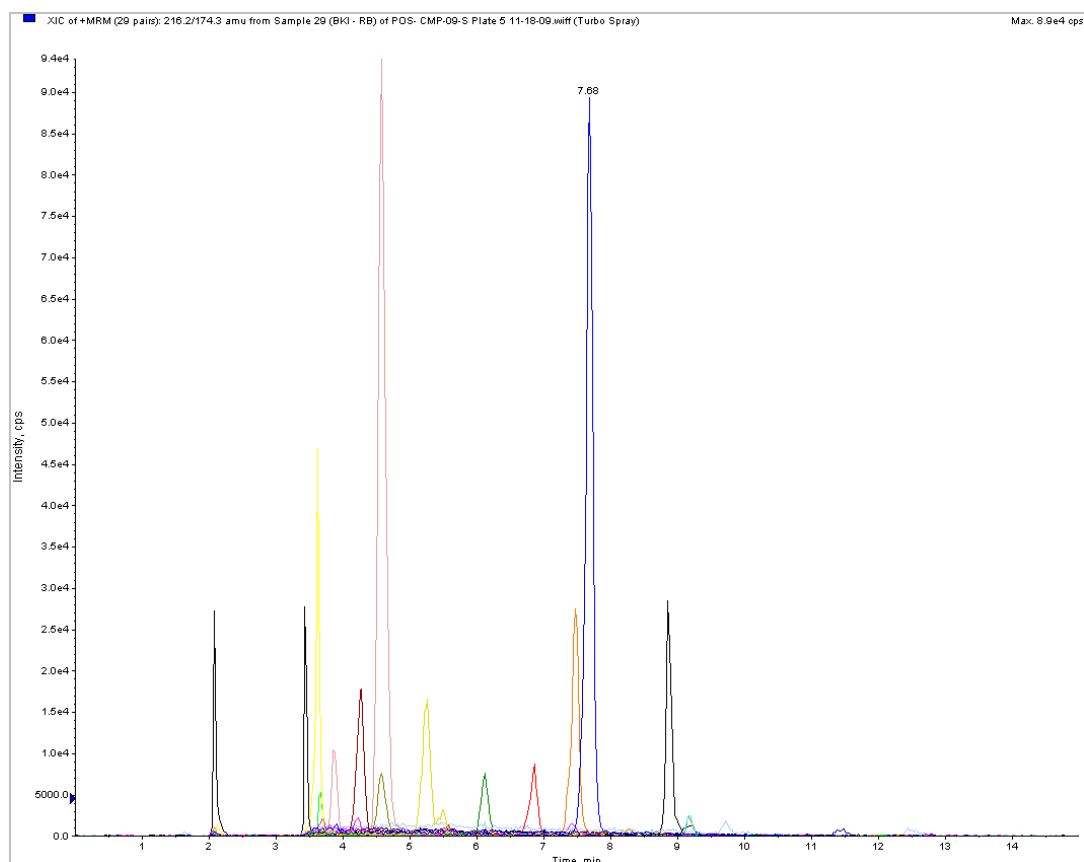


Figura 5.8. Cromatograma de contaminantes seleccionados encontrados en una muestra de agua potable tratada en el modo de ionización positiva.

Establecido cada uno de los procedimientos para de toma de muestras, extracciones y análisis de laboratorio, las muestras tomadas en la fechas señaladas en la tabla 5.9. fueron etiquetadas de la siguiente forma, siendo posteriormente enviadas y sometidas a análisis en el Laboratorio de Biología de la Universidad de Waterloo:

Tabla 5.12: Nomenclatura utilizada para la identificación de las muestras.

Muestras de agua para consumo humano	
APSB A1	Agua Potable Santa Bárbara Afluyente 1
APSB E1	Agua Potable Santa Bárbara Efluyente 1
APLA A1	Agua Potable Los Ángeles Afluyente1
APLA A2	Agua Potable Los Ángeles Afluyente2
APLA E1	Agua Potable Los Ángeles Efluyente1
APLA E2	Agua Potable Los Ángeles Efluyente2
APC A1	Agua Potable Concepción Afluyente 1
APC A2	Agua Potable Concepción Afluyente 2
APC E1	Agua Potable Concepción Efluyente 1
APC E2	Agua Potable Concepción Efluyente 2

Muestras de aguas servidas	
AS B1	Aguas Servidas Afluente Santa Bárbara 1
AS B2	Aguas Servidas Afluente Santa Bárbara 2
ASES B1	Aguas Servidas Efluente Santa Bárbara 1
ASES B2	Aguas Servidas Efluente Santa Bárbara 2
ASES B3	Aguas Servidas Efluente Santa Bárbara 3
ASAL A1	Aguas Servidas Afluente Los Ángeles 1
ASAL A2	Aguas Servidas Afluente Los Ángeles 2
ASEL A1	Aguas Servidas Efluente Los Ángeles 1
ASEL A2	Aguas Servidas Efluente Los Ángeles 2
ASEL A3	Aguas Servidas Efluente Los Ángeles 3
ASC A1	Aguas Servidas Concepción Afluente1
ASC A2	Aguas Servidas Concepción Afluente2
ASC E1	Aguas Servidas Concepción Efluente1
ASC E2	Aguas Servidas Concepción Efluente2

Respecto de los compuestos analizados, la familia a la cual corresponde cada uno de ellos es la que se presenta en la siguiente tabla:

Tabla N° 5.13: Identificación familia a la que corresponden los compuestos en estudio

Familia	Nomenclatura utilizada	Compuesto
Antidepresivos	CBZ	Carbamazepina
	e-CBZ	Carbamazepina 10,11-epóxido
	DIAZ	Diazepam
	NDZ	Nordiazepam
	FLX	Fluoxetina
	NFLX	Norfluoxetina
	SERT	Sertralina
	PARX	Paroxetina
Antibióticos	VEN	Venlafaxina
	LIN	Lincomicina
	TRIM	Trimetoprima
Betabloqueador	SULF	Sulfametoxazol
	ATEN	Atenolol
Regulador de lípidos	ATOR	Atorvastatina
	p-ATOR	p-hidroxi atorvastatina
	o-ATOR	o-hidroxi atorvastatina
Estimulante	CAFF	Cafeína
Antibiótico de uso veterinario	MON	Monensina
Herbicida	ATRZ	Atrazina

5.4. Resultados Obtenidos

Los resultados obtenidos para las muestras tomadas en las plantas de tratamiento de agua para consumo humano y en las plantas de tratamiento de aguas servidas, son los que se muestran en las Tablas N° 5.14 y 5.15, respectivamente. Los valores aquí presentados, corresponden al valor promedio de los valores reportados por el análisis. El detalle de los resultados obtenidos para cada una de las muestras enviadas a análisis se pueden observar en detalle en el Anexo 6.

Tabla 5.14.: Resultados obtenidos en Plantas de Tratamiento de Agua Potable de Santa Bárbara, Los Ángeles y Concepción

Compuesto	Santa Bárbara		Los Ángeles		Concepción	
	APSB A	APSB E	APLA A	APLA E	APC A	APC E
	Valor promedio (ngL ⁻¹)	Valor promedio (ngL ⁻¹)	Valor promedio (ngL ⁻¹)	Valor promedio (ngL ⁻¹)	Valor promedio (ngL ⁻¹)	Valor promedio (ngL ⁻¹)
CBZ	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
e-CBZ	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
DIAZ	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
NDZ	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
FLX	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
NFLX	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
SERT	14,6	18,1	17,4	31,3	14,4	24,7
PARX	N.D.	N.D.	N.D.	2,2	N.D.	22,0
VEN	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
LIN	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
TRIM	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
SULF	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
ATEN	18,2	N.D.	N.D.	N.D.	16,2	N.D.
ATOR	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
p-ATOR	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
o-ATOR	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
CAFF	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
MON	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
ATRZ	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

podría estar presente

N.D.: No Detectado (valor encontrado menor que el límite de detección del método)

APSB A : Agua Potable Santa Bárbara Afluyente

APSB E : Agua Potable Santa Bárbara Efluente

APLA A . Agua Potable Los Ángeles Afluyente

APLA E : Agua Potable Los Ángeles Efluente

APC A : Agua Potable Concepción Afluyente

APC E . Agua Potable Concepción Efluente

Tabla 5.15: Resultados obtenidos en Plantas de Tratamiento de Aguas Servidas de Santa Bárbara, Los Ángeles y Concepción

Compuesto	Santa Bárbara		Los Ángeles		Concepción	
	ASSB A	ASSB E	ASLA A	ASLA E	ASC A	ASC E
	Valor promedio (ngL ⁻¹)	Valor promedio (ngL ⁻¹)	Valor promedio (ngL ⁻¹)	Valor promedio (ngL ⁻¹)	Valor promedio (ngL ⁻¹)	Valor promedio (ngL ⁻¹)
CBZ	198,8	107,0	183,0	216,0	166,5	391,8
e-CBZ	N.D.	133,3	10,2	210,5	N.D.	N.D.
DIAZ	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
NDZ	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
FLX	115,5	27,5	58,0	25,6	77,8	26,6
NFLX	40,7	N.D.	33,0	N.D.	36,3	18,9
SERT	41,0	32,7	42,6	29,5	38,8	37,4
PARX	N.D.	N.D.	1,5	N.D.	1,8	N.D.
VEN	63,3	17,0	58,5	56,8	89,8	86,3
LIN	N.D.	N.D.	141,8	N.D.	38,6	49,0
TRIM	12,0	3,8	23,0	58,9	174,8	78,8
SULF	39,0	43,0	34,2	45,9	328,0	206,5
ATEN	2032,5	497,0	1480,0	534,3	1180,0	1262,5
ATOR	180,8	N.D.	105,0	N.D.	67,8	N.D.
p-ATOR	333,3	N.D.	231,0	34,8	161,3	70,5
o-ATOR	323,5	N.D.	230,0	49,0	152,0	135,3
CAFF	7500,0	221,2	13150,0	137,0	6150,0	1752,5
MON	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
ATRZ	19,8	170,8	13,3	10,4	N.D.	20,3

podría estar presente

N.D.: No Detectado (valor encontrado menor que el límite de detección del método)

ASSB A : Aguas Servidas Santa Bárbara Afluente

ASSB E : Aguas Servidas Santa Bárbara Efluente

ASLA A . Aguas Servidas Los Ángeles Afluente

ASLA E : Aguas Servidas Los Ángeles Efluente

ASC A : Aguas Servidas Concepción Afluente

ASC E . Aguas Servidas Concepción Efluente

5.5. Análisis y Discusión de los Resultados Obtenidos

Para realizar un análisis y discusión adecuada de los resultados obtenidos, y presentados en las Tablas 5.14. y 5.15., es necesario tener en consideración tres puntos importantes, que se relacionan directamente con los resultados obtenidos, los cuales nos permiten explicar algunos de ellos y que corresponden al trabajo de campo desarrollado, la situación de operación de las plantas de tratamiento de aguas servidas; y el estado anímico post terremoto que presentaba la población en la zona de estudio.

i. Trabajo de campo

Respecto del trabajo de campo, debe tenerse en consideración que las muestras tomadas y analizadas corresponden a una muestra puntual, tomada en el afluente y el efluente de cada una de las plantas de tratamiento de agua para consumo humano y de aguas servidas de las comunas en estudio, tomadas a fines de la primavera de 2010.

ii. Situación de operación de las plantas de tratamiento de aguas servidas

En el caso de las plantas de tratamiento de aguas servidas (PTAS), la situación que presentaban éstas plantas a la fecha de la toma de las muestras consideraba que:

- La PTAS de la comuna de Santa Bárbara presentaba problemas por presencia de alga filamentosa en el reactor biológico, lo que implica que su eficiencia de remoción se encontraba disminuida.
- La PTAS Biobío, en Hualpén, que trata las aguas servidas de gran parte de la ciudad de Concepción, producto del terremoto grado 8,8 Richter, de fecha 27 de febrero 2010, con epicentro a 105 km al NNO de la ciudad de Concepción, se encontraba operando sin el sistema de tratamiento biológico, dado que los reactores se vieron fuertemente dañados producto del sismo; por lo que el tratamiento recibido por las aguas servidas implicaba básicamente pre-tratamiento y tratamiento primario, por lo que, a esa fecha, la eficiencia de remoción de todo el sistema se encontraba bastante disminuida. Como antecedente anexo se puede señalar que las coberturas pre y post terremoto tanto en agua potable como aguas servidas, para las tres comunas en estudio, era la siguiente:

Tabla N° 5.16: Cobertura tratamiento Agua Potable y Aguas Servidas

Localidad	Cobertura Tratamiento Agua Potable (AP) y Aguas Servidas (AS)			
	2009		2010 (post terremoto)	
	Cobertura AP	Cobertura AS	Cobertura AP	Cobertura AS
Santa Bárbara	99,84%	92,58%	100,00%	92,84%
Los Angeles	99,68%	97,40%	99,72%	97,48%
Concepción - Talcahuano	99,80%	93,96%	99,83%	21,20%

Fuente: ESSBIO S.A.

iii. El estado anímico post terremoto que presentaba la población en la zona de estudio.

En este caso, éste resulta ser un tema no menor a tener en consideración al momento de analizar los resultados obtenidos. Producto del terremoto y posterior tsunami, mucha de la población de las ciudades de la región del Biobío, en particular de las comunas costeras, sufrieron de estrés post traumático y experimentaron y presentaron síntomas de este estrés, síntomas que iban desde irritación, insomnio, tensión muscular, angustia (alteraciones de orden psicológico) hasta reacciones ligadas como molestias gástricas, cardiacas o del sistema inmunológico (mayor

propensión de la población a cuadros alérgicos y resfríos). Estas situaciones implicaron que aumentara el consumo de fármacos para controlar cada una de estas dolencias, por lo que debe tenerse en consideración este punto al analizar los resultados reportados.

5.5.1. Análisis de los resultados obtenidos

Respecto de los resultados encontrados en las muestras tomadas en la entrada a las plantas de tratamiento de agua para consumo humano puede señalarse que no se detectó presencia de antibióticos, reguladores de lípidos y estimulantes en ninguna de las muestras. Sólo en el caso de antidepresivos se registró la presencia de alguno de ellos. En el caso del antidepresivo paroxetina (utilizado en el tratamiento de la depresión, y trastorno obsesivo compulsivo, de pánico y ansiedad social) el informe de laboratorio señala que dicho fármaco podría estar presente, y acota que podría no ser cuantificable, por lo que los resultados obtenidos para dicho fármaco son cuestionables y deben ser corroborados con un segundo muestreo. En el caso del antidepresivo sertralina (fármaco utilizado en el tratamiento de depresión mayor con y sin antecedentes de manía). y del betabloqueador atenolol (utilizado en el tratamiento de la presión alta, arritmias cardíacas y anginas) también es necesario señalar que debe realizarse un nuevo muestreo para contrastar y analizar adecuadamente los resultados obtenidos.

En el caso de las muestras de agua para consumo humano de la ciudades de Santa Bárbara y Los Ángeles se tiene que, tanto para el afluente como para el efluente de las plantas de tratamiento, se reporta la presencia de sertralina, en concentraciones muy similares en todas ellas; y no muy diferentes de los resultados obtenidos para las muestras de afluentes y efluente de las plantas de tratamiento de aguas servidas de las tres comunas. Estos resultados requieren ser confirmados con un segundo muestreo, dado que para las muestras de agua para consumo humano de la comuna de Santa Bárbara, donde las aguas se obtienen de un pozo de 12 m de profundidad, y en el caso de la ciudad de Los Ángeles desde un pozo que presenta una profundidad de 120 m, sin indicios de descargas de aguas servidas que pudiesen estar contaminando el acuífero, resulta difícil y complejo poder explicar este resultado. Similar situación se presenta para el atenolol, el cual fue reportado sólo en el afluente de las plantas de agua para consumo humano de Santa Bárbara y Concepción, por lo que sacar alguna conclusión respecto de estos resultados es muy apresurado.

En lo que se refiere a la presencia de fármacos en las muestras de agua para consumo humano en la ciudad de Concepción, se tiene que los resultados obtenidos muestran que éstos presentan la misma tendencia que las muestras de las localidades de Santa Bárbara y Los Ángeles. Sin embargo, aquí hay un punto que debe tenerse en consideración, y es que en el caso de la ciudad de Concepción las aguas se captan directamente desde el río Biobío, de forma superficial. Considerando que a lo largo de su recorrido el río Biobío va recibiendo la descarga de los residuos líquidos provenientes de la actividad humana e industrial que se desarrolla en su cuenca, es decir, las aguas servidas tratadas de ciudades tales como Nacimiento, Los Ángeles, Laja, Santa Juana, entre otras, resulta interesante analizar el hecho que no se encontró presencia de fármacos en el punto de captación de la ciudad de Concepción. La explicación para esto podría estar dada por las características del río. Como ya se mencionó, desde la zona de Nacimiento hasta la desembocadura del río, éste presenta una morfología del tipo potamal, con flujos laminares de

baja velocidad, que recorren fondos arenosos y fangosos, en muchos sectores de baja profundidad, lo cual puede constituirse en un sistema de tratamiento natural, para la degradación de ciertas sustancias. Las bajas velocidades y la baja profundidad del río, en algunos puntos, favorecen el efecto degradativo de la luz solar (rayos UV), lo que sumado a que en algunos sectores el río recorre fondos arenosos y fangosos, con presencia de materia orgánica natural, conforme lo señalan algunos investigadores, produce que se genere una degradación más rápida de algunos fármacos, ello dado que se producen especies reactivas fotoquímicamente.

En lo que respecta a las aguas servidas, las muestras de agua tomadas, definidas como afluente y efluente a la respectiva planta de tratamiento, consideran el afluente como las aguas servidas crudas que llegan al sistema de tratamiento, a través del sistema de alcantarillado, y el efluente corresponde al efluente a descargar en el medio receptor, luego de recibir tratamiento en la planta. Gráficamente se puede apreciar que respecto de los fármacos de la familia de los antidepresivos, la carbamazepina y la fluoxetina son los fármacos que presentan una mayor presencia en todas las muestras de aguas servidas analizadas, como puede observarse en la siguiente figura (que considera los valores promedios obtenidos para cada muestra)

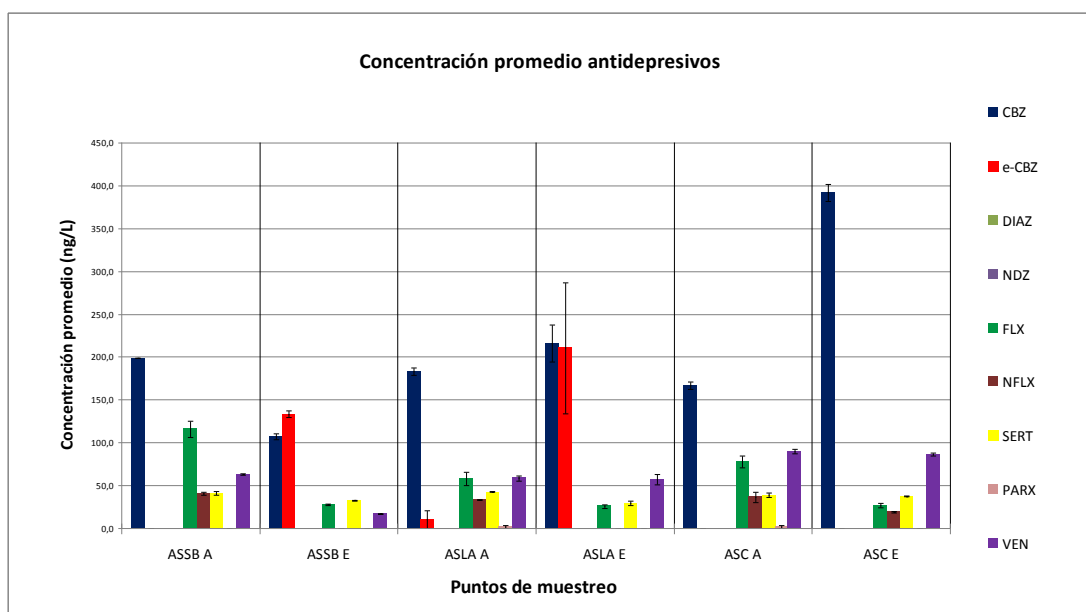


Figura 5.9.: Concentraciones promedio de antidepresivos presentes en las aguas servidas a la entrada y salida de las plantas de tratamiento respectivas.

En lo que respecta a la presencia de antibióticos (lincomicina, trimetoprima y sulfametoxazola), betabloqueador (atenolol) y reguladores de lípidos (atorvastatina y sus metabolitos), las Figuras 5.10 y 5.11 muestran gráficamente la presencia de éstos en las aguas servidas, tanto crudas como tratadas.

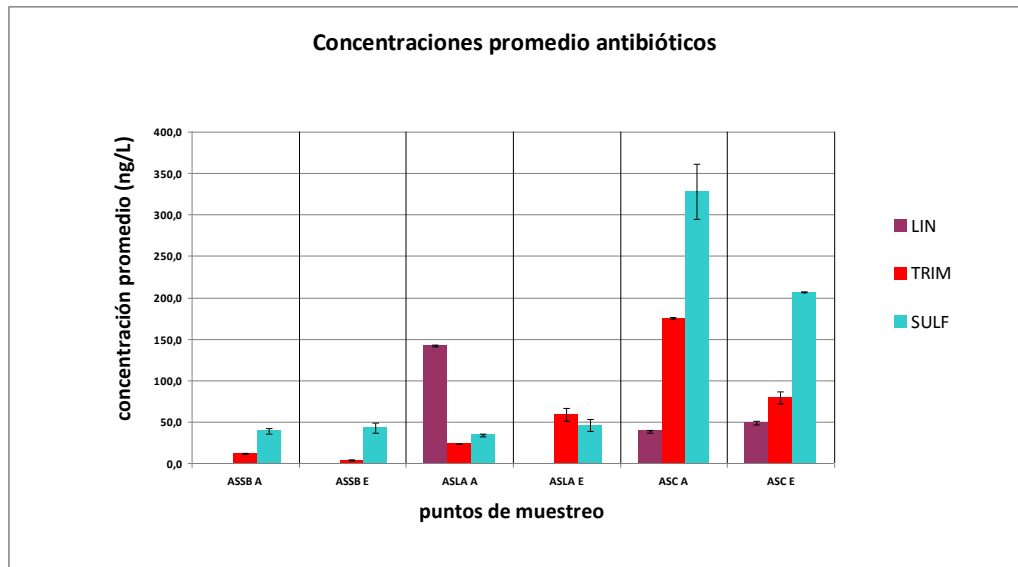


Figura 5.10: Concentraciones promedio de antibióticos presentes en las aguas servidas a la entrada y salida de las plantas de tratamiento respectivas.

En el caso de los antibióticos se puede observar que en las aguas servidas crudas de la localidad de Santa Bárbara no se detectó la presencia de Lincomicina, mientras que para las localidades de Los Ángeles y Concepción fue posible detectar la presencia de los tres antibióticos en estudio. Ahora bien, si estos resultados se analizan desde el punto de vista de cuál es el antibiótico que presenta las mayores concentraciones se tiene que esto corresponde a la sulfametoxazola, seguida de la trimetoprima, resultados que coinciden con muchos de los resultados reportados por investigadores internacionales.

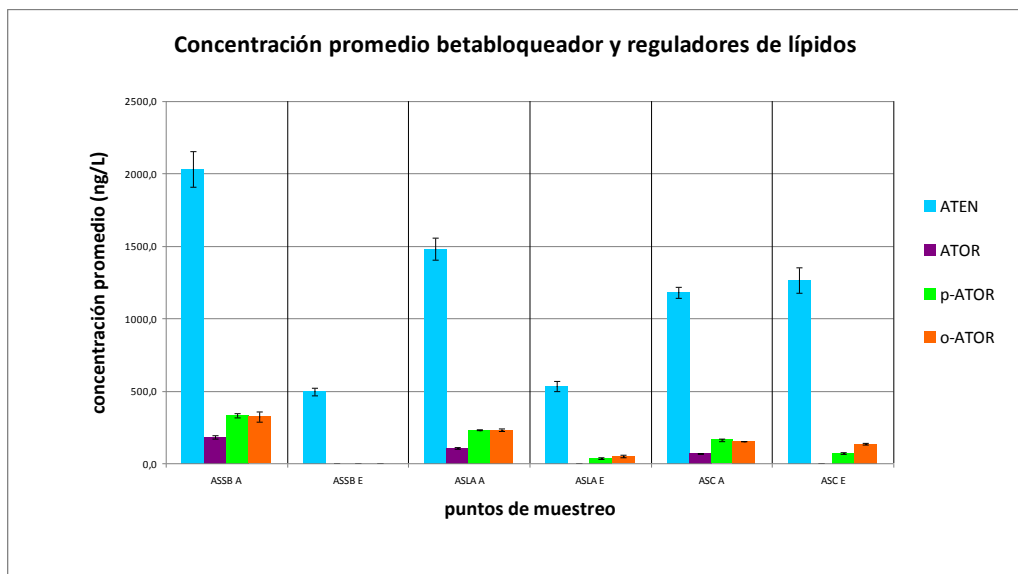


Figura 5.11.: Concentraciones promedio de atenolol y atorvastatina, y sus metabolitos, presentes en las aguas servidas a la entrada y salida de las plantas de tratamiento respectivas.

En lo que respecta al betabloqueador (atenolol) y el regulador de lípido y sus metabolitos (atorvastatina), los resultados encontrados muestran que ellos se encuentran presentes en todas las muestras de agua correspondientes a las aguas servidas crudas, a la entrada de cada una de las plantas de tratamiento; siendo en su mayoría removidos por el sistema de tratamiento.

Otro punto interesante analizar, en base a los resultados obtenidos, es aquel que se refiere a la capacidad que presenta cada una de las plantas de tratamiento para remover los fármacos presentes en las aguas servidas. La determinación de la eficiencia de remoción está dada por:

$$\eta = \frac{C_0 - C_1}{C_0} * 100$$

donde:

η = porcentaje de remoción

C_0 = concentración a la entrada del sistema de tratamiento

C_1 = concentración a la salida del sistema de tratamiento

La siguiente tabla muestra los resultados obtenidos respecto de la capacidad de remoción calculados para algunos de los distintos fármacos en estudio, en cada una de las plantas de tratamiento.

Tabla 5.17.: Porcentajes de remoción de fármacos en las distintas plantas de tratamiento de aguas servidas

Familia	Compuesto	Localidad		
		Santa Bárbara	Los Ángeles	Concepción
		% de Remoción	% de Remoción	% de Remoción
Antidepresivos	FLX	76,2	55,8	65,8
	NFLX	100,0	100,0	48,0
	VEN	73,2	3,0	3,9
Regulador de lípidos	ATOR	100,0	100,0	100,0
Estimulante	CAFF	97,1	99,0	71,5

Sin embargo, también se observan resultados en que las concentraciones de los fármacos aumentan a la salida del sistema de tratamiento, por lo que en ese caso se tiene que si se calculan los porcentajes de remoción, estos resultan ser negativos. Tal como se señaló a lo largo del desarrollo de este trabajo, algunos fármacos son escasamente removidos en sistemas de tratamiento que consideran lodos activados como tratamiento secundario, lo que sumado, en este caso, al hecho que las plantas de tratamiento en estudio no se encontraban operando de manera óptima, no es extraño que algunos resultados muestren que la concentración de algunos compuestos aumenten a la salida del sistema de tratamiento, respecto de la concentración encontrada al ingreso del sistema. La siguiente tabla muestra los fármacos respecto de los cuales los resultados obtenidos, referidos al porcentaje de remoción de los mismos, son negativo.

Tabla N° 5.18: Porcentajes de remoción negativos para algunos fármacos, en las distintas plantas de tratamiento de aguas servidas

Familia	Compuesto	Localidad		
		Santa Bárbara % de Remoción	Los Ángeles % de Remoción	Concepción % de Remoción
Antidepresivos	CBZ	46,2	-18,0	-135,3
	e-CBZ	--	-1958,7	--
Antibióticos	SULF	-10,4	-34,5	37,0

Como puede observarse en las tablas anteriores, de los resultados obtenidos es posible señalar que los sistemas de tratamiento existentes en las zonas de estudio, aun cuando no se encontraban en su capacidad óptima de operación, presentaron un nivel de remoción de fármacos bastante significativo. Las siguientes gráficas permiten apreciar con mayor claridad este punto.

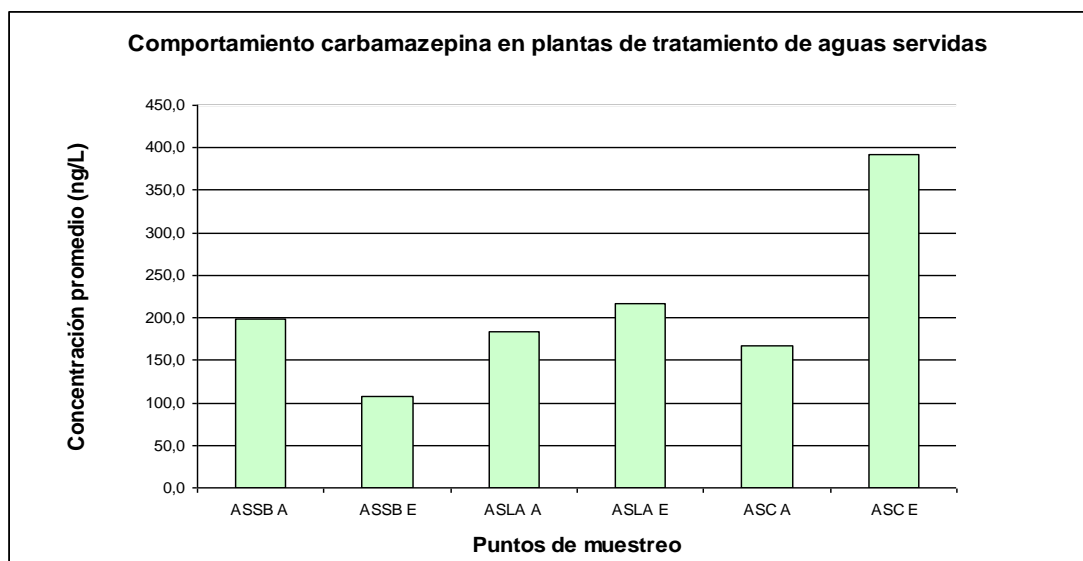


Figura 5.12.: comportamiento carbamazepina en las plantas de tratamiento de aguas servidas de las localidades en estudio

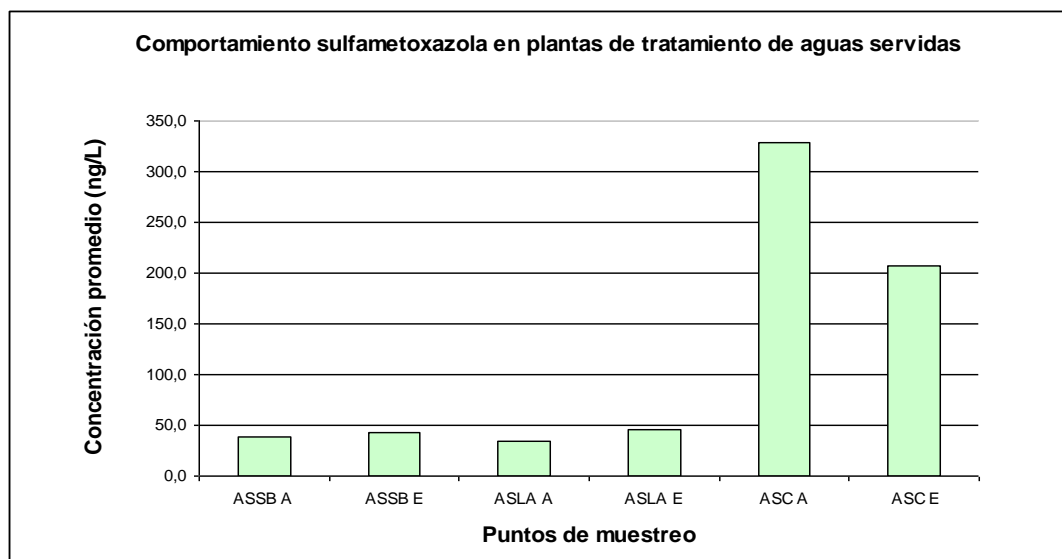


Figura 5.13.: comportamiento sulfametoxazola en las plantas de tratamiento de aguas servidas de las localidades en estudio

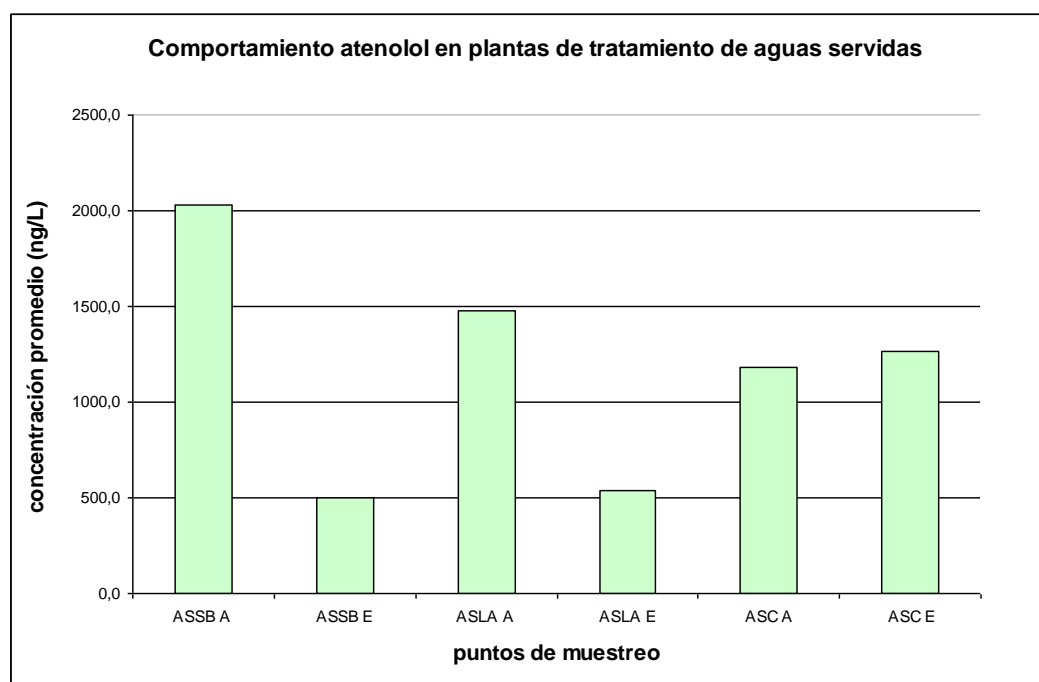


Figura 5.14: comportamiento atenolol en las plantas de tratamiento de aguas servidas de las localidades en estudio

Conforme lo señalado por distintos investigadores a nivel internacional, si realizamos una comparación con los resultados obtenidos en este trabajo experimental, los porcentajes de remoción se encuentran en los rangos señalados en literatura. Por ejemplo, estudios desarrollados en España y otros países Europeos muestran que la carbamazepina puede ser degradada a tasas de remoción bastante bajas (no superiores al 7%), o bien darse el caso en que no se observa remoción si los tiempos de residencia de los lodos, en el sistema de tratamiento, se encuentran

entre los 1 y 15 días. En el caso de este trabajo sólo en la planta de tratamiento de aguas servidas de Santa Bárbara se observa un porcentaje de remoción de dicho fármaco de 46,2%, mientras que en el caso de las plantas de tratamiento de Los Ángeles y Concepción no se observa disminución en las concentraciones del fármaco, más bien estas aumentarían. La misma situación se presenta con otros fármacos que muestran comportamiento disímiles en las diferentes plantas, mientras que en unas se logra remover la sustancia en otras aparece una concentración mayor en la descarga. Sin embargo, es necesario recordar también, al hacer este análisis, que los sistemas de tratamiento de aguas servidas no se encontraban en su estado de operación óptimos.

En el mismo punto, los resultados obtenidos muestran que para fármacos como la fluoxetina, las tres plantas de tratamiento de aguas servidas permiten obtener porcentajes de remoción que van desde un 48 – 100 %. Finalmente puede señalarse que para la mayoría de los fármacos analizados, las plantas de tratamiento de las tres localidades logran remover dichas sustancias en porcentajes por sobre el 50%.

5.5.2. Análisis comparativo

Los resultados obtenidos resultan interesantes de ser comparados con información reportada en literatura internacional, ya sea en aguas subterráneas para consumo humano, en cuerpos de agua fluviales o bien en las aguas servidas crudas y en las tratadas.

Al hacer este análisis comparativo debe tenerse en consideración que respecto de las aguas para consumo humano, que son tratadas en las plantas de tratamiento de las comunas de Santa Bárbara y Los Ángeles, éstas provienen de pozos, los que en el caso de Santa Bárbara implican una profundidad de 14 metros, y en el caso de la comuna de Los Ángeles la profundidad del pozo donde se realizó el muestreo es de aproximadamente de 120 metros. En lo que se refiere al abastecimiento de agua para consumo humano de la ciudad de Concepción, ésta se obtiene de forma superficial desde el río Biobío, a la altura del puente La Mochita.

Para el caso de las aguas servidas, deben considerarse los tres puntos anteriormente señalados, y que implican directamente un impacto sobre los resultados obtenidos

5.5.2.1. Antidepresivos

En lo que respecta a los antidepresivos, en particular los más estudiados a nivel internacional, los resultados obtenidos muestran que tanto los afluentes a las plantas de tratamiento de agua para consumo humano como en las aguas servidas crudas que ingresan a la planta de tratamiento, las concentraciones detectadas son menores que las reportadas en la literatura. Sólo en el caso de la fluoxetina los resultados reportados en las aguas servidas crudas, para este estudio, superaron los reportados en literatura internacional.

i. Agua para consumo humano

- Carbamazepina (CBZ)

Tabla 5.19.: Tabla comparativa resultados encontrados con datos reportados en literatura, para afluentes y efluentes de planta de tratamiento de agua para consumo humano, respecto del compuesto carbamazepina

Muestra	Resultado encontrado (μgL^{-1})	Resultado encontrado Experiencia Internacional (μgL^{-1})	
Afluente			
APSB	0,0		
APLA	0,0		
APC	0,0	1	Río Elba, Alemania (Ternes, T.A.1998; Heberer ,T.2002)
		0,06	En ríos de Estados Unidos (Thaker. 2005)
Efluente			
APSB	0,0	0,018	Máximo a la salida del sistema de tratamiento en Plantas de tratamiento en Estados Unidos de Norte América (Snyder, Shane A. Trenholm, Rebeca A. 2008)
APLA	0,0	0,024	Canadá (Jones, O.A. et al. 2005)
APC	0,0	0,258	Estados Unidos (Jones, O.A. et al. 2005)

- Diazepam (DIAZ)

Tabla 5.20.: Tabla comparativa resultados encontrados con datos reportados en literatura, para afluentes y efluentes de planta de tratamiento de agua para consumo humano, respecto del compuesto diazepam

Muestra	Resultado encontrado (μgL^{-1})	Resultado encontrado Experiencia Internacional (μgL^{-1})	
Afluente			
APSB	0,0	10-40	En aguas subterráneas aledañas a un sitio Superfund de Atlantic City, New Jersey de Estados Unidos de Norteamérica (Genicola, F.A. 1999)
APLA	0,0		
APC	0,0		
Efluente			
APSB	0,0	0,00033	Máximo a la salida del sistema de tratamiento en Plantas de tratamiento de agua para consumo humano en Estados Unidos (Snyder, Shane A. Trenholm Rebeca A. 2008)
APLA	0,0	0,010	Reino Unido (Jones, O.A. et al. 2005)
APC	0,0	0,0235	Italia (Jones O.A. et al. 2005)

- Fluoxetina (FLX)

Tabla 5.21.: Tabla comparativa resultados encontrados con datos reportados en literatura, para afluentes y efluentes de planta de tratamiento de agua para consumo humano, respecto del compuesto fluoxetina

Muestra	Resultado encontrado (μgL^{-1})	Resultado encontrado Experiencia Internacional (μgL^{-1})	
Afluente			
APSB	0,0	0,018	Aguas subterráneas en Estados Unidos (Barnes, K. K. et al. 2008)
APLA	0,0		
APC	0,0	0,012	En Estados Unidos, en aguas superficiales de un total de 30 estados (Kolpin, D.W. et al. 2002)
Efluente			
APSB	0,0	0,82	Máximo a la salida del sistema de tratamiento en Plantas de tratamiento de agua para consumo humano en Estados Unidos de Norte América (Snyder, Shane A. Trenholm, Rebeca A.; 2008)
APLA	0,0		
APC	0,0		

- Aguas Servidas

- Carbamazepina (CBZ)

Tabla 5.22.: Tabla comparativa resultados encontrados con datos reportados en literatura, para afluentes y efluentes de planta de tratamiento de aguas servidas, respecto del compuesto carbamazepina

Muestra	Resultado encontrado (μgL^{-1})	Resultado encontrado Experiencia Internacional (μgL^{-1})	
Afluente			
AS B	0,1988	6,3	En aguas residuales distintos investigadores (Herberer et al. 2002; Andreozzi et al. 2003; Metcalfe et al. 2003b; Wiegel et al. 2004)
ASLA	0,1830	0,1-1,68	Presencia de fármacos en aguas servidas (Klavarioti M., et al., 2009)
ASC A	0,1665	0,42	Afluente Planta de Tratamiento de Aguas Servidas en Cataluña, España (Cortacans, J. A. et al.)
Efluente			
ASES B	0,107	0,41	Efluente Planta de Tratamiento de Aguas Servidas, Cataluña, España (Cortacans, J. A. et al.)
ASELA	0,216	2,3	Efluentes Plantas de Tratamiento de Aguas Servidas de Canadá (Metcalfe et al. 2003b)
ASCE	0,3918	0,30 - 2,1 (6,3 ^{máx})	7% Eficiencia de remoción de fármacos en Sistema de tratamiento Secundario de lodos activados. (Petrović, M. et al. 2003)

- Diazepam (DIAZ)

Tabla 5.23.: Tabla comparativa resultados encontrados con datos reportados en literatura, para afluentes y efluentes de planta de tratamiento de aguas servidas, respecto del compuesto diazepam

Muestra	Resultado encontrado (μgL^{-1})	Resultado encontrado Experiencia Internacional (μgL^{-1})	
Afluente			
AS B	0,0	0,04	En plantas de tratamiento de aguas servidas de Alemania. (Ternes, T.A. 1998)
ASAL A	0,0		
ASC A	0,0	0,66	van der Ven, K. et al. 2004
Efluente			
ASES B	0,0		
ASEL A	0,0		
ASC E	0,0		

- Fluoxetina (FLX)

Tabla 5.24.: Tabla comparativa resultados encontrados con datos reportados en literatura, para afluentes y efluentes de planta de tratamiento de aguas servidas, respecto del compuesto fluoxetina

Muestra	Resultado encontrado (μgL^{-1})	Resultado encontrado Experiencia Internacional (μgL^{-1})	
Afluente			
AS B	0,1155	0,012	En desagües de Estados Unidos de Norteamérica (Kolpin et al. 2002)
ASAL A	0,0580		
ASC A	0,0778		
Efluente			
ASES B	0,0275	0,099	En efluentes de plantas de tratamiento de aguas servidas en Canadá (Metcalf et al. 2003a)
ASEL A	0,0256		
ASC E	0,0266		

5.5.2.2. Antibióticos

En lo que respecta a los antibióticos los resultados reportados para las aguas destinadas a consumo humano son muy favorables para las zonas en estudio, ya que respecto de los antibióticos las muestras tomadas no reportaron presencia de fármacos, a diferencia de los reportes realizados para fuentes de Estados Unidos y Alemania.

En lo que respecta a las muestras de aguas servidas crudas y tratadas se puede observar más claramente un comportamiento similar de las aguas, es decir, los valores reportados por el estudio desarrollado en la región del Biobío se encuentran dentro y muy cercanos a los valores reportados

a nivel internacional, considerando que se trata de fármacos de uso controlado pero masivo, dentro de la población mundial (trimetoprima y sulfametoxazola)

i. Agua para consumo humano

- Trimetoprima (TRIM)

Tabla 5.25.: Tabla comparativa resultados encontrados con datos reportados en literatura, para afluentes y efluentes de planta de tratamiento de agua para consumo humano, respecto del compuesto trimetoprima

Muestra	Resultado encontrado (μgL^{-1})	Resultado encontrado Experiencia Internacional (μgL^{-1})	
Afluente			
APSB	0,0	0,014	Aguas subterráneas en Estados Unidos (Barnes, K. K. et al. 2008)
APLA	0,0		
APC	0,0	0,013-0,150	En Estados Unidos, en aguas superficiales de un total de 30 estados (Kolpin, D.W. et al. 2002)
		0,003 – 0,012	En aguas superficiales, de Renania del Norte-Westfalia, Noroeste de Alemania (Christian, T. et al. 2003)
Efluente			
APSB	0,0		
APLA	0,0		
APC	0,0		

- Sulfametoxazola (SULF)

Tabla 5.26.: Tabla comparativa resultados encontrados con datos reportados en literatura, para afluentes y efluentes de planta de tratamiento de agua para consumo humano, respecto del compuesto sulfametoxazola

Muestra	Resultado encontrado (μgL^{-1})	Resultado encontrado Experiencia Internacional (μgL^{-1})	
Afluente			
APSB	0,0	0,023	Aguas subterráneas en Estados Unidos (Barnes, K. K. et al. 2008)
APLA	0,0		
APC	0,0	0,066 - 0,150	En Estados Unidos, en aguas superficiales de un total de 30 estados (Kolpin, D.W. et al. 2002)
		0,030	En Alemania se observaron niveles de esta sustancia cercanos a 0,030 $\mu\text{g L}^{-1}$ en sistemas acuáticos (Hirsh, R. et al. 1999)
		0,004 - 0,052	En aguas superficiales, de Renania del Norte-Westfalia, Noroeste de Alemania (Christian, T. et al.2003)

Muestra	Resultado encontrado (μgL^{-1})	Resultado encontrado Experiencia Internacional (μgL^{-1})	
Efluente			
APSB	0,0	0,003	Máximo a la salida del sistema de tratamiento en Plantas de tratamiento de agua para consumo humano en Estados Unidos de Norte América (Snyder, Shane A. Trenholm Rebeca A.; 2008)
APLA	0,0		
APC	0,0		

ii. Aguas servidas

- Trimetoprima (TRIM)

Tabla 5.27.: Tabla comparativa resultados encontrados con datos reportados en literatura, para afluentes y efluentes de planta de tratamiento de aguas servidas, respecto del compuesto trimetoprima

Muestra	Resultado encontrado (μgL^{-1})	Resultado encontrado Experiencia Internacional (μgL^{-1})	
Afluente			
AS B	0,012	0,11-0,37	Presencia de fármacos en aguas servidas (Klavarioti, M. et al. 2009)
ASAL A	0,023		
ASC A	0,1748	1,172	Afluente Planta de Tratamiento de Aguas Servidas en Cataluña, España (Cortacans, J. A. et al.)
Efluente			
ASES B	0,0038	0,29	Efluente Planta de Tratamiento de Aguas Servidas en Cataluña, España (Cortacans, J. A. et al.)
ASEL A	0,0589		
ASC E	0,0788		

- Sulfametoxazola (SULF)

Tabla 5.28.: Tabla comparativa resultados encontrados con datos reportados en literatura, para afluentes y efluentes de planta de tratamiento de aguas servidas, respecto del compuesto sulfametoxazola.

Muestra	Resultado encontrado (μgL^{-1})	Resultado encontrado Experiencia Internacional (μgL^{-1})	
Afluente			
AS B	0,0390	0,02-0,58	Presencia de fármacos en aguas servidas (Klavarioti M., et al., 2009)
ASAL A	0,0342		
ASC A	0,328	0,59	Afluente Planta de Tratamiento de Aguas Servidas en Cataluña, España (Cortacans J. A. et al.)

Muestra	Resultado encontrado (μgL^{-1})	Resultado encontrado Experiencia Internacional (μgL^{-1})	
Efluente			
ASES B1	0,043	0,39	Efluente Planta de Tratamiento de Aguas Servidas en Cataluña, España (Cortacans J. A. et al.)
ASELA3	0,0459		
ASC E1	0,2065		

5.5.2.3. *Betabloqueador*

En lo que respecta al atenolol, un betabloqueador, los resultados obtenidos en el estudio muestran valores superiores a los reportados a nivel internacional, tanto para las aguas servidas crudas como para las de salida de la planta de tratamiento de éstas.

En lo que respecta a las aguas para consumo humano también se encontró la presencia de este fármaco, sin embargo ello sólo en el agua de entrada a la planta de tratamiento de agua para consumo humano, dado que en el efluente de la planta no se reportó la presencia del fármaco. Sin embargo en este caso este resultado debe ser analizado y considerado con cautela, ya que la muestra de agua corresponde a un pozo de 14 m de profundidad, en un sector donde no existen pozos de infiltración, por lo que con una sola muestra no es conveniente sacar alguna conclusión.

- i. Agua para consumo humano
 - Atenolol

Tabla 5.29.: Tabla comparativa resultados encontrados con datos reportados en literatura, para afluentes y efluentes de planta de tratamiento de agua para consumo humano, respecto del compuesto atenolol.

Muestra	Resultado encontrado (μgL^{-1})	Resultado encontrado Experiencia Internacional (μgL^{-1})	
Afluente			
APSB	0,0182		
APLA	0,0		
APC	0,0162		
Efluente			
APSB	0,0	0,018	Máximo a la salida del sistema de tratamiento en Plantas de tratamiento de agua para consumo humano en Estados Unidos de Norte América (Snyder, Shane A. Trenholm, Rebeca A.; 2008)
APLA	0,0		
APC	0,0		

ii. Aguas servidas

- Atenolol

Tabla 5.30.: Tabla comparativa resultados encontrados con datos reportados en literatura, para afluentes y efluentes de planta de tratamiento de aguas servidas, respecto del compuesto atenolol.

Muestra	Resultado encontrado (μgL^{-1})	Resultado encontrado Experiencia Internacional (μgL^{-1})	
Afluente			
AS B1	2,0325	0,40	Afluente Planta de Tratamiento de Aguas Servidas en Cataluña, España (Cortacans, J. A. et al.)
ASAL A2	1,48		
ASC A1	1,18	0,01 – 0,73	Presencia de fármacos en aguas servidas (Klavarioti M., et al., 2009)
Efluente			
ASES B1	0,4970	0,395	Efluente Planta de Tratamiento de Aguas Servidas en Cataluña, España (Cortacans J. A. et al.)
ASEL A3	0,5343		
ASC E1	1,2625		

Finalmente, en resumen, puede señalarse que los resultados obtenidos en este trabajo de investigación, teniendo en consideración todas las limitantes que éste presenta, y las condiciones de la población y zona de estudio, se encuentran dentro de los límites y rangos reportados por distintos investigadores a nivel internacional. Sin embargo no debe olvidarse que se trata de resultados obtenidos con un muestreo puntual, por lo que simplemente se trata de una primera aproximación, un diagnóstico de la situación que presenta la presencia de fármacos en las aguas para consumo humano y las aguas servidas de tres ciudades localizadas en la cuenca del río Biobío.

CAPITULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. Conclusiones

El estudio específico desarrollado en este trabajo de tesis, respecto de la presencia de fármacos en las aguas de entrada y salida de las plantas de tratamiento de agua para consumo humano y en las plantas de tratamiento de aguas servidas de las comunas de Santa Bárbara, Los Ángeles y Concepción, ubicadas en la Región del Biobío, muestra resultados interesantes, no obstante que el estudio debe ser considerado como un primer diagnóstico de la situación que podría esperarse presenta en Chile el tema de la presencia de fármacos en el medio ambiente acuático, en este caso particular en fuentes de agua para consumo humano y en los procesos de tratamiento de aguas servidas.

Los fármacos analizados corresponden a antidepresivos, antibióticos (de uso humano y veterinario), betabloqueadores, reguladores de lípidos, estimulantes y un herbicida. Los resultados encontrados resultaron ser positivos para 16 fármacos, en las muestras referidas a las aguas servidas; mientras que para el caso de las aguas destinadas a consumo humano los resultados fueron positivos sólo para dos fármacos.

La mayor presencia observada de fármacos se encuentra en las aguas servidas de las tres localidades en estudio, en particular para tres compuestos: cafeína (estimulante) que mostró concentraciones en las aguas servidas crudas que van desde 6.150 ngL^{-1} a 13.150 ngL^{-1} ; el atenolol (betabloqueador), con concentraciones entre 1.180 ngL^{-1} y $2.032,5 \text{ ngL}^{-1}$; y la carbamazepina (antidepresivo), con concentraciones que van desde $166,5 \text{ ngL}^{-1}$ a $198,8 \text{ ngL}^{-1}$.

El regulador de lípidos atorvastatina y sus metabolitos orto y para atorvastatina, mostró las mayores concentraciones para el para-atorvastatina, con valores máximos de $333,3 \text{ ng L}^{-1}$, seguida del orto-atorvastatina con concentraciones máximas de $323,5 \text{ ng L}^{-1}$.

Respecto de la capacidad de los sistemas de tratamiento utilizados para el tratamiento de las aguas servidas, que en el caso de las tres comunas estudiadas corresponde a un sistema de tratamiento secundario biológico, los resultados obtenidos muestran que éstos son capaces de remover, en distintos porcentajes, la mayoría de los fármacos estudiados. Sin embargo, también se encontraron resultados que muestran que para fármacos como la carbamazepina o la sulfametoxazola, los sistemas de tratamiento no presentan capacidad de remoción; resultados que al ser analizados deben tener en consideración el nivel de operación de las plantas de tratamiento a la fecha de la toma de las muestras, lo que claramente incide en los resultados obtenidos.

Dados estos resultados puede señalarse que la presencia de fármacos en las aguas de nuestro país en un tema, que al igual que en el resto del mundo, debe ser abordado. Los resultados son claros al mostrar que la mayor presencia de estos compuestos se observa en las aguas servidas crudas,

mientras que en las aguas destinadas al consumo humano, en el caso particular de las localidades en estudio, no se observó presencia de las mismas.

Cabe hacer presente, sin embargo, que el análisis de los resultados obtenidos y las conclusiones a las cuales hemos llegado con el desarrollo de este estudio, deben ser consideradas como un primer estudio, un diagnóstico respecto de lo que se puede esperar respecto de la presencia de estos compuestos en nuestras aguas. No puede obviarse en este análisis que los resultados obtenidos se basan en una campaña de muestreo puntual, para cada una de las plantas estudiadas, es decir, se tomó una muestra en el afluente y efluente, tanto de las plantas de tratamiento de agua para consumo humano y de aguas servidas de las tres comunas estudiadas: Santa Bárbara, Los Ángeles y Concepción.

Otro punto que debe ser considerado, al momento de analizar los resultados obtenidos, respecto de los porcentajes de remoción que presentan las plantas de tratamiento de aguas servidas, está directamente relacionado con el hecho que en el caso particular de la planta de tratamiento de aguas servidas de Concepción, al momento de la toma de las muestras, estaba operando sin el sistema biológico, ello dado que producto del terremoto del 27 de febrero de 2010 los reactores biológicos se vieron fuertemente afectados estando, a dicha fecha, en proceso de reconstrucción; y en el caso de la planta de tratamiento de aguas servidas de la comuna de Santa Bárbara, ésta al momento de la toma de las muestras presentaba problemas por presencia del alga filamentosa.

También debe tenerse en consideración al momento de analizar los resultados obtenidos, que producto del terremoto de febrero de 2010 y posterior tsunami, cuyo epicentro se localizó en la región de Biobío, la población de esta región, y en particular la de la ciudad de Concepción, se vio expuesta a un estrés post-traumático bastante severo, que elevó considerablemente las atenciones psiquiátricas y psicológicas, aumentando con ello el consumo de fármacos del tipo antidepresivos. Esta situación de estrés también se vio reflejada en el aumento de otras enfermedades asociadas al sistema inmunológico, por lo que también el consumo de fármacos del tipo antibióticos se vio aumentada. Por ello, el análisis de la presencia de estas sustancias en las aguas servidas no debe perder de vista esta situación.

Finalmente cabe señalar respecto de los resultados obtenidos, en general, que las fuentes de agua potable estudiadas en la región del Biobío, ante el muestreo puntual realizado, no evidenciaron la presencia de fármacos en ellas. En este punto es importante destacar el hecho que las fuentes de agua potable analizadas en las ciudades de Santa Bárbara y Los Ángeles se tratan de aguas subterráneas, las que en el caso de la ciudad de Santa Bárbara implican un pozo de 16 metros de profundidad, sin presencia de sistemas de infiltración de aguas servidas cercanos, que pudiesen afectar su calidad, y que en el caso de la ciudad de Los Ángeles la muestra fue obtenida en un pozo de 120 m de profundidad, no expuesto a descargas o infiltración de aguas servidas.

6.2. Recomendaciones

Dadas las condiciones en que se trabajó, se recomienda realizar un estudio más acabado respecto de la presencia de fármacos en las aguas que ingresan y salen de las plantas de tratamiento de agua, tanto servidas como de agua potable, que considere un Programa de Monitoreo al menos estacional, que permita observar de mejor forma el comportamiento de los distintos sistemas (de tratamiento, de los cuerpos receptores) ante la presencia de fármacos.

Estos antecedentes permitirán, a futuro, el establecimiento de una regulación ambiental que incluya este tipo de compuestos.

GLOSARIO

CE50/CI50 : concentración efectiva o de inhibición media. Concentración del material en agua, suelo o sedimento que se estima afecta al 50% de los organismos de ensayo. La CE50 y sus límites de confianza (95%) son usualmente derivados de análisis estadístico.

CL50: concentración letal media, concentración del material en agua, suelo o sedimento que se estima letal para el 50% de los organismos de ensayo. La CL50 y sus límites de confianza (95%) son usualmente derivados de análisis estadístico.

LOEC: concentración más baja a la cual se observa efecto (Lowest Observed Effect Concentration, LOEC, por sus siglas en inglés)

NOEC: concentración a la cual no se observa efecto (No Observed Effect Concentration, NOEC, por sus siglas en inglés)

TOEC: concentración umbral a la cual se observa efecto. Media geométrica del NOEC y LOEC (Threshold Observable Effect Concentration, TOEC, por sus siglas en inglés)

Fuente: Castillo Gabriela et al., 2004,

BIBLIOGRAFÍA

- Aherne, G.W., Bringgs, R. 1989. The relevance of the presence of certain synthetic steroids in the aquatic environment. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 41:735-736.
- Andreozi, R., Raffaele M., Nicklas P., 2003b. Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. *Chemosphere*. 50(10):1319–1330.
- Armijo, J.A. 1997. Farmacocinética. Absorción, distribución y eliminación de los fármacos. En: Flórez, J. Armijo, J.A. Mediavilla A. Eds. *Farmacología humana*. 3ª Ed. Barcelona: Masson,47-72
- Arslan-Alaton, I. Dogruel, S. 2004. Pre-treatment of penicillin formulation effluent by advanced oxidation processes., *J Hazard Mater*. 112:105–113.
- Arslan-Alaton, I., Caglayan, A.E. 2006. Toxicity and biodegradability assessment of raw and ozonated procaine penicillin G formulation effluent. *Ecotoxicol Environ Saf*. 63:131–40.
- Augugliaro, V., García-Lopez, E., Loddo, V., Malato-Rodríguez, S., Maldonado, I., Marci, G. et al. 2005. Degradation of lincomycin in aqueous medium: coupling of solar photocatalysis and membrane separation. *Sol Energy*. 79:402–408.
- Balcioglu, I.A. Otker, M. 2003. Treatment of pharmaceutical wastewater containing antibiotics by O3 and O3/H2O2 processes. *Chemosphere*. 50:85–95.
- Banks, A.T., Zimmerman, H.J., Ishak, K.G., Harter, J.G. 1995. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to the food and drug administration as adverse reactions. *Hepatology*. 22(3):820–827.
- Barceló, D. 2003. Emerging pollutants in water analysis (Editorial). *Trends in Analytical Chemistry* Vol. 22.Nº 10,pp XIV – XVI.
- Barceló, D., López de Alda, M.J. 2008. Contaminación y calidad química del agua:el problema de los contaminantes emergentes. Instituto de Investigaciones Químicas y Ambientales_CSIC (Barcelona). Panel Científico-Técnico de Seguimiento de la Política de Aguas (11.03.2008).
- Barnes, Kimberlee. K., Kolpin, Dana W., Furlong. Edward T., Zaugg, Steven D., Meyer, Michael T., Barber Larry B. 2008. A national reconnaissance of pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants in the United States – I) Groundwater. *Science of the Total Environment*. 402:192-200.
- Baronti C.; Curini F.; D’Ascenzo G.; Di Corcia A.; Gentili A.; Samperi R., 2000, Monitoring natural and synthetic estrogens at activated sludge sewage treatment plants and in a receiving river water, *Environmental Science and Technology*, 34: 5059-5066.

- Bjorkman, D. 1998. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated toxicity of the liver, lower gastrointestinal tract, and esophagus. *Am. J. Med.* 105(5, Suppl. 1): 17S–21S.
- Boyd, G.R., Palmeri, J.M., Zhang, S., Grimm, D.A. 2004. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) and endocrine disrupting chemicals (EDCs) in stormwater canals and Bayou St. John in New Orleans, Louisiana, USA. *Sci. Total Environ.* 333(1–3):137–148.
- Brian, J.V., Harris, C.A., Scholze, M., Backhaus, T., Booy, P., Lamoree, M., Pojana, G., Jonkers, N., Runnalls, T., Bonfa, A., Marcomini, A., Sumpter, J.P. 2005. Accurate prediction of the response of freshwater fish to a mixture of estrogenic chemicals. *Environ. Health Perspect.* 113(6):721–728.
- Brooks, B.W., Foran, C.M., Richards, S.M., Weston, J., Turner, P.K., Stanley, J.K., Solomon, K.R., Slattery, M., La Point, T.W. 2003. Aquatic ecotoxicology of fluoxetine. *Toxicol. Lett.* 142(3):169–183.
- Buser, H.R., Müller, M.D., Theobald, N. 1998a. Occurrence of the pharmaceutical drug clofibrac acid and the herbicide mecoprop in various Swiss lakes and in the North Sea. *Environ. Sci. Technol.* 32(1):188–192.
- Buser, H.R., Poiger, T., Müller, M.D. 1998. Occurrence and fate of the pharmaceuticals drugs diclofenac in surface waters; rapid photodegradation in a lake. *Environ Sci Technol.* 32:3449-3456.
- Buser, H.R., Poiger, T., Müller, M.D. 1999. Occurrence and environmental behavior of the pharmaceuticals drugs ibuprofen in surface waters and in wastewater. *Environ Sci Technol.* 33:2529-2535.
- Carballa, M. et al. 2004. “Behavior of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant”. *Water Research.* 38:2918-2926.
- Carballa, M., Manterola, G., Larrea, L., Ternes, T., Omil, F., Lema, J.M. 2007. Influence of ozone pretreatment on sludge anaerobic digestion: removal of pharmaceutical and personal care products. *Chemosphere.* 67:1444–1452.
- Carrara, Cheryl., Ptacek, Carol J., Robertson, William D., Blowes, David W., Moncur, Michael C., Sverko, Ed., Backus, Sean. 2008. Fate of Pharmaceuticals and trace Organic Compounds in three Septic System Plumes, Ontario, Canada. *Environ. Sci. Technol.* 42:2805-2811.
- Castiglioni, S. et al. 2006. Removal of pharmaceuticals in sewage treatment Plants in Italy. *Environ. Sci. Technol.* 40:357-363
- Castillo, Gabriela et al. 2004. Ensayos Toxicológicos y Métodos de Evaluación de Calidad de Agua. http://www.idrc.ca/es/ev-66572-201-1-DO_TOPIC.html (en línea)

- Chatzitakis. A., Berberidou, C., Paspaltsis, I., Kyriakou, G., Sklaviadis, T., Poullos I. 2008. Photocatalytic degradation and drug activity reduction of chloramphenicol. *Water Res.* 42:386–394.
- Chicharro, Manuel. *Cromatografía, Principios y Aplicaciones Análisis Químico*. <http://www.scribd.com/doc/19050563/Cromatografia-Principios-y-Aplicaciones>(en línea).
- Christian. T., Schneider, R.J., Färber, H.A., Skutlarek, D., Meyer, M.T., Goldbach, H.E. 2003. Determination of antibiotic residues in manure, soil, and surface waters. *Acta Hydrochim Hydrobiol.* 31(1):36–44.
- Comninellis, C., Kapalka, A., Malato, S., Parsons, S.A., Poullos, I., Mantzavinos, D. 2008. Advanced oxidation processes for water treatment: advances and trends for R&D. *J Chem Technol Biotechnol.* 83:769–76.
- Cortacans, J. A. et al., Presencia de fármacos en aguas residuales y eficacia de los procesos convencionales en su eliminación. http://www.ciccp.es/biblio_digital/Icitema_III/congreso/pdf/010511.pdf (en línea).
- Decreto Supremo 46/02 Norma de Emisión de Residuos Líquidos a Aguas Subterráneas. *Diario Oficial*, 17 de enero de 2003..
- Decreto Supremo 609/98 Norma de emisión para la Regulación de Contaminantes Asociados a las descargas de Residuos Industriales Líquidos a Sistemas de Alcantarillado. *Diario Oficial*, 20 de julio de 1998.
- Decreto Supremo 76/09, Modifica Decreto N° 735, de 1969, Reglamento de los Servicios de Agua Destinados al Consumo Humano. *Diario Oficial*, 30 de julio de 2010.
- Decreto Supremo 90/00 Norma de emisión para la regulación de Contaminantes Asociados a las descargas de residuos Líquidos a Aguas Marinas y Continentales Superficiales. *Diario Oficial*, 07 de marzo de 2001.
- Decreto Supremo 144/09 Normas de Calidad Primaria para la protección de las aguas marinas y estuarinas aptas para actividades de recreación con contacto directo. *Diario Oficial*, 07 de abril de 2009.
- Decreto Supremo 143/09 Normas de Calidad Primaria para las Aguas Continentales Superficiales aptas para actividades de recreación con contacto directo. *Diario Oficial*, 27 de marzo de 2009.
- Dantas, R.F., Canterino, M., Marotta, R., Sans, C., Esplugas, S., Andreozzi, R. 2007. Bezafibrate removal by means of ozonation: primary intermediates, kinetics, and toxicity assessment. *Water Res.* 41:2525–2532.
- Dantas, R.F., Contreras, S., Sans, C., Esplugas, S. 2008. Sulfamethoxazole abatement by means of ozonation. *J Hazard Mater.* 150:790–794.

- Daughton, C., Terns, Thomas A. 1999. Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Agents of Subtle Change?. *Environmental Health Perspectives*. 107(6):907-938
- Del Arco, C. 1997. Farmacocinética. Metabolismo de los fármacos. En: Flórez, J., Armijo, J.A., Mediavilla, A. Eds. *Farmacología Humana*. 3ª Ed. Barcelona: Masson. 73-85
- Desbrow, C., Routledge, E.J., Brighty, G.C., Sumpter, J.P., Waldock, M. 1998. Identification of estrogenic chemicals in STW effluent. 1. Chemical fractionation and in vitro biological screening. *Environmental Science and Technology*. 32:1549-1558.
- DIRECTIVA 2000/60/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO. 2000. Establece un marco comunitario de actuación en el ámbito de la política de aguas
- Directiva 2008/105/CE del Parlamento Europeo y del Consejo. 2008. Relativa a las normas de calidad ambiental en el ámbito de la política de aguas, por la que se modifican y derogan ulteriormente las Directivas 82/176/CEE, 83/513/CEE, 84/156/CEE, 84/491/CEE y 86/280/CEE del Consejo, y por la que se modifica la Directiva 2000/60/CE.
- Doll, T.E. y Frimmel F.H. 2003. Fate of pharmaceuticals-photodegradation by simulated solar UV light. *Chemosphere*. 52:1757-1769.
- Doll, T.E. y Frimmel F.H. 2004. Kinetic study of photocatalytic degradation of carbamazepine, clofibric acid, iomeprol and iopromide assisted by different TiO₂ materials determination of intermediates and reaction pathways. *Water Res*. 38:955-964.
- EPA Contaminant Candidate List 3 – CCL <http://water.epa.gov/scitech/drinkingwater/dws/ccl/ccl3.cfm> (en línea)
- Espíndola Jorge H., Farmacocinética Iª Parte, Farmacología Medicina y Odontología – UNNE; <http://odn.unne.edu.ar/farmacocin1.pps#1> (en línea)
- Espinoza, Natalia., Garcés, Pablo., Vera, Cristián., González, Susana. Vías de administración de medicamentos”. Facultad de Medicina Universidad Austral de Chile. <http://www.slideshare.net/izualito/vias-de-administracin-de-medicamentos-uach> (en línea)
- Farré, M.L., Ferrer, I., Ginebreda, A., Figueras, M., Olivella, L., Tirapu, L., Vilanova, M., Barcelo, D. 2001. Determination of drugs in surface water and wastewater samples by liquid chromatography–mass spectrometry: methods and preliminary results including toxicity studies with *Vibrio fischeri*. *J. Chromatogr.* 938 (1/2):187-197.
- Fenske, M., Maack, G., Schafers, C., Segner, H. 2005. An environmentally relevant concentration of estrogen induces arrest of male gonad development in zebrafish, *Danio rerio*. *Environ. Toxicol Chem.* 24(5):1088-1098.

- Fent, K., Weston, A., Caminada, D. 2006. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology*. 76:122-159.
- Fernández-Lainez, Cynthia., Vela-Amieva, Marcela e Ibarra-González, Isabel. 2009. Espectrometría de masas en tándem: una nueva herramienta para el estudio de la metabolómica en pediatría. *Acta pediátrica de México*. 30(5):258-263
- Ferrari, B., Paxeus, N., Lo Giudice, R., Pollio, A., Garric, J. 2003. Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibric acid, and diclofenac. *Ecotoxicol. Environ. Safe*. 55(3):359–370.
- Flaherty, C.M., Kashian, D.R., Dodson, S.I. 2001. Ecological impacts of pharmaceuticals on zooplankton: effects of three medications on *Daphnia magna*. En: Proceedings of the Annual Meeting of the Society of Environmental Toxicology and Chemistry. Baltimore.
- Fong, P.P. 1998. Zebra mussel spawning is induced in low concentrations of putative serotonin reuptake inhibitors. *Biol Bull*. 194:143-149.
- García-Galán, Ma. Jesús., Garrido, Teresa., Fraile, Josep., Ginebreda, Antoni., Díaz-Cruz, M. Silvia., y Barceló, Damià. 2010. Simultaneous occurrence of nitrates and sulfonamides antibiotics in two ground water bodies of Catalonia (Spain). *Journal of Hydrology*. 383:93–101.
- Genicola, FA. 1999. Personal Communication. New Jersey Dept. Environmental Protection Office of Quality Assurance. Communication. 3 June.
- Gilbert, M., Virani, M.Z., Watson, R.T., Oaks, J.L., Benson, P.C., Khan, A.A., Ahmed, S., Chaudhry, J., Arshad, M., Mahmood, S., Shah, Q.A. 2002 Breeding and mortality of oriental whitebacked vulture *Gyps bengalensis* in Punjab Province, Pakistan. *Bird Conserv. Int*. 12(4):311–326.
- Godfrey, E., Woessner, W. W., Benotti, M. J. 2007. Pharmaceuticals in on-site sewage effluent and ground water, Western Montana. *Ground Water*. 45(3):263–271.
- Goto, T., Hiromi, J. 2003. Toxicity of 17- α -ethynylestradiol and norethindrone, constituents of an oral contraceptive pill to the swimming and reproduction of cladoceran *Daphnia magna*, with special reference to their synergetic effect.. *Marine Pollution Bulletin*. 47:139-142.
- Gross, B., Montgomery-Brown, J., Naumann, A., Reinhard, M. 2004. Occurrence and fate of pharmaceuticals and alkylphenol ethoxylate metabolites in an effluent-dominated river and wetland. *Environ. Toxicol. Chem*. 23(9):2074–2083.
- Gross, M.Y., Naycock, D.S., Thorndyke, M.C., Morritt, D., Crane, M., 2001, Abnormalities in sexual development of amphipod *Gammarus pulex* (L.) found below sewage treatment works. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 20(8):1792-1797.
- Guías para la Calidad del Agua Potable, OMS Tercera Edición.

- Gutiérrez, M.C. y Droguet, M. La Cromatografía de Gases y la Espectrometría de Masas: Identificación de Compuestos Causantes de Mal Olor. Boletín Intexter (U.P.C.) 2002. Nº 122, 35-41; <http://upcommons.upc.edu/revistes/bitstream/2099/2733/1/5CROMGASES.pdf> (en línea)
- Hallare, A.V., Kohler, H.R., Tribskorn, R. 2004. Developmental toxicity and stress protein responses in zebrafish embryos after exposure to diclofenac and its solvent, DMSO. Chemosphere. 56(7):659–666.
- Heberer, T. 2002. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. Toxicol. Lett. 131(1/2):5–17.
- Heberer, T., Reddersen, K., Mechlinski, A. 2002. From municipal sewage to drinking water: fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment in urban areas. Water Sci. Technol. 46(3):81–88.
- Heberer, T. y Stan, H.J. 1997. Determination of clofibric acid and *N*- (phenylsulfonyl)-sarcosine in sewage, river and drinking water. Int. J. Environ. Anal. Chem. 67(1–4):113–123.
- Heberer, T. y Stand H.J. 1997. Determination of clofibric acid and *N*-(phenylsulfonyl)-sarcosine in sewage, river and drinking water. International Journal of Environmental Analytical Chemistry. 67:113-124.
- Hirsch, Roman., Ternes, Thomas A., Haberer, Klaus., Mehlich, Armin., Ballwanz, Frank. y Kratz, Karl-Ludwig. 1998. Determination of antibiotics in different water compartments via liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. Journal of Chromatography A. 815(2):213-223.
- Hirsh, R., Ternes, T., Haberer K., Kratz, K.L. 1999. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. Sci Total Environ. 225:109–118.
- Holm, J.V., Rügge, K., Bjerg, P.L., Christensen, T.H. 1995. Occurrence and distribution of pharmaceuticals organic compounds in the groundwater downgradient of a landfill, Grindsted, Denmark. Environ Sci Technol. 29(5):1415-1420
- http://buscon.rae.es/draeI/SrvltConsulta?TIPO_BUS=3&LEMA=antibiótico (en línea)
- <http://es.wikipedia.org/wiki/Paroxetina> (en línea)
- http://es.wikipedia.org/wiki/Tratamiento_de_aguas_residuales (en línea)
- http://www.andalucia.ccoo.es/webandalucia/menu.do?Areas:Medio_Ambiente:Documentos:Agua_y_Espacios_Protegidos (en línea)
- <http://www.richbrand.com/reference/pdf/AOV65/PROPOSITION%2065%20SAFE%20HARBOR%20LEVELS.pdf> (en línea)

- <http://www.taringa.net/posts/ebooks-tutoriales/3775293/Farmacologia-Humana---Florez--Cap-x-Cap.html> (en línea)
- <http://www.ugr.es/~pomif/pom-amb/pa-i/pa-i-2-introduccion.htm> (en línea)
- Huang, C.H. y Sedlak, D.L. 2001. Analysis of estrogenic hormones in municipal wastewater effluent and surface water using enzyme-linked immunosorbent assay and gas chromatography/tandem mass spectrometry. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 20:133-139.
- Huber, M.M., Canonica, S., Park, G.Y., von Gunten, U. 2003. Oxidation of pharmaceuticals during ozonation and advanced oxidation processes. *Environ Sci Technol*. 37:1016–1024.
- Huber, M.M., Gobel, A., Joss, A., Hermann, N., Löffler, D., Mcardell, C.S. et al. 2005. Oxidation of pharmaceuticals during ozonation of municipal wastewater effluents: a pilot study. *Environ Sci Technol*. 39:4290–4299.
- Isidori, M., Lavorgna, M., Nardelli, A., Pascarella, L., Parrella, A. 2005. Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms. *Sci Total Environ*. 345:87–98.
- Jáuregui-Haza, U.J., Zarragoitia-González, A., Quesada-Peñate, I., Wilhelm, A. M., Delmas, H. y Albasi, C. 2007. Bioreactores de membrana y ultrasonido: tecnologías emergentes para el tratamiento de residuales líquidos hospitalarios. <http://cencomed.sld.cu/socbio2007/trabajos/pdf/t081.pdf> (en línea)
- Jeff Donn, Martha Mendoza y Justin Pritchard. Associated Press Writers. 2008. PHARMAWATER I : Pharmaceuticals found in drinking water, affecting wildlife and maybe humans. http://hosted.ap.org/specials/interactives/pharmawater_site/day1_01.html (en línea)
- Jones, Oliver A., Lester, John N. y Voulvoulis, N. 2005. Pharmaceuticals: a threat to drinking water?. *Trends in Biotechnology*. 23(4):163-167.
- Kajitvichyanukul, P. y Suntronvipart N. 2006. Evaluation of biodegradability and oxidation degree of hospital wastewater using photo-Fenton process as the pretreatment method. *J Hazard Mater*. 138:384–391.
- Kaniou, S., Pitarakis, K., Barlagianni, I. y Poulis, I. 2005. Photocatalytic oxidation of sulfamethazine. *Chemosphere*. 60:372–380.
- Klavarioti, M., Mantzavinos, D., y Kassinos, D. 2009. Removal of residual pharmaceuticals from aqueous systems by advanced oxidation processes. *Environment International*. 35:402-417

- Kolpin, D.W., Furlong, E.T., Meyer, M.T., Thurman, E.M., Zaugg, S.D., Barber, L.B. y Buxton, H.T. 2002. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams 1999–2000: a national reconnaissance. *Environ. Sci. Technol.* 36(6):1202–1211.
- Kulik, N., Trapido, M., Goi, A., Veressinina, Y. y Munter R. 2008. Combined chemical treatment of pharmaceutical effluents from medical ointment production. *Chemosphere.* 70:1525–1531.
- Länge, R., Hutchinson, T.H., Croudace, C.P., Siegmund, F. 2001. Effects of the synthetic estrogen 17 alpha-ethinylestradiol on the life-cycle of the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Environ. Toxicol. Chem.* 20(6):1216–1227.
- Larsson, D.G.J., Adolfsson-Erici, M., y Parkkonen J. 1999. Ethinylestradiol – an undesired fish contraceptive. *Aquatic Toxicology.* 45:91-97.
- Levec, J. y Pintar, A. 2007. Catalytic wet-air oxidation processes: a review. *Catal. Today.* 124:172–84.
- Lilius, H. y Hästbacka, Isomaa B. 1995. A comparison of the toxicity of 30 reference chemicals to *Daphnia magna* and *Daphnia pulex*. *Environmental Toxicol.* 14(12):2085-2088.
- López de Alda, M.J., Gil, A., Paz, E. y Barceló, D. 2002. Occurrence and analysis of estrogens and progestogens in river sediments by liquid chromatography- electrospray-mass spectrometry. *The Analyst.* 127:1299-1304.
- Mantzavinos, D. y Psillakis, E. 2004. Enhancement of biodegradability of industrial wastewaters by chemical oxidation pre-treatment. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 79:431–454.
- Manual Merck de Información Médica para el Hogar, Sección 2; Fármacos; Administración, distribución y eliminación de un fármaco; http://www.msd.es/publicaciones/mmerck_hogar/seccion_02/seccion_02_006.html (en línea)
- Marques, C.R., Abrantes, N. y Goncalves, F. 2004a. Life-history traits of standard and autochthonous cladocerans. I. Acute and chronic effects of acetylsalicylic acid. *Environ. Toxicol.* 19(5):518–526.
- Metcalfe, C.D., Miao, X.S., Koenig, B.G. y Struger J. 2003b. Distribution of acidic and neutral drugs in surface waters near sewage treatment plants in the lower Great Lakes, Canada. *Environ. Toxicol. Chem.* 22(12):2881–2889.
- Metcalfe, C.D., Koenig, B.G., Bennie, D.T., Servos, M., Ternes, T.A. y Hirsch, R. 2003a. Occurrence of neutral and acidic drugs in the effluents of Canadian sewage treatment plants. *Environ. Toxicol. Chem.* 22(12):2872–2880.

- Mimeault, C., Woodhouse, A.J., Miao, X.-S., Metcalfe, C.D., Moon, T.W. y Trudeau, V.L. 2005. The human lipid regulator, gemfibrozil bioconcentrates and reduces testosterone in the goldfish, *Carassius auratus*. *Aquat. Toxicol.* 73(1), 44–54
- Mompelat, S., le Bot, B. y Thomas, O. 2009. Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. *Environmental International.* 35:803-814.
- Muruganathan, M., Yoshihara, S., Rakuma, T., Uehara, N. y Shirakashi, T. 2007. Electrochemical degradation of 17 β -estradiol (E2) at boron-doped diamond (Si/BDD) thin film electrode. *Electrochim Acta.* 52:3242–3249.
- Nakada, N., Shinohara, H., Murata, A., Kiri, K., Managaki, S., Sato, N. et al. 2007. Removal of selected pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) and endocrine-disrupting chemicals (EDCs) during sand filtration and ozonation at a municipal sewage treatment plant. *Water Res.* 41:4373–4382.
- Nash, J.P., Kime, D.E., van der Ven, L.T., Wester, P.W., Brion, F., Maack, G., Stahlschmidt-Allner, P. y Tyler, C.R. 2004. Long-term exposure to environmental concentrations of the pharmaceutical ethinylestradiol causes reproductive failure in fish. *Environ. Health Perspect.* 112(17):1725–1733.
- Norma Chilena Oficial NCh 1333.Of78, Modificada en 1987 Requisitos de calidad del agua para diferentes usos.
- Norma Chilena Oficial NCh 409/1.Of2005 Agua Potable – Parte 1 – Requisitos
- Oaks, J.L., Gilbert, M., Virani, M.Z., Watson, R.T., Meteyer, C.U., Rideout, B.A., Shivaprasad, H.L., Ahmed S., Chaudhry, M.J.I., Arshad, M., Mahmood, S., Ali, A. y Khan, A.A. 2004. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature.* 427(6975):630–633.
- Ohko, Y., Iuchi, K.I., Niwa, C., Tatsuma, T., Nakashima, T., Iguchi, T. et al. 2002, 17 β -Estradiol degradation by TiO₂ photocatalysis as a means of reducing estrogenic activity. *Environ. Sci. Technol.* 36:4175–4181.
- Oropesa Jiménez, A.L. 2008. Disruptores endocrinos en el medio ambiente: Caso del 17- α -etinil-estradiol. *Observatorio Medioambiental.* 11:63-76.
- Parrott, J.L. y Blunt B.R. 2005. Life-cycle exposure of fathead minnows (*Pimephales promelas*) to an ethinylestradiol concentration below 1 ng/L reduces egg fertilization success and demasculinizes males. *Environ. Toxicol.* 20(2):131–141.
- Pascoe, D., Karntanut, W. y Muller, C.T. 2003. Do pharmaceuticals affect freshwater invertebrates? A study with the cnidarian *Hydra vulgaris*. *Chemosphere.* 51(6):521–528.

- Pawlowski, S., van Aerle, R., Tyler, C.R. y Braunbeck, T. 2004. Effects of 17alpha-ethinylestradiol in a fathead minnow (*Pimephales promelas*) gonadal recrudescence assay. *Ecotoxicol. Environ. Safe.* 57(3):330–345.
- Paxéus, N. 2004. Removal of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), gemfibrozil, carbamazepine, b-blockers, trimethoprim and triclosan in conventional wastewater treatment plants in five EU countries and their discharge to the aquatic environment. *Water Science & Technology.* 50(5):253-260.
- Pereira, V.J., Linden, K.G. y Weinberg, H.S. 2007a. Evaluation of UV irradiation for photolytic and oxidative degradation of pharmaceutical compounds in water. *Water Res.* 41:4413–4423.
- Pereira, V.J., Weinberg, H.S., Linden, K.G. y Singer P.C. 2007b, UV degradation kinetics and modeling of pharmaceutical compounds in laboratory grade and surface water via direct and indirect photolysis at 254 nm. *Environ. Sci. Technol.* 41:1682–1688.
- Pérez, S., Aga, D.S. y Barcelò, D. 2006. Biodegradation of pharmaceuticals in the environment. *Applied Microbiology and Biotechnology.* 113-144
- Perez-Estrada, L.A., Malato, S., Gernjak, W., Aguera, A., Thurman, E.M., Ferrer I. et al. 2005. Photo-Fenton degradation of diclofenac: identification of main intermediates and degradation pathway. *Environ. Sci. Technol.* 39:8300–8306.
- Petrović, M., González, S. y Barceló, D. 2003. Analysis and removal of emerging contaminants in water and drinking water. *Trends Anal. Chem.* 22(10):685-696.
- Proposition 65 List of Chemicals, Chemicals known to the State to cause cancer or reproductive toxicity, June 11, 2010, http://www.oehha.ca.gov/prop65/prop65_list/files/P65single061110.pdf (en línea).
- Quintana, J.B., Weiss, S. y Reemtsma, T. 2005. Pathways and metabolites of microbial degradation of selected acidic pharmaceutical and their occurrence in municipal wastewater treated by a membrane bioreactor and conventional wastewater treatment plants. *Water Res.* 39(12):2654-2664.
- Ravina, M., Campanella, L. y Kiwi, J. 2002. Accelerated mineralization of the drug diclofenac via Fenton reactions in a concentric photo-reactor. *Water Res.* 36:3553–3560.
- Richardson, M.L. y Bowron, J.M. 1985. The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment - a review. *J. Pharm. Pharmacol.* 37:1-12.
- Sacher, F., Lange, F.T., Brauch, H.-J. y Blankenhorn, I. 2001. Pharmaceuticals in groundwaters: analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany. *J. Chromatogr. A* 938(1/2):199–210.

- San Sebastian Martínez, N., Fernández, J.F., Segura, X.F. y Sánchez Ferrer, A. 2003. Pre-oxidation of an extremely polluted industrial wastewater by the Fenton's reagent. *J. Hazard Mater.* 101:315–322.
- Sánchez-Prado, L., Barro, R., García-Jares, C., Llompарт, M., Loes, M., Petrakis C. et al. 2008. Sonochemical degradation of triclosan in water and wastewater. *Ultrason Sonochem.* 15:689–694.
- Scheytt, T., Mersmann, P., Leidig, M., Pekdeger, Heberer, T. 2004. Transport of Pharmaceutically Active Compounds in Saturated Laboratory Columns. *Ground Water.* 42(5):767-773.
- Schwaiger, J., Ferling, H., Mallow, U., Wintermayr, H. y Negele, R.D. 2004. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part I. Histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. *Aquat. Toxicol.* 68(2):141–150.
- Schwartz, T. et al. 2002. Detection of antibiotic-resistant bacteria and their resistance genes in wastewater, surface water, and drinking water biofilms. *FEMS Micro. Ecol.* 43:325-335
- Sedlak, D.L. y Pinkston, K.E. 2001. Factors affecting the concentrations of pharmaceuticals released to the aquatic environment. *Water Res.* 56–64.
- Seiler, R.L., Zaugg, S.D., Thomas, J.M. y Howcroft, D.L. 1999. Caffeine and pharmaceuticals as indicators of waste water contamination in wells. *Ground Water.* 37(3):405–410.
- Sires, I., Centellas, F., Garrido, J.A., Rodríguez, R.M., Arias, C., Cabot, P.L. et al. 2007b. Mineralization of clofibric acid by electrochemical advanced oxidation processes using a borondoped diamond anode and Fe²⁺ and UVA light as catalysts. *Appl. Catal. B. Environ.* 72:373–381.
- Skoumal, M., Cabot, P.L., Centellas, F., Arias, C., Rodríguez, R.M., Garrido, J.A. et al. 2006. Mineralization of paracetamol by ozonation catalyzed with Fe²⁺, Cu²⁺ and UVA light. *Appl. Catal. B. Environ.* 66:228–240.
- Snyder, Shane A., Westerhoff, P., Yoon, Y. y Sedlak, D.L. 2003. Pharmaceuticals, Personal Care Products, and Endocrine Disruptors in Water: Implications for the Water Industry. *Environmental Engineering Science.* 20(5):449-469.
- Snyder, Shane A. y Trenholm, R.A. 2008. Toxicological Relevante of EDCs and Pharmaceuticals in Drinking Water. Awwa Research Foundation.
- Strenn, B., Clara, M., Gans, O. y Kreuzinger, N. 2003. The elimination of selected pharmaceuticals in wastewater treatment - lab scale experiments with different sludge retention times. *Water Resources Management II.* 8:227-236.

- Strenn, B., Clara, M., Gans, O. y Kreuzinger N., 2004. Carbamazepine, diclofenac, ibuprofen and bezafibrate - investigations on the behaviour of selected pharmaceuticals during wastewater treatment. *Water Science & Technology*. 50(5):269–276
- Stumpf, M., Ternes, T.A., Wilken, R-D., Rodríguez, S.V. y Baumann, W. 1999. Polar drugs residues in sewage and natural waters in the state of Río de Janeiro Brazil. *Sci. Total Environ*. 225(1):135-141.
- Stumpf, M., Ternes, T., Haberer, K., Seel, P. y Baumann, W. 1996. Nachweis von Arzneimittelrückständen in Kläranlagen und Fließgewässern. *Vom Wasser*. 86: 291–303.
- Sui, Q. et al. 2010. Occurrence and removal of pharmaceuticals, caffeine and DEET in wastewater treatment plants of Beijing, China. *Water Research*. 44:417-426
- Tekin, H., Bilkay, O., Ataberk, S.S., Balta, T.H., Ceribasi, I.H., Sanin, F.D. et al. 2006. Use of Fenton oxidation to improve the biodegradability of a pharmaceutical wastewater. *J. Hazard Mater*. 136:258–265
- Ternes, T., Meisenheimer, M., Mc Dowell, D., Sacher, F., Brauch, H-J., Haist-Gulde, B., Preuss, G., Wilme, U. y Zulei-Seibert, N. 2002. Removal of Pharmaceuticals during drinking water treatment. *Environ. Sci. Technol*. 36:3855-3863.
- Ternes, T.A., Bonerz, M. y Schmidt, T. 2001. Determination of neutral pharmaceuticals in wastewater and rivers by liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 938 (1/2): 175–185.
- Ternes, T.A. 1998. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Res*. 32(11):3245-3260
- Ternes, T.A., Kreckel, P., y Mueller J. 1999. Behaviour and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plant. II Aerobic batch experiments with activated sludge. *Sci. Total Environ*. 225:91-99.
- Ternes, T.A., Stumpf, M., Mueller, J., Haberer, K., Wilken R.D., Servos M., 1999, Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants – I. Investigations in Germany, Canada and Brazil. *Science of the Total Environment*. 225:81-90.
- Ternes, T.A., Stüber, J., Herrmann, N., McDowell, D., Ried, A., Kampmann, M. et al. 2003. Ozonation: A tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from wastewater?. *Water Res*. 37(8):1976-1982
- Ternes, Thomas A. 2001. Analytical methods for the determination of pharmaceuticals in aqueous environmental samples. *Trends in Analytical Chemistry*. 20(8): 419-433
- Thaker, P.D. 2005. Pharmaceutical data elude researchers. *Environ. Sci. Technol*. 39(9):193A–194A.

- Thomas, K.V. y Hilton, M.J. 2004. The occurrence of selected human pharmaceutical compounds in UK estuaries. *Mar. Pollut.Bull.* 49 (5/6):436–444.
- Tixier, C., Singer, H., Oellers, S. y Muller, S. 2003. Ocurrence and fate of carbamazepine, clofibric acid, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen and naproxen in surface water. *Environmental Science and Technology.* 37:1061-1067.
- Triebkorn, R., Casper, H., Heyd, A., Eikemper, R., Kohler, H.-R. y Schwaiger, J. 2004. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part II. Cytological effects in liver, kidney, gills and intestine of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquat. Toxicol.* 68(2):151–166.
- Valcárcel Rivera Yolanda. 2010. Presencia de medicamentos y/o metabolitos de uso humano en el agua de los principales ríos de la Comunidad de Madrid. Grupo de Salud Pública y Ecotoxicología de la URJC. Grupo ToxAmb Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos. <http://www.madrimasd.org/informacionIdi/analisis/analisis/analisis.asp?id=42492#> (en línea).
- Valdovinos Claudio, et al. 2006. La Cuenca del Río Biobío, Historia Natural de un Ecosistema de uso Múltiple. Centro de Ciencias Ambientales EULA, Universidad de Concepción, Publicaciones Centro EULA. <http://www.eula.cl/images/stories/documentos/3.pdf> (en línea)
- van der Ven K., Van Dongen, W., Maes, B.U.W., Esmans, E.L., Blust, R. y De Coen W.M. 2004. Determination of diazepam in aquatic samples by capillary liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. *Chemosphere.* 57(8):967–973.
- Velásquez, A. Yadira et al. 2005. Factores que afectan la absorción de los medicamentos en niños. *Revista Mexicana de Pediatría.* 72(3):148-153
- Vogna, D., Marotta, R., Andreozzi, R., Napolitano, A., d'Ischia M. 2004. Kinetic and chemical assessment of the UV/H₂O₂ treatment of antiepileptic drug carbamazepine. *Chemosphere.* 2004a, 54:497–505.
- Watts, M.W., Pascoe, D. y Carroll, K. 2002. Population responses of the freshwater amphipod *Gammarus pulex* (L.) to an environmental oestrogen, 17 α -ethynylestradiol, *Environmental Toxicology and Chemistry.* 21:445-450.
- Weigel, S., Berger, U., Jensen, E., Kallenborn, R., Thoresen, H., Hühnerfuss, H. 2004. Determination of selected pharmaceuticals and caffeine in sewage and seawater from Tromsø/Norway with emphasis on ibuprofen and its metabolites. *Chemosphere.* 56(6):583–592.
- Xing, M., Deng, C., Godefroid. B., Yang, J. 2006. Treatment of pharmaceutical wastewater containing recalcitrant compounds in a Fenton-coagulation process. *J. Environ. Sci.* 18:459–463.

- Yang, S., Cha, J., Carlson, K. 2004. Quantitative determination of trace concentrations of tetracycline and sulfonamide antibiotics in surface water using solid-phase extraction and liquid chromatography/ion trap tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 18:2131–2145.
- Zwiener, C. 2007. Ocurrente and análisis of pharmaceuticals and their transformation products in drinking water treatment. *Anal. Bioanal. Chem.* 387:1159-1162
- Zwiener, C., Frimmel, F.H. 2000. Oxidative treatment of pharmaceuticals in water. *Water Res.* 34:1881–1885.
- Zwiener, C., Seeger, S., Glauner, T. y Frimmel, F.H. 2002. Metabolites from the biodegradation of pharmaceuticals residues of ibuprofen in biofilm reactors and batch experiments. *Anal. Bioanal. Chem.* 372:569-575.

ANEXOS

ANEXO A

Degradación y Metabolización de los Fármacos

Degradación y Metabolización de los Fármacos

Con la finalidad de tener claridad respecto de cómo llegan los fármacos al ecosistema es necesario que conozcamos primeramente los mecanismos involucrados en su comportamiento en el organismo humano.

A continuación se detallan algunas de las características que éstos poseen y que permiten comprender cómo y en que estado llegan al ecosistema.

Características de la preparación farmacológica:

Con la finalidad que el fármaco pueda ser absorbido se requiere que éste esté disuelto. La forma en que se prepara el fármaco condiciona la velocidad con que éste se libera, se disgrega y se disuelve.

Entre las características de la preparación se pueden mencionar: la formulación (comprimidos o cápsulas, solución o polvo); el tamaño de las partículas, la presencia y cantidad de aditivos y excipientes presentes en la formulación, y finalmente el proceso utilizado para la fabricación.

Características del lugar de adsorción:

El lugar en donde tiene lugar la absorción del fármaco depende directamente de la vía de administración, la que puede ser: enteral, parenteral, aérea o tópica. La absorción de un fármaco, por lo general, será más rápida mientras mayor y más prolongado sea el contacto con la superficie de absorción. Otras características que influyen en este proceso se refieren a la superficie y el espesor de las membranas que debe atravesar el fármaco, y el flujo sanguíneo que mantiene el gradiente de concentración. Por ejemplo, en el caso que el fármaco sea suministrado vía oral se tiene que el pH del medio y la motilidad gastrointestinal³ ayudan en la absorción; mientras que en el caso que la administración sea vía intramuscular o subcutánea, son los espacios intercelulares los que ayudan en el proceso de absorción.

Básicamente estas vías de administración, y las características que presenta la absorción, para cada caso corresponden a:

1. Vía enteral o digestiva: la administración se hace por medio del ingreso del fármaco hacia el sistema digestivo.

a. Vía Oral: ésta se refiere a que la ingesta es oral y la absorción del fármaco se produce en el estómago, especialmente en el duodeno, principalmente por difusión.

El medicamento se toma por la boca para ser ingerido, pasando a la sangre después de su absorción en el estómago o intestino. Esta vía es cómoda, segura, barata, de lenta absorción y actuación rápida en casos de sobredosis (por ejemplo, tabletas, píldoras, cápsulas, jarabes)

³ Acción fisiológica del tubo digestivo, encargada de desplazar el contenido dentro de éste.

Si la administración se hace vía sublingual, el fármaco se deposita bajo la lengua hasta su disolución. Debido a la rica vascularización de la zona, la absorción es rápida, evitándose el efecto de primer paso hepático.

Las zonas que actúan en este caso son:

- Mucosa oral (vía sublingual)
- Mucosa gástrica
- Mucosa Intestinal

b. Vía rectal: es una vía incómoda y la absorción puede ser errática, lenta e incompleta. Principalmente se utiliza para administrar fármacos que pueden provocar irritación gastrointestinal o son destruidos por el pH ácido del estómago; en el fondo se utiliza para evitar, de forma parcial, el efecto de primer paso hepático

En este caso la zona que actúa corresponde a la:

- Mucosa rectal

2. Vía parenteral: ésta se refiere a la administración de fármacos mediante el uso de inyecciones que permiten atravesar una o más capas de la piel o de las membranas mucosas.

Las vías más utilizadas corresponden a:

- Vía subcutánea
- Vía intravenosa
- Vía intramuscular
- Vía intradérmica
- Vía intraarterial
- Vía intratecal
- Vía intraperitoneal

3. Vía respiratoria o aérea: en este caso el medicamento contenido en el spray penetra por la boca y, en forma de pequeñas partículas de polvo o minúsculas gotas, debe llegar a los pulmones. Así el medicamento es de absorción rápida por la rica vascularización de las mucosas traqueal y bronquial.

Las vías de administración en este caso corresponden a:

- Mucosa Alveolar y Bronquiolar
- Mucosa Bronquial

4. Vía Tópica: en este caso el fármaco se aplica en forma de loción, polvo, crema, pomada, gel o espuma; y previamente requieren, de un lavado de las manos y, en algunos casos, uso de guantes. Algunas veces los fármacos preparados de esta forma, contienen medicamentos que se absorben y pasan al torrente circulatorio rápidamente.

Las zonas que actúan en este caso corresponden a:

- Mucosa Nasal
- Mucosa Conjuntival
- Mucosa Vaginal
- Mucosa Uretral
- Piel – IONTOFORESIS

Metabolismo de los Fármacos

La mayoría de los fármacos cuando ingresan al organismo, dependiendo ello entre otros muchos factores, de la vía por medio de la cual se realiza la administración, penetran en el organismo, y son transformados parcial o totalmente en otras sustancias. Las enzimas encargadas de realizar estas transformaciones se encuentran fundamentalmente en el hígado, aunque también se encuentran en menor proporción en otros órganos, como riñón, pulmón, intestino, glándulas suprarrenales y otros tejidos, así como en el diámetro interno del intestino (mediante acción bacteriana). Una minoría de fármacos no sufren transformación alguna y son excretados sin modificar.

Las reacciones involucradas en el proceso de metabolización son múltiples y diversas, y en general puede considerarse que tienen lugar en dos fases principales: reacciones de Fase I y reacciones de fase II.

Las reacciones de Fase I, o también conocidas como reacciones de funcionalización, consisten en reacciones de oxidación y reducción, que modifican o crean nuevos grupos funcionales, así como reacciones de hidrólisis, en las cuales se rompen enlaces, del tipo ésteres y amidas, liberando también nuevos grupos funcionales. Estos cambios producen, en general, un aumento en la polaridad⁴ de la molécula y determinan algunos o varios de estos resultados: a) inactivación; b) conversión de un producto inactivo en otro activo, en cuyo caso el producto original se denomina profármaco; c) conversión de un producto activo en otro también activo, cuya actividad aprovechable con fines terapéuticos puede ser cualitativamente similar o distinta de la del fármaco original, y d) conversión de un producto activo en otro activo, pero cuya actividad resulta tóxica. (C del Arco, 1997)

En esta fase, se introducen grupos $-OH$, $-NH_2$ $-COOH$, que permiten se desarrollen posteriormente las reacciones de conjugación, de las que resultan ácidos y bases orgánicos fuertes. En definitiva, los productos resultantes tienden a ser compuestos polares, hidrosolubles y, por lo tanto, más fácilmente expulsables por la orina y por la bilis. Una molécula determinada puede ser transformada simultáneamente en varios sitios o bien sufrir diversas transformaciones a través de sucesivos pasos a través del hígado. De esta forma frecuentemente puede resultar que un fármaco origine un número elevado de metabolitos: unos pueden ser inactivos, otros activos

⁴ La **polaridad química** o sólo **polaridad** es una propiedad de las moléculas que representa la desigualdad de las cargas eléctricas en la misma. Al formarse una molécula, de forma covalente, el par de electrones tiende a desplazarse hacia el átomo que tiene mayor carga nuclear (más número de protones). Esto origina una densidad de carga desigual entre los núcleos que forman el enlace (se forma un dipolo eléctrico). El enlace es más polar cuanto mayor sea la diferencia entre las electronegatividades de los átomos que se enlazan

desde un punto de vista terapéutico, y otros activos desde un punto de vista tóxico (carcinógeno, teratógeno o simplemente tóxico). La variedad de metabolitos y la concentración de cada uno de ellos dependerán de la dotación enzimática de cada individuo.

Las reacciones de fase II son reacciones de conjugación, lo que implica que el fármaco o el metabolito procedente de la fase I se acopla a un sustrato endógeno, como el ácido glucurónico, el ácido acético o el ácido sulfúrico, aumentando así el tamaño de la molécula, con lo cual casi siempre se inactiva el fármaco y se facilita su excreción; pero en ocasiones la conjugación puede activar el fármaco (p. ej., formación de nucleósidos y nucleótidos). (C del Arco, 1997)

La siguiente Tabla muestra algunos ejemplos de fármacos que son metabolizados,

Tabla A1.1. Ejemplo de fármacos con metabolitos activos clínicamente importantes

Fármaco	Metabolito
Ácido acetilsalicílico	Ácido salicílico
Amitriptilina ^a	Nortriptilina
Carbamazepina	10,11-Epoxi-carbamazepina
Cefotaxima	Desacetilcefotaxima
Clordiazepóxido	Desmetilclordiazepóxido
Codeína ^a	Morfina
Diazepam	Desmetildiazepam
Enalapril	Enalaprilat
Fluoxetina	Norfluoxetina
Imipramina ^a	Desimipramina
Lidocaína	Desetilidocaína
Morfina ^a	Morfina-6-glucurónido
Pentoxifilina ^a	5-Hidroxi-pentoxifilina
Petidina ^a	Norpetidina
Prednisona	Prednisolona
Primidona	Fenobarbital
Procainamida	N-acetil-procainamida
Propranolol ^a	4-Hidroxi-propranolol
Verapamilo ^a	Norverapamilo

(^a) Tienen primer paso hepático importante.

Fuente: C del Arco, 1997

Eliminación presistémica o efecto del primer paso

Por cualquiera que sea la vía de administración del fármaco, diferente a la vía intravenosa, en donde el fármaco es incorporado al sistema circulatorio directamente, se puede presentar una absorción incompleta del fármaco que se ha administrado, dado que parte de éste pudo haberse destruido o eliminado antes de llegar a la circulación sistémica (aquella que envía la sangre desde el corazón a todos los tejidos vivos del cuerpo, a excepción de los pulmones que tienen su propio sistema circulatorio). Por ejemplo, en el caso que el fármaco sea suministrado por vía oral, éste puede ser eliminado a través de las heces antes de que se complete su absorción, puede formar complejos insolubles (quelación), ser degradado por acción del pH ácido presente en el estómago o de las enzimas digestivas y metabolizado por las bacterias presentes en el diámetro interno del

intestino. Una vez absorbido, el fármaco puede metabolizarse en el epitelio intestinal, en el hígado (vía efecto de primer paso) o en los pulmones antes de llegar a la circulación sistémica.

El efecto del primer paso o eliminación presistémica ocurre cuando un fármaco es "extraído" por el hígado desde la sangre venosa portal (sangre proveniente desde el intestino) durante su transferencia desde el tracto gastrointestinal hacia la circulación sistémica, y sólo es significativo para aquellos fármacos que tienen alta depuración plasmática. Sin embargo, no sólo el hígado es el responsable de la eliminación presistémica de fármacos; la pared intestinal también es un sitio donde algunas moléculas químicas experimentan una transformación metabólica y el efecto del primer paso incluye también esta vía. (http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/lb/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/cide01/cap3/3-5-3.html)

En el caso de los fármacos que presentan un efecto de primer paso hepático, esto implica que poseen una fracción de extracción alta, por sobre el 70%, por lo que efectivamente menos del 30% de la dosis absorbida originalmente llegará hasta la circulación sistémica. Es decir, en este paso el fármaco absorbido en el sistema gastrointestinal es metabolizado en el hígado, antes de llegar a la circulación sistémica, lo que permite explicarnos el porque la biodisponibilidad de algunos fármacos, como los betabloqueantes, sea inferior al 30%, ello a pesar que la absorción gastrointestinal es completa (punto que se ve corroborado al analizar que la dosis de este tipo de fármacos debe ser mayor cuando son administrados vía oral que cuando la administración se realiza vía intravenosa).

La siguiente tabla muestra algunos ejemplos de fármacos que presentan una fracción de absorción menor al 0,5 por efecto del primer paso hepático

Tabla A1.2.: Ejemplo fármacos con fracción de absorción en efecto primer paso menor a 0,5

Fármaco	Fármaco
Alpenolol	Morfina
Amitriptilina	Naltrexona
Clormetiazol	Nicotina
Clorpromazina	Nifedipino
Estradiol	Nitroglicerina
Hidralazina	Papaverina
Lidocaína	Propranolol
Metoprolol	Testosterona

Fuente: Adaptado de Armijo, J.A., 1997

Absorción de fármacos.

Ahora bien, en lo que respecta al fenómeno de absorción propiamente tal, son variados y diversos los factores que intervienen en éste, entre los que se cuentan los que se detallan a continuación:

i. Peso molecular: en lo que respecta al peso molecular, las moléculas que poseen un peso relativamente elevado y de gran tamaño atraviesan las membranas celulares con dificultad; mientras que las moléculas no ionizadas cruzan con mayor facilidad las barreras celulares.

La mayor parte de los fármacos tienen un tamaño que va desde mediano a pequeño, lo que permite su paso a través de las membranas por difusión pasiva, a favor de un gradiente de concentración, cuando no se encuentran ionizados. Se sabe, que por Ley de Fick, la velocidad será mayor mientras: mayor sea el gradiente de concentración entre las fases en que se mueve la sustancia, menor sea el tamaño de la misma y mayor sea su liposolubilidad.

ii. Ionización: en lo que respecta a este factor, aun las moléculas ionizadas de tamaño molecular pequeño, no atraviesan las barreras lipídicas.

La forma no ionizada de un fármaco difundirá libremente hasta que se equilibre a ambos lados de la membrana la concentración de éste, mientras que la forma ionizada, por su riqueza en grupos hidrofílicos, no pasará.

iii. Coeficiente de partición lípido agua: a este respecto se tiene que el carácter lipofílico de las moléculas representado por el coeficiente de partición octanol-agua ($\text{Log } P_{\text{oct}}$) afecta el paso de los fármacos por las membranas celulares, y los que son poco solubles en agua tienen una baja biodisponibilidad.

La liposolubilidad depende del grado de ionización que presente el fármaco, teniéndose que la forma ionizada no difunde a través de las membranas celulares, mientras que la forma no ionizada va a difundir hasta que se logre el equilibrio de concentraciones.

iv. pH y pKa: la relación entre el carácter ácido o básico de una molécula y el pH del medio, facilitan o dificultan la absorción de los fármacos.

En general, la mayoría de los fármacos corresponden a electrolitos débiles, sustancias que al disolverse en el agua producen iones parcialmente, con reacciones que son de tipo reversible, que se encuentran en mayor o menor medida ionizados dependiendo ello de su pKa, es decir, del logaritmo negativo de la constante de ionización de un ácido y del pH del medio en el que se encuentra, conforme la fórmula de Henderson-Hasselbach

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \left(\frac{[\text{base}]}{[\text{ácido}]} \right)$$

esta ecuación que se transforma en las siguientes expresiones, dependiendo si se trata de un ácido o de una base:

- *Para ácidos*

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \left(\frac{[\text{ionizado}]}{[\text{no ionizado}]} \right)$$

- *Para bases*

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \left(\frac{[\text{no ionizado}]}{[\text{ionizado}]} \right) \text{ .(J.A. Armijo, 1997)}$$

La constante de absorción (K_a) puede expresarse como la probabilidad que tiene una molécula de absorberse en una unidad de tiempo. Por ejemplo, una K_a de $0,04 \text{ h}^{-1}$ indica que en una hora se absorberá aproximadamente el 4% de las moléculas en disolución que están disponibles para absorberse.

La siguiente figura muestra los valores de algunos pKa de determinados fármacos

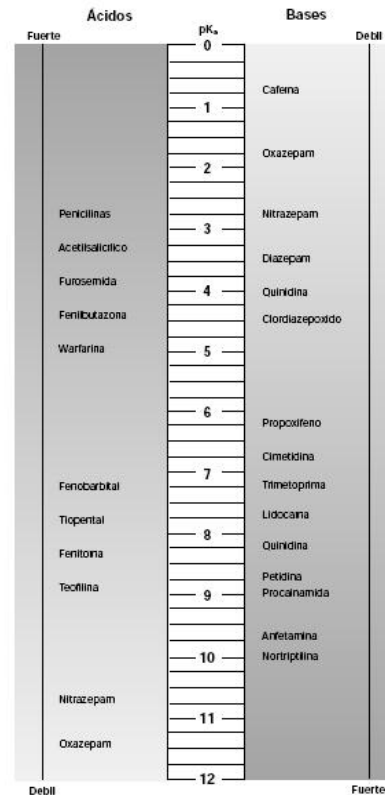


Figura A.1.: pKa de algunos fármacos.

Fuente: *Armijo, J.A., 1997*

Aparte de los factores antes mencionados, Factores Fisiológicos también influyen en la absorción de los fármacos. Así se puede señalar que antes de alcanzar la circulación general, el fármaco debe atravesar la pared intestinal, incorporarse al sistema porta hepático y atravesar el hígado; pudiendo presentarse procesos metabólicos en ambos sitios.

Medicamentos tales como alprenolol (beta-bloqueante), hidralazina (hipertensivo), isoproterenol (simpaticomimético), lidocaína (anestésico), meperidina (narcótico analgésico DEMEROL), morfina (opiáceos), propranolol (beta-bloqueante) y testosterona (hormona) luego del efecto del primer paso presentan una baja biodisponibilidad; mientras que para fármacos como el isoproterenol (simpaticomimético) y noradrenalina (neurotransmisor) el metabolismo hepático es tan completo que su biodisponibilidad finalmente es prácticamente de cero, por lo que administrarlos oralmente para que sean ingresados al sistema sanguíneo vía sistema digestivo no tiene sentido con fines terapéuticos.

Otro punto interesante de tener en consideración, y que no puede ser omitido, es que muchos fármacos producen metabolitos activos producto del “efecto del primer paso”, que implican consecuencias terapéuticas que afectan significativamente a la contribución del fármaco y del metabolito a los efectos farmacológicos que pueden ser tanto los que se desea obtener, como también tóxicos. Por ejemplo, el ácido valproico (anticonvulsivo) se metaboliza extensamente por vía hepática, formando 13 metabolitos, algunos de ellos con acción terapéutica. (Velásquez A. Yadira, et al., 2005)

Eliminación de Fármacos

La mayor parte de los fármacos que se consumen se metabolizan en nuestro organismo a metabolitos, los que pueden ser activos o inactivos, o bien pueden ser eliminados intactos. Los productos del metabolismo, los metabolitos, pueden ser inactivos o bien, por el contrario, pueden tener una acción terapéutica o una toxicidad similar o distinta a la del fármaco original

Como ya se ha mencionado anteriormente, en el hígado se encuentran presentes una serie de enzimas que facilitan las reacciones químicas que favorecen la metabolización de los fármacos, como lo son la oxidación, la reducción y la hidrólisis de los fármacos; y también otras que adhieren sustancias al fármaco, produciendo reacciones llamadas conjugaciones. Los conjugados (moléculas del fármaco con sustancias adheridas) se excretan a través de la orina.

La excreción, en este caso, se refiere a los procesos que utiliza el cuerpo para eliminar un fármaco, procesos cuyas vías corresponden a: vía urinaria, biliar-entérica, sudor, saliva, leche y epitelios descamados (en orden decreciente de importancia). En este contexto son los riñones los órganos más importantes de excreción; particularmente eficaces en la eliminación de fármacos solubles en agua y de sus metabolitos.

Los riñones filtran los fármacos de la sangre y los excretan en la orina, pero existen muchos factores que afectan a la capacidad de excreción de los riñones. Un fármaco o un metabolito debe ser soluble en agua y no estar demasiado unido a las proteínas del plasma para que sea fácilmente eliminable por los riñones.

Entre los factores que afectan la excreción urinaria de los fármacos se pueden mencionar: la acidez de la orina, ya que ésta afecta la proporción en que se excretan algunos fármacos ácidos o alcalinos; la capacidad de los riñones (capacidad para tratar un flujo determinado de orina); el flujo de sangre a través de los riñones y del estado de éstos. También cabe señalar en este punto que el funcionamiento de los riñones va decreciendo a medida que la persona envejece: los riñones de una persona de 85 años tiene tan sólo la mitad de la eficacia excretando fármacos que los de una de 35 años. Muchas enfermedades pueden deteriorar esta capacidad de los riñones, especialmente la hipertensión, la diabetes y las infecciones renales recurrentes, al igual que la exposición a concentraciones elevadas de sustancias químicas tóxicas.

Otra forma de eliminación de fármacos se registra a través de la bilis. En este caso el hígado excreta algunos fármacos que a su vez penetran en el tracto gastrointestinal y terminan en las heces, ello en el caso que éstos no sean reabsorbidos en la sangre ni descompuestos.

Cabe hacer presente también que pequeñas cantidades de algunos fármacos también se eliminan en la saliva, el sudor, la leche materna y el aire espirado.

ANEXO B

Determinación Analítica de Fármacos

Determinación Analítica de Fármacos

Una amplia selección de metodologías analíticas se han aplicado en la cuantificación de compuestos disruptores endocrinos y fármacos que se encuentran presentes en el agua. Aunque la determinación directa es posible, la gran mayoría de los métodos utilizados consideran un proceso de extracción seguido de un análisis instrumental y/o inmunoensayo.

El tipo de extracción, y de agua utilizado, y el tipo de equipo experimental que se utiliza depende directamente de los compuestos y el tipo de muestra de agua que van a ser analizados. Debe considerarse, por ejemplo, que las aguas servidas son la más importante fuente de fármacos en lo que respecta a aguas superficiales. El análisis de efluentes de plantas de tratamiento de aguas servidas implica un desafío único para la cuantificación de trazas de elementos, dado que este tipo de efluente no sólo contiene los fármacos a niveles traza sino que además contiene numerosos compuestos interferentes asociados con materia orgánica. De la misma forma, se puede señalar que se requiere de extracción extensiva, limpieza y una instrumentación sofisticada para analizar dichos compuestos.

Muchas de las tecnologías para cuantificar la presencia de compuestos disruptores endocrinos y fármacos, en general en aguas naturales, utilizan extracción en fase sólida seguidas de un análisis instrumental utilizando para ello cromatografía de gas acoplada con espectrometría de masa, cromatografía líquida con espectrometría de masa, inmunoensayos o bien una combinación de estas técnicas. Cada método tiene sus ventajas y desventajas. (Snyder S.A., et al., 2003)

Dada la gran cantidad de fármacos que ingresan al medioambiente a través de las aguas servidas, en sus formas originales, sin haber pasado por un proceso de degradación o transformación, o bien como metabolitos; resulta casi imposible pensar que mediante el uso de un solo método analítico se pueda determinar la presencia de todos ellos, considerando además sus diferentes características físico-químicas. Por ejemplo una droga que se excreta únicamente como un metabolito, en general, es difícil encontrarla en las aguas servidas y por ende en el medio ambiente.

Varios son los métodos analíticos que se han desarrollado e informado para la determinación de fármacos en muestras biológicas tales como: suero, sangre u orina, con presencia en rangos de los $\mu\text{g L}^{-1}$. Los métodos más empleados en este caso corresponden a Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC, por sus siglas en inglés), Cromatografía de Gas/Espectrometría de Masa (GC / MS, por sus siglas en inglés); Cromatografía de Gases / Detector de Ionización de Llama (GC/FID, por sus siglas en inglés); y Cromatografía de Gas / tándem Espectrometría de Masa (GC / MS / MS, por sus siglas en inglés).

I. Descripción de los métodos más utilizados

En general, los fármacos pueden encontrarse en el medio ambiente en concentraciones que van desde los $\mu\text{g L}^{-1}$ a los ng L^{-1} . Para determinar la presencia de estos fármacos algunos de los métodos más utilizados corresponden a:

- **HPLC (High Performance Liquid Chromatography)**

En la cromatografía líquida los componentes de una mezcla son llevados a través de una fase estacionaria fijada dentro de la columna mediante el flujo de una fase móvil líquida; y la separación se basa en las diferencias de la velocidad de migración entre los componentes de la muestra, que vienen condicionadas por la naturaleza de los analitos y su interacción con las fases.

En el caso en que la fase estacionaria es relativamente polar y la fase móvil es relativamente apolar se está en presencia de una cromatografía líquida en fase normal. De lo contrario, cuando la fase estacionaria es relativamente apolar y la fase móvil es relativamente polar, se habla de cromatografía líquida en fase inversa.

La cromatografía líquida de alta eficiencia es el método más sofisticado y moderno de cromatografía líquida, en la que se utilizan partículas de fase estacionaria para el interior de la columna, con diámetros al nivel de μm para aumentar la eficiencia, con tiempos que van de minutos a 1 hora. La mayor parte de los instrumentos que se venden actualmente están equipados con calentadores de columna que permiten controlar la temperatura que va desde la cercana a la temperatura ambiente hasta los $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, considerando que a temperatura constante se obtienen mejores cromatogramas.

Esta técnica permite muy buenas separaciones e identificaciones de sustancias o grupos de sustancias en un periodo de tiempo corto, tanto cualitativa como cuantitativamente. Como condición, es imprescindible que la muestra sea soluble en un disolvente al ser la fase móvil un líquido (Chicharro Manuel)

- **GC/MS (Gas Chromatography /Mass Spectrometry)**

Cromatografía de Gas/Espectrometría de Masa: La cromatografía de gases es una técnica que permite la separación de mezclas muy complejas. Pero una vez separados, detectados, e incluso cuantificados todos los componentes individuales de una muestra, lo que se obtiene es el tiempo de retención de los correspondientes picos cromatográficos, lo que no resulta ser suficiente para una identificación inequívoca, sobre todo cuando se analizan muestras complejas.

La cromatografía de gases es una técnica que se realiza en fase gaseosa y que permite separar los compuestos que se encuentran presente en una corriente gaseosa (de un gas portador inerte como nitrógeno, helio hidrógeno y argón) que fluye a través de una fase estacionaria fijada a un tubo largo y fino. (Chicharro Manuel).

La cromatografía de gases permite obtener resultados tanto cualitativos como cuantitativos, mediante las siguientes alternativas de separación:

Mientras más se diluye la muestra, la separación de los compuestos que poseen una estructura química similar requiere de tiempos relativamente largos para llevarse a cabo.

Mientras menor es la dilución de la muestra, la separación de la mezcla de compuestos sencillos resulta ser más rápida.

En el caso de la espectrometría de masas, ésta permite identificar de manera casi inequívoca cualquier sustancia pura, pero normalmente no permite identificar los componentes individuales de una mezcla, sin que previamente se hayan separado previamente sus componentes, ello debido a la extrema complejidad del espectro obtenido por superposición de los espectros particulares de cada componente. (Gutiérrez M.C., et al., 2002)

La espectrometría de masas es una técnica experimental que permite la medición de iones derivados de moléculas. El espectrómetro de masas es un instrumento que permite analizar con gran precisión la composición de diferentes elementos químicos e isótopos atómicos, separando los núcleos atómicos en función de su relación masa-carga (m/z). Puede utilizarse para identificar los diferentes elementos químicos que forman un compuesto, o para determinar el contenido isotópico de diferentes elementos en un mismo compuesto. Con frecuencia se encuentra como detector de un cromatógrafo de gases, en una técnica híbrida conocida por sus iniciales en inglés, GC-MS.

El espectrómetro de masas mide razones carga/masa de iones, calentando un haz de material del compuesto a analizar hasta vaporizarlo e ionizar los diferentes átomos. El haz de iones produce un patrón específico en el detector, que permite analizar el compuesto. En la industria es altamente utilizado en el análisis elemental de semiconductores, biosensores y cadenas poliméricas complejas. (http://es.wikipedia.org/wiki/Espectro%C3%B3metro_de_masas)

Un equipo de espectrometría de masas consta de cinco módulos fundamentales: i) sistema de introducción de muestras; ii) fuente de ionización; iii) analizador de masas; iv) detector y v) procesador de datos. En lo que se refiere a la introducción de las muestras se tienen dos métodos cromatográficos diferentes: el de líquido de alta resolución (HPLC) y el de gases (GC) (Fernández-Lainez Cynthia, et al., 2009)

Es por ello que la asociación de las dos técnicas, GC (“Gas Chromatography”) y MS (“Mass Spectrometry”) da lugar a una técnica combinada GC-MS que permite la separación e identificación de mezclas complejas.

- **GC/FID (Gas Chromatography/Flame Ionization Detector)**

Cromatografía de Gas/ Detector de Ionización de llama: en este caso junto a la cromatografía de gases se utiliza un detector no selectivo. A excepción de unos pocos compuestos orgánicos, como el monóxido de carbono, el FID detecta todos los compuestos que contienen carbono. (<http://www.chromatography-online.org/directory/methdcat-2/page.html>)

En el caso de un detector de ionización de llama (FDI) se trata de un tipo de detector de gas que se utiliza en cromatografía de gases, y que permite mejorar la detección de los compuestos orgánicos presentes en la muestra, ello debido básicamente a la concentración de carbono existente en un compuesto en particular, la que de ser alta permite una fácil detección mediante ionización de llama, considerando además la sensibilidad del método. (http://en.wikipedia.org/wiki/Flame_ionization_detector)

- **GC/MS/MS (Gas Chromatography / tandem Mass Spectrometry)**

Cromatografía de Gases con tándem de Espectrometría de Masas:

La palabra *tándem* viene del inglés *tandem*, cuyo significado inicial es “bicicleta de dos asientos”, también tiene la acepción de “conjunto de dos elementos que se complementan” o “reunión de dos personas que colaboran en algo”.

Un equipo de MS/MS está constituido de seis componentes básicos: 1) sistema de introducción de muestra; 2) fuente de ionización; 3) primer analizador de masas (MS1); 4) cámara o celda de colisión; 5) segundo analizador de masas (MS2); 6) detector. La técnica usualmente se abrevia como: *tándem MS*, *MS/MS*, *MS2*, *QqQ* (en el caso de los equipos triple cuadrupolo). (Fernández-Lainez Cynthia., et al., 2009).

En la actualidad existen diferentes acoplamientos entre los componentes de los equipos de MS/MS (metodología analizada en el punto anterior), que se diseñan de acuerdo a la naturaleza de las moléculas de interés. Uno de los equipos más utilizados en química clínica es el de tipo triple cuadrupolo, acoplado a una fuente de ionización por “electrospray” (ESI). Este equipo funciona de la siguiente manera: Una vez que la muestra ha sido introducida, sufre una ionización suave por ESI para adquirir carga; posteriormente pasa al MS1 en donde los componentes de la muestra se separan y ordenan de acuerdo a su relación masa-carga (m/z). Los iones pasan por la celda de colisión en donde se generan fragmentos como producto de su colisión con un gas inerte; los fragmentos generados pasan por el MS2, los cuales se pueden correlacionar con las moléculas intactas producidas en el MS1. Los resultados generados se registran en forma de espectro de masas que es como la huella digital de los compuestos.

Con esta técnica se pueden detectar y cuantificar selectivamente múltiples analitos dentro de una familia de compuestos. También se puede obtener información estructural acerca de un compuesto a través de la formación de fragmentos específicos y es útil para descubrir compuestos en mezclas complejas de acuerdo a su patrón de fragmentación. Gracias al desarrollo de este tipo de tecnologías, la química clínica está pasando por un periodo de transición de los análisis individuales, aquellos en los que se utilizaba una muestra de sangre (del orden de mililitros) para la determinación de un solo metabolito, hacia la obtención de “perfiles” en los que se obtiene una gran cantidad de información a partir de una muestra de aproximadamente 100 microlitros de sangre, en un tiempo muy corto. (Fernández-Lainez Cynthia, et al., 2009)

- **LC-ES/MS/MS (Liquid Chromatography – electrospray tandem mass spectrometry)**

Cromatografía líquida – electrospray *tándem* espectrometría de masas: en este caso se trata de un análisis mediante cromatografía líquida con ionización de electrospray acoplado a un *tándem* de espectrómetros de masa.

En lo que se refiere a la técnica de ionización por electro spray, esta se trata de una técnica que se utiliza cuando la técnica de espectrometría de masas está presente, y se utiliza para producir iones a partir de macromoléculas. La muestra se hace pasar a través de un capilar, donde se aplica un alto potencial eléctrico, provocándose que a la salida del capilar la solución se dispersa en forma de spray, las que se evaporan rápidamente liberando moléculas protonadas a la fase gaseosa, las que luego son analizadas vía espectrometría de masa.

(http://www.cbm.uam.es/mkfactory.esdomain/webs/cbmso/plt_Servicio_Pagina.aspx?IdServicio=29&IdObjeto=104)

II. Ejemplos de métodos analíticos utilizados para diferentes grupos de fármacos.

El amplio rango de compuesto fármacos que se pueden encontrar en el medio ambiente y las concentraciones a las cuales se presentan, hace que sea prácticamente imposible desarrollar un único método que pueda determinarlos a todos.

Se han realizado una serie de investigaciones al respecto, encontrándose que para un cierto tipo de compuestos, de la misma familia, algunos de los métodos descritos anteriormente entregan mejores resultados. A continuación se detallan algunos de los resultados encontrados.

Drogas ácidas (antiinflamatorios, reguladores de lípidos)

El término drogas ácidas se utiliza para definir a los fármacos que están compuestos por fracciones carboxílicas y uno o dos grupos hidroxifenólico. Un método multi-analítico ha sido descrito por algunos investigadores para la determinación de diferentes drogas ácidas pertenecientes a la clase médica que considera fármacos tales como antiinflamatorios, reguladores de lípidos, junto con compuestos tales como el ácido salicílico, el principal metabolito de ácido acetilsalicílico, así también como antisépticos fenólicos en aguas servidas, ríos y agua para consumo humano. El método consiste en la extracción en fase sólida (SPE) utilizando RP-C18⁵ (fase reversa C18), seguida por metilación de los grupo carboxilo con diazometano, acetilación de grupos hidroxifenólicos con anhídrido acético/trietilamina(1:1 , v/v) y determinación por GC / MS o bien GC / MS / MS.

Estudios realizados para las drogas ácidas (antiinflamatorios, reguladores de lípidos) y sus metabolitos fueron simultáneamente determinados con antisépticos fenólicos, mostrando recuperaciones de residuos de fármacos frecuentemente por sobre el 80% y la desviación estándar varió entre 5 y 26%. El promedio de las recuperaciones de los antisépticos fenólicos es de entre 49 y 97%; y límites de cuantificación bajo los 10 ng/L se han obtenido en efluentes de plantas de tratamiento de aguas servidas así como en agua de río utilizando GC/MS; y bajo los 1 ng/L utilizando cromatografía de gases –trampa de iones- espectrometría de masas. En este caso una temperatura de -15 °C es esencial para la determinación simultánea de antisépticos fenólicos, ya que de lo contrario grupos hidroxifenólicos metilados y trifluoroacetilados se pueden formar. Para analizar alternativamente drogas ácidas o antisépticos solamente la metilación con diazometano o la trifluoroacetilación ha podido ser utilizada para realizar dicho análisis.

Así puede señalarse que diversas son las investigaciones particulares realizadas al respecto, quedando demostrado que existe una gran variedad de metodologías para concentración y derivación de drogas ácidas (fármacos ácidos) donde las alternativas que predominan se refieren a SPE y GC/MS.

⁵ La extracción en fase sólida es una técnica cromatográfica utilizada para preparar las muestras para su posterior análisis, mediante la eliminación de sustancias interferentes que puedan estar presentes. Lo anterior se logra mediante la retención de la sustancia de interés y lavando todo lo demás que no interesa o bien mediante la retención de los interferentes y eluyendo(retirando desde una columna de cromatógrafo) el producto de interés. (<http://www.whatman.com/solidphaseextractionspe.aspx>). RP-C18 (fase reversa C-18) se refiere al hecho de la utilización en la fase reversa del método de una resina que posee una cadena lineal de 18 carbonos y a la cual se le denomina como C₁₈. (<http://depa.pquim.unam.mx/proteinas/estructura/EPrpc.html>)

Betabloqueadores y β_2 - simpaticomiméticos⁶

Estas sustancias farmacéuticas contienen una estructura secundaria de aminoetanol, así como varios grupos hidroxilo. Dado el gran número de grupos funcionales hidroxilo en la estructura de estos compuestos, se tiene que poseen una polaridad relativamente alta, por lo que si para realizar su análisis se va a utilizar GC es esencial que se realice una derivatización⁷ eficiente.

Dos alternativas de métodos analíticos han sido desarrolladas en este caso, las cuales permiten la determinación simultánea de betabloqueadores y β_2 - simpaticomiméticos en aguas servidas, ríos y agua para consumo humano, utilizando para ello ya sea GC/MS o bien LC-ES/MS/MS. En el caso de GC/MS la preparación de las muestras incluye SPE, y un paso doble de derivatización por sililación (derivación con silicio) de los grupos hidroxilo y trifluoroacetilación de las estructuras de amino secundarias.

Una comparación de los dos métodos de detección antes mencionados permite observar que la LC-ES/MS/MS posee ventajas especialmente para el análisis de los compuestos más polares. Por ejemplo, el betabloqueador atenolol o Sotalol sólo pudo ser determinado mediante la utilización de LC-ES/MS/MS; y cuando la derivatización de los grupos hidroxilo fue incompleta, la determinación por GC/MS fue inapropiada.

Fármacos neutros.

Se utiliza el término fármacos neutros para compuestos diferentes de varias e diferentes clases médicas, los cuales no contienen grupos funcionales ácidos y, por ende, pueden ser enriquecidos a pH neutro, por medio de fase reversa y lo absorbido puede generalmente ser analizado por GC/MS, sin derivatización. En este grupo se pueden incluir reguladores de lípidos, agentes antiepilépticos, drogas psiquiátricas, antiinflamatorios y vasodilatadores.

Un método analítico desarrollado, y que considera SPE, mostró que la determinación de carbamazepina, ciclofosfamida, iofosfamida y otros fármacos fueron frecuentemente sujeto de interferencias por parte de sustancias orgánicas co-extractantes, en muestras de aguas de río y de aguas servidas. De esta forma, se ha logrado desarrollar positivamente un método alternativo de LC-ES/MS/MS para la determinación de estos fármacos neutros. Ahora bien, si se utiliza la técnica de HPLC, las condiciones para la determinación de los fármacos son similares a las utilizadas para estudiar al presencia de betabloqueadores y β_2 - simpaticomiméticos.

Las recuperaciones observadas para el caso de drogas neutras, que son determinadas mediante el uso de GC/MS, generalmente exceden el 70%.

⁶ En farmacología, las sustancias simpaticomiméticas simulan los efectos de la hormona epinefrina (adrenalina) y la hormona/neurotransmisor norepinefrina (noradrenalina). Los medicamentos simpaticomiméticos elevan la presión sanguínea y tienden a ser bases débiles. (<http://es.wikipedia.org/wiki/Simpaticomim%C3%A9tico>)

⁷ La derivatización es una técnica usada en análisis químico que transforma un compuesto químico en un producto de la estructura química similar, llamada derivado. (<http://www.encyclopediaspana.com/Derivatizaci%C3%B3n.html>)

Antibióticos

Varias son las metodologías que se han utilizado para la determinación de una serie de antibióticos, tales como penicilinas, tetraciclinas y sulfonamidas, entre otras, en muestras de agua en rangos menores a ng L^{-1} . Entre estas metodologías se cuentan GC, que requiere de una derivatización previa de las moléculas polares; HPLC acoplada a tándem MS/MS; y LC-MS/MS. El investigador Hirsch et al., (1998) estudió un método analítico múltiple, mediante el cual las muestras fueron enriquecidas utilizando un procedimiento de liofilización⁸ (secado por congelación) o bien uno de SPE (extracción en fase sólida); desarrollando el análisis por medio de LC-ES/MS/MS. En este caso las razones de recuperación promedio superaron el 70%, sin embargo, con una excepción y una cuantificación límite de 50ngL^{-1} para la tetraciclina y de 20 ng L^{-1} para todos los otros antibióticos que fueron analizados.

Estrógenos:

Los estrógenos corresponden a un grupo de compuestos que contienen en su estructura grupos fenólicos y en algunas ocasiones hidroxilo alifáticos. Dadas sus propiedades físico-químicas similares los estrógenos naturales (por ejemplo, estrona y 17β -estradiol) y el contraceptivo sintético (por ejemplo, 17α -etinilestradiol) pueden ser analizados simultáneamente. Básicamente, los estrógenos poseen una alta lipofiliidad ($\log K_w$ 3.5-4.6) respecto de todos los otros fármacos de consumo humano antes mencionados y sus cantidades excretadas son extremadamente bajas. De esta forma un requisito que debe tener un método experimental para el análisis, en medio acuoso, de estas sustancias es que su límite de cuantificación esté bajo 1 ng L^{-1} .

Las investigaciones realizadas respecto de la determinación de estrógenos en agua muestran que los métodos más utilizados corresponden a SPE, sililación y detección mediante GC/MS o GC-trampa iones MS/MS, con límites de cuantificación en rangos menores a ng L^{-1} . Si se utiliza LC la etapa de derivación se puede obviar.

En el caso de utilizar técnicas con biomarcadores para exposición a estrógenos en el medio ambiente acuático, lo que se analiza es un incremento de la vitelogenina en el plasma (proteína de la yema del huevo) en peces macho.

En síntesis, los métodos analíticos discutidos anteriormente se han utilizado para la determinación de la presencia de fármacos en diferentes matrices de agua, entre las que se consideran aguas servidas con altas cargas contaminantes, así como aguas de ríos y aguas para consumo humano.

Como se ha podido apreciar, son variados los métodos analíticos que se pueden utilizar para determinar la presencia de compuestos farmacéuticos en agua, ya sea en río, lagos, aguas servidas o agua para consumo humano. Sin embargo, a pesar de existir dichos métodos, las características de cada una de las sustancias a analizar, y las cantidades que se encuentran presentes en el

⁸ La liofilización es un proceso en el que se congela el producto y una vez congelado se introduce en una cámara de vacío para que se separe el agua por sublimación. De esta manera se elimina el agua desde el estado sólido al gaseoso del ambiente sin pasar por el estado líquido. (<http://es.wikipedia.org/wiki/Liofilizaci%C3%B3n>)

ecosistema hacen que su utilización sea específica, y que por ende, no sirvan todos los métodos detallados para todas las familias de fármacos a analizar.

Numerosas han sido las experiencias que a nivel internacional han desarrollado distintos investigadores, tratando de establecer un único método analítico que permita determinar todos los fármacos presentes en muestras de agua. Así, se ha llegado a determinar que los métodos aplicados que incluyen GC/MS, GC/MS/MS, y principalmente LC-EC/MS/MS resultan ser los más apropiados para la determinación de fármacos y antisépticos fenólicos presentes en muestras ambientales de agua, en donde la presencia de éstos se encuentra bajo el rango de los ng L^{-1} .

ANEXO C

Protocolo Muestreo de Campo

Pharmaceuticals in Wastewater – Field Sampling Protocol - Chile

Pharmaceuticals in Wastewater – Field Sampling Protocol - Chile

Description:

- This method is used to collect waste water samples from very dirty sites with the potential to have high matrix effects in the mass spectrometer.
- It describes the preparation of preservatives needed for sampling, the preparation of sampling bottles and the field sampling protocols.
- The sample volume used for extraction is much lower than previous methods (100 mL vs 500 mL).
- The spiked deuterated standard concentration is doubled from previous methods to help compensate for matrix effects (200 µL rather than 100 µL of stock)

WARNING – *Sodium azide is extremely toxic*

- Wear safety glasses (even over prescription glasses)
- Wear an old lab coat
- Wear a face mask
- Only open the chemicals in the fume hood
- Weigh bottle first, tare balance, add chemical in fume hood, close bottle, check the weight and repeat these steps till you get the proper mass needed

Standard preparation:

200 g/L Sodium Azide Stock Solution (NaN₃)

- Weigh 50 g of sodium azide and place in a 500 mL amber glass bottle
- Add 250 mL of DI water
- Mix well
- Store in refrigerator at 4 °C

20 g/L Ascorbic acid stock solution (AA)

- Weigh 2 g of ascorbic acid and place into a 150 mL amber glass bottle
- Add 100 mL of DI water
- Mix well
- Store in refrigerator at 4 °C
 - o Note: This solution is made up fresh every time sample bottles are prepared. Adjust total volume of stock solution prepared depending on the total number of samples required.

Notes:

- Both preservatives need to be added to the sample prior to shipping. You can prepare the bottles with both preservatives added before going into the field but you need carefully add the sample to the bottle so that none of the preservative is lost.
-

- In some cases, it is easier to add the preservative after the sample has been collected so we remove a specific volume of wastewater and then add the preservative to the bottle being careful to make sure there is no headspace (bubbles) at the top of the bottle.
- The final concentration of sodium azide per bottle should be 1g/L so the concentrations added can be adjusted depending on the size of bottle used.
 - o eg. Add 5 mL of sodium azide to a 1000 mL bottle
 - o eg. Add 2.5 mL of sodium azide to a 500 mL bottle
 - o eg. Add 0.5 mL of sodium azide to a 100 mL bottle
- The final concentration of ascorbic acid per bottle should be 50 mg/L so the concentrations added can be adjusted depending on the size of bottle used.
 - o eg. Add 2.5 mL of ascorbic acid to a 1000 mL bottle
 - o eg. Add 1.25 mL of ascorbic acid to a 500 mL bottle
 - o eg. Add 0.25 mL of ascorbic acid to a 100 mL bottle

Sample bottle preparation:

- Pipette 0.50 mL of **200 g/L Sodium Azide Stock Solution** into each 100 mL amber glass bottle
- Pipette 0.25 mL of **20 g/L Ascorbic acid stock solution** into each 100 mL amber glass bottle just prior to sampling
- Cap tightly
- Clearly label each bottle with the sample type, sample name, sample number, date, time and the name of the person collecting the samples
- Place bottles securely in a cooler to transport to the sampling site
- Place a couple of ice packs in the cooler

Sample collection:

- Using a clean beaker or some other container collect a sample of waste water from the collection site
- Carefully fill the 100 mL sample bottle by pouring the water from the larger beaker
- Fill each sample bottle completely full with water (ensure there is no air at the top of the bottle and that the water does NOT overflow)
- IF shipping the samples directly to the University of Waterloo rather than extracting in Chile - Pipette 200µL of a **100 µg/L d-Pharmamix Plus Spiking Solution** into the sample bottle.
- IF extraction is completed in Chile then the addition of the spike will be completed after filtration prior to extraction (which is more accurate if completed within a few days after collection).
- Collect triplicate samples for each sampling location
- Close the lid tightly
- Ensure the bottles are clearly labeled and the label is secure onto the bottle



- Place sample bottles in a cooler filled with ice packs using bubble wrap to separate each bottle to prevent them from colliding and/or breaking
- Securely close the cooler lid and seal with tape
- Transport to the University of Waterloo via courier to:
 - o c/o Prof. Mark Servos
Department of Biology
University of Waterloo
200 University Ave W
Waterloo, ON
N2L 3G1

ANEXO D

Protocolo Método Extracción Fase Sólida

Solid Phase Extraction Method For Pharmaceuticals in Waste Water with Isotope Dilution - Chile

Solid Phase Extraction Method For Pharmaceuticals in Waste Water with Isotope Dilution - Chile

Materials:

- 12-port Visiprep vacuum manifold (#57030-U, Supelco)
- Vacuum pump (Gast oil-less diaphragm-type pressure/vacuum pump, # 01-092-29, Fisher Scientific) with 2 L filter funnel to catch excess water/solvent
- Oasis HLB cartridges (#186000115, 6cc, 500mg, Waters)
- SPE large volume samplers (#57275, Teflon tubing (3 mm i.d x 4 mm o.d x 60 mm, #57276), stainless steel weights (#57278) and SPE tube adaptors for sample introduction(# 57277), Supelco)
- Dionex SE 500 solvent evaporator modified with 40 mL scintillation vials to hold test tubes
- Test tubes (disposable culture tubes borosilicate glass, 15x85 mm, #14-961-28, Fisherbrand)
- 2 mL amber glass vials (Target DP vials, #C4000-2W, National Scientific)
- Vial caps (DP blue caps and TST septa, #C4000-53B, National Scientific)
- Vial inserts (5 mm, Kim spring, PP conical insert, 0.15 mL 100/pk, #C4012-530P, National Scientific)
- HPLC grade Methanol (Fisher Scientific)
- HPLC grade Water (Fisher Scientific)
- HPLC grade tert-butyl methyl ether (MTBE) (Sigma-Aldrich)

Initial preparation:

- Print and fill in SPE Sample Spreadsheet with each block corresponding to the 12 positions on the SPE vacuum manifold
 - Label with a black marker each of the SPE cartridges with the sample ID
 - Label with a black marker each of the test tubes with the sample ID
 - Cover the test tubes with all purpose laboratory wrap until use
 - Label 1 set of 2mL amber glass vials with a fine tip black marker with the sample date, sample location and sample name and organize them onto wooden vial blocks
 - Cover the vials with all purpose laboratory wrap until use
 - Clean the SPE large volume samplers
-

Cleaning of SPE large volume samplers:

- Attach previously used SPE tubes to the SPE tube adaptors
- Place SPE tubes into the vacuum manifold
- Place the stainless steel weights from all 12 adaptors into a 500 mL Erlenmeyer flask
- Add approximately 300 mL of methanol to the flask
- Turn on vacuum pump and allow the methanol to run through the Teflon tubing
- Ensure that all 12 ports are receiving methanol
- Add approximately 300 mL of DI water to the flask
- Turn on the vacuum pump and allow the water to run through the Teflon tubing
- Ensure that all 12 ports are well cleaned with water
- Clean the SPE large volume samplers before and after each use
- Remove

Preconditioning:

- Setup the SPE manifold with labeled SPE cartridges in each port
- Turn on vacuum pump
- Turn each valve approximately 1/8 to 1/4 of a turn to start flow
- Add each solvent to every cartridge and allow time to drain
 - o Add 5 mL of MTBE and drain
 - o Add 5 mL of methanol and drain
 - o Add 5 mL of HPLC grade water
 - o Flow rate ~5 mL/min
- Empty the filtration flask and pour waste in the *Extraction Waste* bottle

Quality control samples:

- Every extraction batch requires three quality control samples – Matrix Spike 1 (MS1), Matrix Spike 2 (MS2) and a Blank
- Fill three 100 mL amber glass bottles or beakers with DDH₂O
- Label the bottles MS1, MS2 and Blank
 - o MS 1 and MS2
 - Pipette 200 µL of *100 µg/L d-Pharmamix Plus Spiking Solution* into each bottle
 - Shake/stir carefully without losing any water or standard
 - o Blank – Do NOT place anything into this bottle

Sample filtration:

- If the water samples contain a lot of suspended solids or organic matter (like fish tank water or waste water) then the samples need to be filtered prior to SPE
 - Setup the vacuum filtration apparatus in the fumehood (many can be setup in parallel if there are many samples)
-

- Attach the hose from the “in” outlet of the vacuum pump to the side arm of the filter flask
- Attach silicone stopper with fritted glass support onto the top of a 1 L filter flask
- Using clean tweezers, place a glass fiber filter onto the fritted glass support
- Wet the filter paper with several drops of DDH₂O to remove airspace
- Place the glass funnel on top of the fritted glass support
- Hold the fritted glass support and the glass funnel securely using an aluminum clamp
- Turn on the vacuum pump and begin filtering
- Change the filter paper frequently and use increments of sample to prevent clogging of the filter and slow filtration
- Dispose of filter paper in the garbage
- Measure 100 mL aliquots of waste water samples into clean beakers for extraction
- IF samples are extracted in Chile, pipette 200 µL of **100 µg/L d-Pharmamix Plus Spiking Solution** into each sample
- Shake/stir samples carefully without losing any water or standard

Sample introduction:

- Connect the Teflon tubing and adaptors to the end of the each SPE cartridge
- Place the end with the weight into the corresponding sample bottles/beakers
- Open the manifold valve and turn on the vacuum
- Adjust the individual valves on each cartridge to control the flow at a steady drop
 - Flow rate = ~15 mL/min
 - Vacuum pressure cannot exceed 20” Hg
- Notes:
 - Keep watching the filter flasks to ensure they do not overflow which may damage the pump
- Rinse cartridge with 5 mL HPLC grade water
- Allow to dry under vacuum for about 15 mins
- Close manifold valves

Sample elution:

- Clean the glass SPE container 3 times with DI water and dry well
- Dry each manifold valve and the manifold cover
- Place labeled test tubes in the appropriate slots in the collection rack
- Place rack into the manifold and replace cover
- Add 5 mL of methanol in the cartridge and collect the eluted fraction
- Turn on the vacuum and allow 1 mL of methanol to elute
- Turn off the vacuum and allow gravity to elute the last 4 mL (~15 mins)

.....

- Add 5 mL of 10/90 (v/v) methanol/MTBE and collect the eluted fraction in the same test tube
- Turn on the vacuum and allow 1 mL of solvent to elute
- Turn off the vacuum and allow gravity to elute the last 4 mL (~15 mins)
- After there are no more drops from the cartridge, turn on the vacuum slowly to aspirate the remaining solvent
- Allow to dry under vacuum for ~ 15 mins
- Turn off the vacuum
- Lift the cover and carefully remove the collection rack

Sample evaporation:

- Set up the solvent evaporator
 - o Remove the red protective caps from the nozzles to be used (careful not to lose any of the caps)
 - o Attach the evaporator needles to each of the nozzles
 - o Open the valve on top of the nitrogen cylinder to turn on the flow
 - o Ensure the nitrogen cylinder has more than 500 psi remaining (right gauge)
- Place test tubes in the evaporator
- Turn on a gentle stream of nitrogen by adjusting the second regulator valve (far left valve) to ~ 20 psi (left gauge)
- Evaporate the extracts to dryness using a gentle stream of nitrogen gas lowering the nozzles as needed
- Close the second regulator valve
- Close the nitrogen cylinder valve
- Remove test tubes from the evaporator

Reconstitution:

- Add 500 μ L of methanol reconstitution solution (with Lorazepam and Chloramphenicol internal standards) to each test tube
- Shake test tubes for ~15 s on a vortex mixer (speed set at 8)
- Transfer the solution to a 2 mL labeled amber glass sample vial
- Place samples into labeled cryoboxes and store in the freezer (-20 °C) until analysis (<1 week)

ANEXO E

Protocolo Análisis Cromatográfico

Method

1. Field sampling

Wastewater samples were collected in 125 mL amber glass bottles, preserved with sodium azide, stabilized with ascorbic acid, and then transported to the lab. Samples were stored at 4 °C prior to analysis.

2. Sample extraction

Solid phase extraction was used to extract pharmaceuticals and selected contaminants from wastewater samples. Samples were spiked with deuterated standards (with the exception of lincomycin and monensin since isotopically labelled standards were unavailable) prior to extraction to compensate for possible matrix effects from the analysis. Oasis HLB cartridges (6cc, 500 mg) were used to extract a wide variety of neutral and acidic compounds from the samples. Manual extractions were completed using a Supelco SPE vacuum manifold. Cartridges were preconditioned sequentially with methanol, MTBE and water prior to the addition of 100 mL sample at a flow rate of ~ 5mL/min. Cartridges were eluted with methanol and methanol:MTBE (10:90 v/v), dried to dryness with a gentle stream of nitrogen gas and reconstituted with 500 µL of methanol plus internal standards (Lorazepam and Chloramphenicol). Samples are stored at -20 °C until analysis.

3. Analysis

Analysis of the contaminants of interest was completed using a 1200 Agilent LC with a Sciex API 3200 QTRAP MS with electrospray ionization using multiple reaction monitoring. The column used was an Agilent Eclipse XBD-C18 (5µm x 4.6 mm x 150mm). An elution

gradient is used for both positive and negative modes. Samples will be injected to look at both positive and negative modes for more sensitivity of particular analytes. Mobile phase A is 100% water with 5mM of ammonium acetate and mobile Phase B is 100% methanol.

Positive mode LC elution gradient:

Time (min)	A%	B%
0	90	10
0.5	90	10
0.51	50	50
8	0	100
10	0	100
10.01	90	10
15	90	10

Negative mode LC elution gradient:

Time (min)	A%	B%
0	90	10
0.5	90	10
0.51	60	40
8	0	100
11	0	100
11.5	90	10
16	90	10

Calibration curves in an appropriate range were completed before each sample batch is injected onto the instrument and confirmation of peak shape, retention time and peak area is looked at before samples are analyzed. Each sample is injected once at a volume of 20 μ L. Methanol blanks are ran in between each sampling site.

The ion source parameters are tuned for the batch of compounds and are listed in the tables below for positive and negative mode. Other compound dependant parameters are tuned for each analyte as well and are available upon request.

Source dependant parameters:

	Positive	Negative
Curtain gas (psig)	30	10
Collision gas (psig)	8	6
Ionspray voltage (V)	5500	-4500
Temperature (°C)	750	750
Ion source gas 1 (psig)	50	60
Ion source gas 2 (psig)	30	40

The WATER Laboratory is currently analyzing the list of required pharmaceuticals as well as additional selected contaminants of interest. The detection limits of all compounds in clean water are below the required 10 ng/L. We must caution however that differences in the source waters may affect the actual MDLs, especially if there is significant matrix suppression. Although addition of isotopically labeled surrogates ensures the integrity of the analysis, matrix suppression can differ among sites and samples (treated vs finished water) and affect the final detection limits.

Table 1. List of pharmaceuticals and selected contaminants analyzed

<i>Name</i>	<i>Abbv.</i>	<i>Mode</i>	<i>MDL (ng/L)</i>	<i>Precursor Ion</i>	<i>Product Ion</i>	<i>Relevance</i>
1 Atenolol Atenolol – d7	ATEN	Pos	2	267 274	145 145	Beta blocker
2 Atorvastatin Atorvastatin – d5	ATOR	Pos	8	559 564	440 445	Lipid regulator
3 Bisphenol A Bisphenol A – d16	BPA	Neg	4	227 241	211 142	Industrial chemical
4 Carbamazepine Carbamazepine – d10	CBZ	Pos	1	237 247	174 204	Anti-epileptic
5 Diclofenac Diclofenac – d4	DCF	Neg	7	294 298	250 254	Anti-inflammatory
6 Fluoxetine Fluoxetine – d5	FLU	Pos	3	310 315	44 44	Anti-depressant
7 Gemfibrozil Gemfibrozil – d6	GFZ	Neg	3	249 255	121 121	Lipid regulator

8	Ibuprofen Ibuprofen – d3	IBU	Neg	2	205 208	161 164	Anti-inflammatory
9	Lincomycin	LIN	Pos	1	407	126	Veterinary antibiotic
10	Monensin	MON	Pos	1	693	675	Veterinary antibiotic
11	Naproxen Naproxen – d3	NPX	Neg	3	229 232	170 173	Anti-inflammatory
12	Norfluoxetine Norfluoxetine – d5	NFLX	Pos	6	296 301	134 139	Metabolite
13	Sulfamethoxazole Sulfamethoxazole – d4	SULF	Pos	1	254 258	156 160	Antibiotic
14	Triclocarban Triclocarban – d4	TCCB	Neg	4	315 317	162 160	Antibacterial
15	Triclosan Triclosan –d3	TCS	Neg	10	287 290	35 35	Antibacterial
16	Trimethoprim Trimethoprim – d3	TRIM	Pos	1	291 294	261 230	Antibiotic
17	10,11- epoxide Carbamazepine 10,11- epoxide Carbamazepine – d10	e-CBZ	Pos	10	253 263	174 190	Metabolite
18	o-hydroxy Atorvastatin o-hydroxy Atorvastatin-d5	o-ATOR	Pos	10	575 580	440 445	Metabolite
19	p-hydroxy Atorvastatin p-hydroxy Atorvastatin-d5	p-ATOR	Pos	10	575 580	440 445	Metabolite
20	Atrazine Atrazine – d5	ATRZ	Pos	10	216 221	174 179	Pesticide
21	Caffeine Caffeine – d3	CAFF	Pos	10	195 198	123 123	Stimulant
22	Venlafaxin Venlafaxin – d6	VEN	Pos	1	278 284	58 64	Anti-depressant

The analyte list represents a diversity of pharmaceuticals and their metabolites, many of which have been found in water or wastewater samples throughout Canada. Atrazine has been included in the list of selected contaminants since it is a commonly found pesticide in watersheds. In addition, several antibiotics used in humans or animals, and caffeine have been detected previously in drinking water sources and may serve to help in the interpretation of the overall results.

Chromatograms of standards (Figures 1 and 2) and real drinking samples (Figure 3, untreated and Figure 4, treated) are shown below. Each peak is seen as two since the surrogate is also included in this mixture with the exception of Lincomycin and Monensin where isotopically labeled standards are not available.

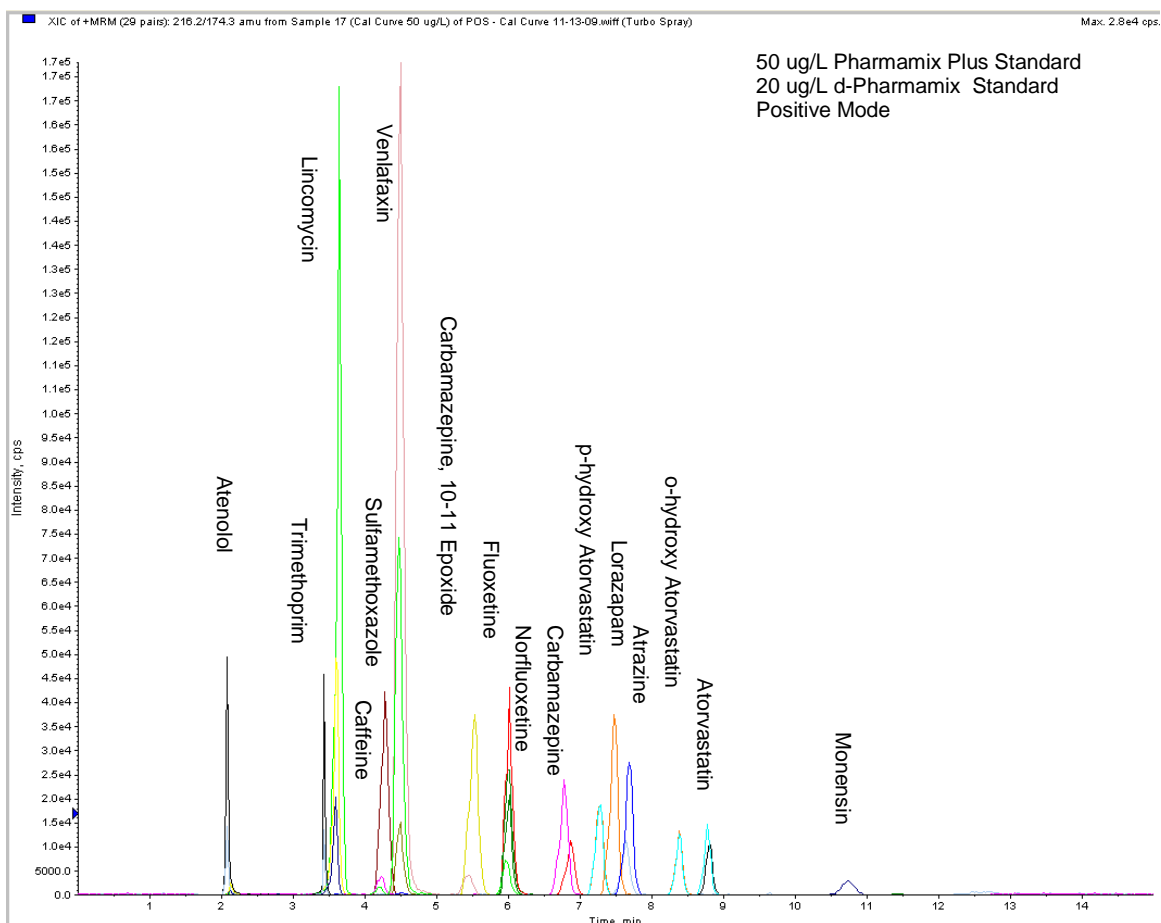


Figure 1. Chromatogram of selected contaminants in positive ionization mode

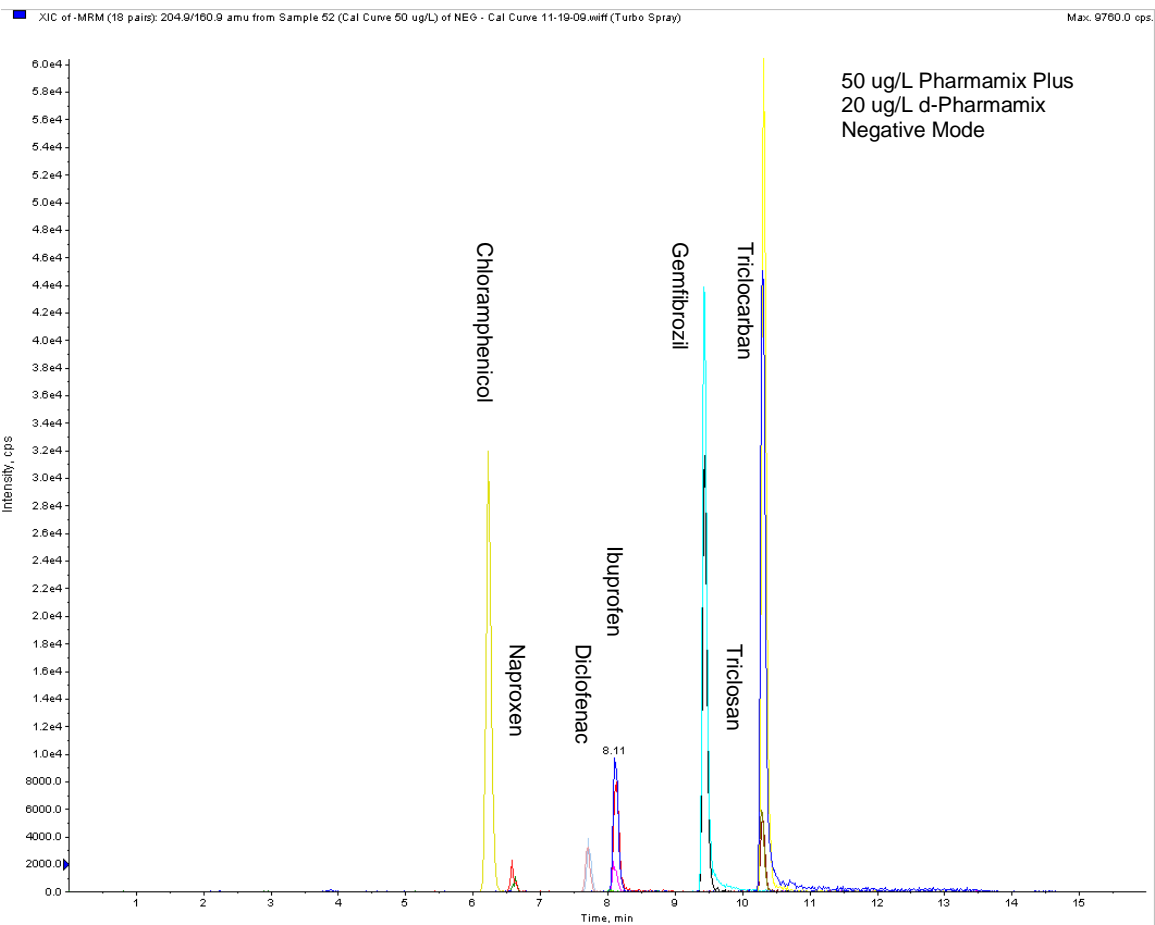


Figure 2. Chromatogram of selected contaminants in negative ionization mode

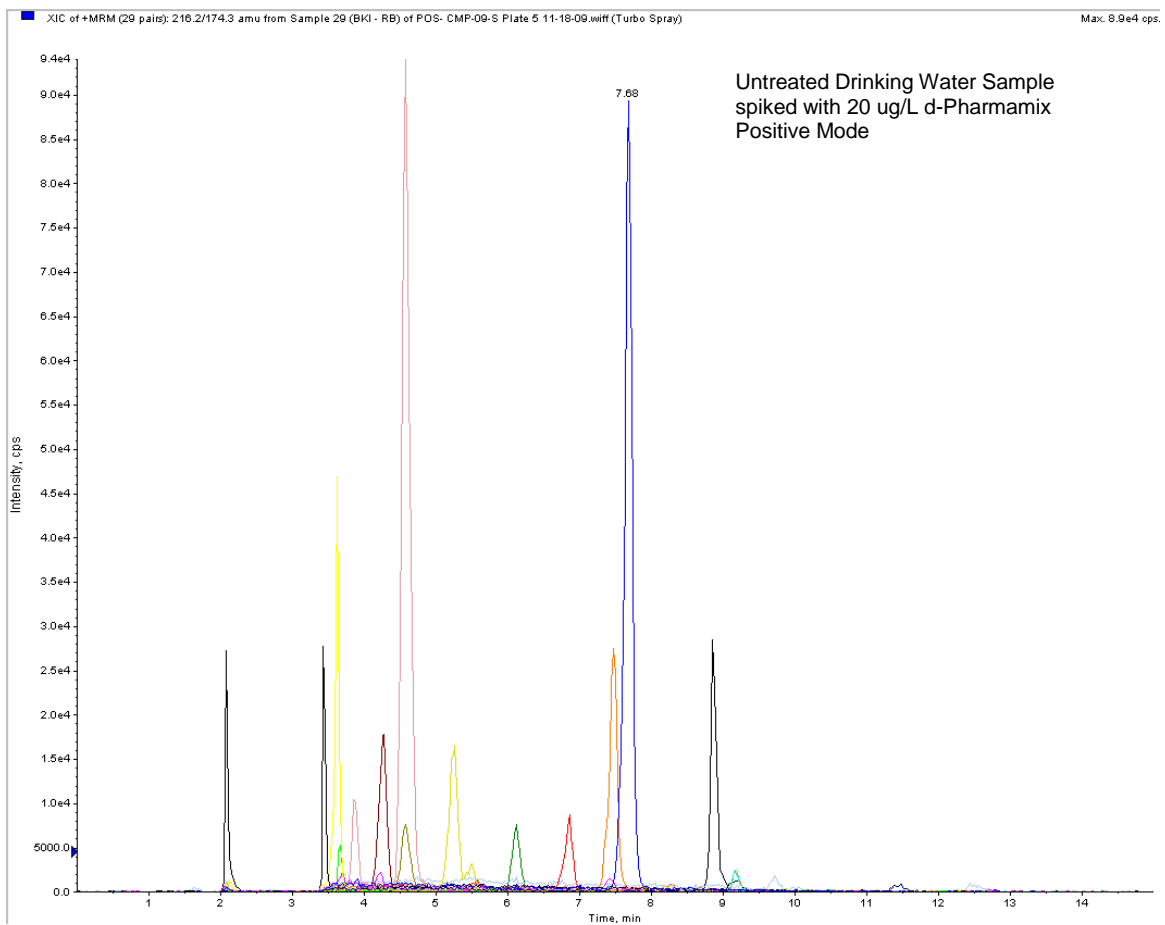


Figure 3. Chromatogram of selected contaminants found in an untreated drinking water sample in positive ionization mode.

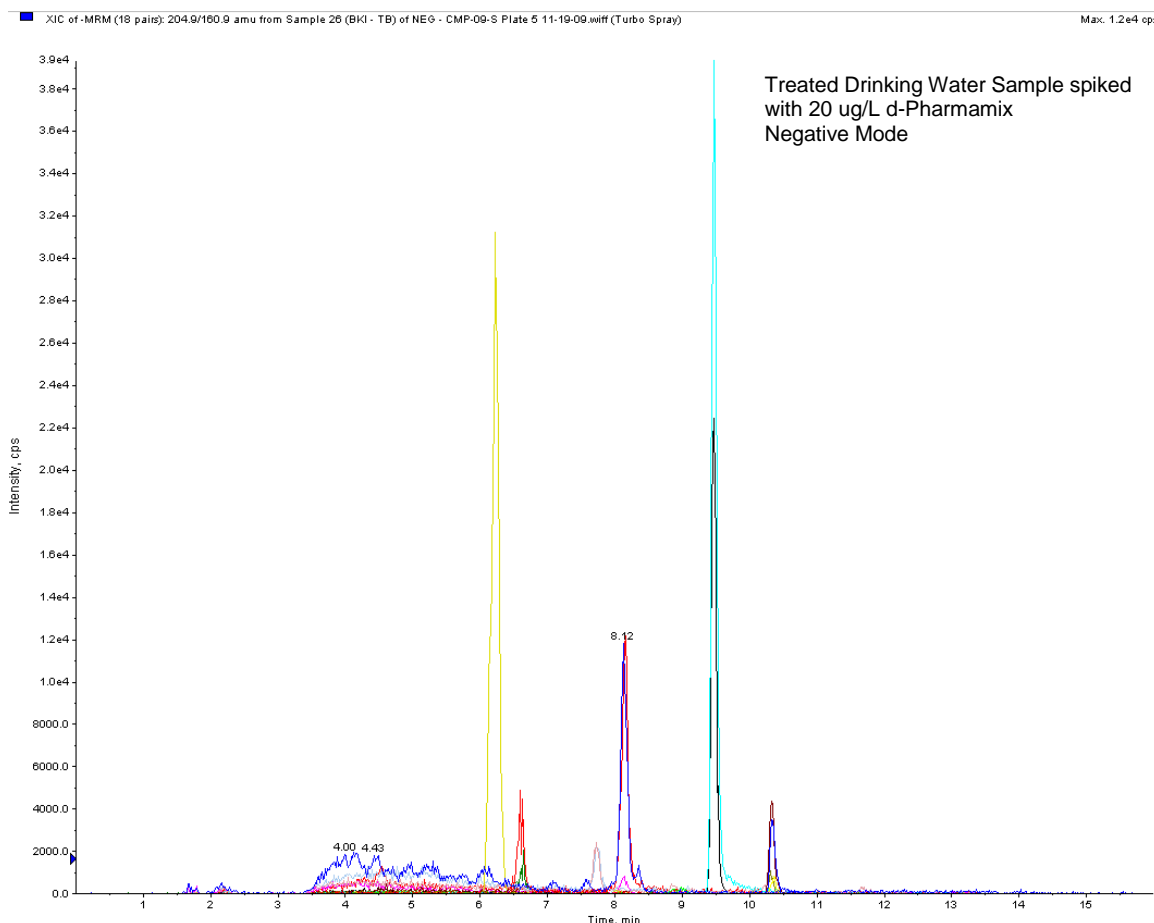


Figure 4. Chromatogram of selected contaminants found in a treated drinking water sample in negative ionization mode.

Various References:

Pharmaceuticals in drinking water:

Servos, M., M. Smith, R. McInnis, K. Burnison, B-H. Lee, P. Seto, S. Backus. 2007. Presence and removal of acidic drugs in drinking water in Ontario. *Water Qual. Res. J. Can.* 42:130-137.

Kormos, J., P. Yang, C. Hao, S. Kleywegt, K. Oakes, P.M. Huck, P. Cheung, A. Socha, B. Whitehead and M. Servos. 2009. Presence and seasonal variability of carbamazepine, gemfibrozil and ibuprofen in southern Ontario drinking water supplies. *Submitted Water Research*

Kormos, J., C. Hao, S. Kleywegt, P. Yang and M. Servos. 2009. The impact of matrix effects on determining the presence of selected pharmaceuticals in drinking water systems using liquid chromatography coupled with ESI tandem mass spectrometry. *Submitted Sci. Total Environ.*

Rahman M., E. Yanful, S. Jasim, L. Bragg, M. Servos, S. Ndongue, D. Borikar. 2009. Advanced oxidation treatment of drinking water : Part 1. Occurrence and removal of pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds from Lake Huron water. *Submitted J.. Ozone Sci. Eng.*

Rahman, M., S. Jasim, E. Yanful, S. Ndongue, L. Bragg, D. Borikar, M. Servos. 2009. Removal of endocrine disrupting compounds and pharmaceuticals and personal care products from drinking water using advanced oxidation process. *Submitted Proc. Intern. Ozone Assoc.*

Recent published abstracts on pharmaceuticals in drinking water:

Rahman, M.F., S.Y. Jasim, E.K. Yanful, S. Ndongue, L. M. Bragg, D. Borikar, M.R. Servos. 2009. Removal of Endocrine Disrupting Compounds (EDCS) and Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) from drinking water using advanced oxidation process. International Ozone Association, 19th World Congress & Exhibition, Tokyo, Japan. Aug. 31- Sept. 3, 2009. *published abstract*

Servos, M. L. Bragg, C. Brown, J. Ings, J. Kormos, H. Loomer, K. Oakes, G. Tetreault, C. Wang, X. Zhang. Environmental risk of emerging contaminants in surface waters exposed to municipal effluents. Control of Emerging Contaminants in Water and Wastewater. Toronto, Ont. June 3-4, 2009. *published abstract*

Kormos, J.L., P. Yang, C. Hao, S. Kleywegt, K.D. Oakes, P.M. Huck, P. Cheung, A. Socha, B. Whitehead, and M.R. Servos. Pharmaceuticals in Ontario drinking water supplies. Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Canadian Environment: Research and Policy Directions. Queen's Landing Inn, Niagara-on-the-Lake, Ontario, March 5-7, 2007. *published abstract*

Kormos, J., K. Oakes, M. Servos. Presence and seasonal variability of pharmaceuticals in southern Ontario drinking water supplies. 12th Canadian National Conference and 3rd Policy Forum on Drinking Water, Canadian Water and Wastewater Association Saint John, NB, April 1-4, 2006. *published abstract*

Servos, M. and J. Kormos. Pharmaceuticals and personal care products in wastewater, surface water and drinking water in Canada. American Water and Wastewater Association Annual Meeting, San Antonio, TX, June 11-14, 2006. *published abstract*

Kormos, J., P. Yang, C. Hao, S. Kleywegt, K. Oakes, A. Socha, B. Whitehead and M. Servos. Presence and seasonal variability of selected pharmaceuticals in southern Ontario drinking water supplies. Society of Environmental Toxicology and Chemistry Europe Annual Meeting, Amsterdam, The Netherlands, May 7-11, 2006. *published abstract*

Kormos, J., P. Yang, C. Hao, S. Kleywegt, K. Oakes, P. Cheung, A. Socha, B. Whitehead and M.R. Servos. Occurrence and Seasonal Variability of Selected Pharmaceuticals in Southern Ontario Drinking Water Supplies Global Environment and Sustainability: Sound Science in a World of Diversity. Society of Environmental Toxicology and Chemistry Annual Meeting, Montreal, PQ. Nov 5-9, 2006. #P182. *published abstract*

Pharmaceuticals and hormones in surface water and wastewater:

Metcalf, C. S. Chu, C. Judt, H. Li, K. Oakes, M. Servos, D. Andrews. 2009. Antidepressants and their metabolites in municipal wastewater, and downstream exposure in an urban watershed. *Environ. Toxicol. Chem. in press*

Chu, S. and C.D. Metcalfe. 2007. Analysis of paroxetine, fluoxetine and norfluoxetine in fish tissues using pressurized liquid extraction, mixed mode solid phase extraction cleanup and liquid chromatography–tandem mass spectrometry *Journal of Chromatography A*. 1163:112-118. Lishman, L., S. Smyth, K. Sarafin, S. Kleywegt, J. Toito, T. Peart, B. Lee, M. Servos, M. Beland, P. Seto. 2006. Occurrence and reductions of pharmaceuticals and personal care products and estrogens by municipal wastewater treatment plants in Ontario. *Sci. Total Environ.* 367:544-558.

Servos M., D. Bennie, B. Burnison, A. Jurkovic, R. McInnis, T. Neheli, A. Schnell, P. Seto, S. Smyth, T. Ternes. 2005. Removal of hormones, 17 β -estradiol and estrone, in Canadian municipal wastewater treatment plants. *Sci. Total Environ.* 336:155-170.

Miao, X. and C.D. Metcalfe. 2003. Determination of cholesterol-lowering statin drugs in aqueous samples using liquid chromatography–electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 998:33-141.

Miao, X., F. Bishay, M. Chen and C.D. Metcalfe. 2004. Occurrence of Antimicrobials in the Final Effluents of Wastewater Treatment Plants in Canada. *Environ. Sci. Technol.*, 38:3533–3541.

Metcalf, C., B. Koenig, D. Bennie, M. Servos, T. Ternes and R. Hirsch. 2003. Occurrence of neutral and acidic drugs in the effluents of Canadian sewage treatment plants. *Environ. Toxicol. Chem.* 22:2872-2880.

Burnison, K., A. Hartmann, M. Servos, G. Van Der Kraak, A. Lister, T. Ternes. 2003. Isolation and identification of estrogenic substances in hog manure. *Environ. Toxicol. Chem.* 22:2243-2250

Ternes, Th.A., M. Stumpf, J. Mueller, K. Haberer, R.-D. Wilken and M. Servos. 1999. Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants -I. Investigations in Germany, Canada and Brazil. *Science of the Total Environment* 225:81-90.

Risk assessment of emerging contaminants:

Oakes, K., et al. (18 others). 2009. An environmental risk assessment for the serotonin re-uptake inhibitor Fluoxetine. *Submitted Integrated Environ. Assess. Manag.*

Stubblefield, W., M. Servos, R. Gersberg, C. Riley, D. Simpson, D. Smith and P. Wells. 2006. Scientific and Technical Review: Capital Regional District Core Area Liquid Waste Management Plan. Capital Regional District, Victoria, B.C., July 12, 2006.

Dussault, È., J. Sherry, H-B. Lee, B. Burnison, D. Bennie and M. Servos. 2005. In vivo estrogenicity of nonylphenol and its ethoxylates in the Canadian environment. *Human Ecol. Risk Assess.* 11:353-354.

Tarazona, J., M. Buzby, A. Hartmann, J. Housenger, K. Olejniczak, N. Sager, M. Servos, N. Tolson. 2005. Scientific basis for aquatic environmental impact assessment of human

pharmaceuticals. pp. 269-302, In: R. Williams (Ed.), Human Pharmaceuticals in the Environment. SETAC Press.

Servos, M., R. Maguire, D. Bennie, H-B Lee, P. Cureton, N. Davidson, R. Sutcliffe and D. Rawn. 2003. An ecological risk assessment of nonylphenol and its ethoxylates for aquatic biota. *Human and Ecol. Risk Assess.* 9:569-588.

Analysis of emerging contaminants:

Zhang, X., K. Oakes, S. Cai, L. Bragg, M. Servos, and J. Pawliszyn. 2009. Tissue-specific in vivo bioaccumulation of pharmaceuticals in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) using space-resolved solid-phase microextraction. *Environ. Toxicol. Chem.*

Zhou S., K. Oakes, M. Servos, J. Pawliszyn. 2008. Application of solid-phase microextraction for in vivo laboratory and field sampling of pharmaceuticals in fish. *Environ. Sci. Technol.* 42:6073-6079.

Niri, V.H., L. Bragg, J. Pawliszyn. 2008. Fast analysis of volatile organic compounds and disinfection by-products in drinking water using solid-phase microextraction-gas chromatography/time-of-flight mass spectrometry. *J. Chrom. A.* 1201:222-227.

Related publications on risk of emerging contaminants:

Metcalf, C.D., A. Boxall, K. Fenner, D. Kolpin, M. Servos, E. Silberhorn, J. Staveley, 2008. Exposure assessment of veterinary medicines in aquatic systems, In: Crane, M. et al. (Eds.), Veterinary Medicines in the Environment, CRC Press, Boca Raton, FL, USA, pp. 57-96.

Servos, M., M. Hewitt, M. McMaster, J. Parrott, K. Munkittrick. 2007. Endocrine disrupting substances in the Canadian environment. In: P. DeVoot (ed) Endocrine Disrupting Substances in the Environment. SETAC Press, Pensacola, FL.

Metcalf, C., X-S.Miao, W. Hua, R. Letcher and M. Servos. 2004. Pharmaceuticals in the Canadian environment. pp 67-90. In: K. Krummerer (Ed.). Pharmaceuticals in the Environment. Springer.

Servos, M.R., E. Innes, J. Given, K. Ostapyk, E. Topp, R. McInnis, M.E. Starodub. 2002. Assessment and Management of Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Canadian Environment Proceedings of a Multi-Stakeholder Workshop, Feb. 24-27, 2002. Environment Canada and Health Canada Special Publication. (NWRI 02-334)

Servos, M., M. Wade, G. Van Der Kraak. 2001. Scientific assessment of endocrine disrupting substances in the Canadian environment. *Water Quality Research Journal of Canada.* 36:171-173.

ANEXO F

Tabla Resultados obtenidos

Tabla Resultados obtenidos

Chile samples taken from various waste water treatment plants and drinking water plants
Samples were preserved, spiked and extracted by Fernanda in Chile
Sample volume was 100mL

Present

Maybe Present

Missing IS

Analyte	Abbreviation
1 Atrazine	ATRZ
2 Carbamazepine	CBZ
3 Fluoxetine	FLX
4 Atorvastatin	ATOR
5 Venlafexin	VEN
6 Lincomycin	LIN
7 Monensin	MON
8 Trimethoprim	TRIM
9 Norfluoxetine	NFLX
10 Atenolol	ATEN
11 Caffeine	CAFF
Epoxide	
12 Carbamazepine	e-CBZ
13 Diazepam	DIAZ
14 Nordiazepam	NDZ
15 Sertraline	SERT
16 Paroxetine	PARX
17 Sulfamethoxazole	SULF
18 p-hydroxy Atorvastatin	p-ATOR
19 o-hydroxy Atorvastatin	o-ATOR

*maybe possible PARX but not quantifiable

*maybe possible Caff but IS is low in some samples and not quantifiable

	Sample Name	ATRZ	CBZ	FLX	ATOR	VEN	LIN
1	APLA E1 - Los Angeles - DW - Effluent	0	0	0	0	0	0
2	APLA E2 - Los Angeles - DW - Effluent	0	0	0	0	0	0
3	APC E1 - Concepcion - DW - Effluent	0	0	0	0	0	0
4	APC E2 - Concepcion - DW - Effluent	0	0	0	0	0	0
5	APSB E1 - Sta Barbara - DW - Effluent	0	0	0	0	0	0
6	APLA A1 - Los Angeles - DW - Influent	0	0	0	0	0	0
7	APLA A2 - Los Angeles - DW - Influent	0	0	0	0	0	0
8	APC A1 - Concepcion - DW - Influent	0	0	0	0	0	0
9	APC A2 - Concepcion - DW - Influent	0	0	0	0	0	0
10	APSB A1 - Sta Barbara - DW - Influent	0	0	0	0	0	0
11	ASEL A1 - Los Angeles - WW - Effluent	4,595	174	22	0	44,8	0
12	ASEL A2 - Los Angeles - WW - Effluent	12,85	232	29	0	63,5	0
13	ASEL A3 - Los Angeles - WW - Effluent	13,7	243	25,9	0	62	0
14	ASC E1 - Concepcion - WW - Effluent	10,75	382	29,4	0	88	51
15	ASC E2 - Concepcion - WW - Effluent	29,75	402	23,8	0	84,5	47,1
16	ASES B1 - Sta Barbara - WW - Effluent	188	113	26	0	18,3	0
17	ASES B2 - Sta Barbara - WW - Effluent	155	101	27	0	15,9	0
18	ASES B3 - Sta Barbara - WW - Effluent	169,5	108	29,7	0	16,8	0
19	ASAL A1 - Los Angeles - WW - Influent	15,4	188	65,5	110	61,5	143
20	ASAL A2 - Los Angeles - WW - Influent	11,25	179	50,5	100	55,5	141
21	ASC A1 - Concepcion - WW - Influent	0	171	85	71	92,5	40,3
22	ASC A2 - Concepcion - WW - Influent	0	162	70,5	64,5	87	36,8
23	AS B1 - Sta Barbara - WW - Influent	19,65	199	106	190,5	62,5	0
67	AS B2 - Sta Barbara - WW - Influent	19,85	199	125	171	64	0

Concentrations in ng/L

	Sample Name	MON	TRIM	NFLX	ATEN	CAFF
1	APLA E1 - Los Angeles - DW - Effluent	0	0	0	0	0
2	APLA E2 - Los Angeles - DW - Effluent	0	0	0	0	0
3	APC E1 - Concepcion - DW - Effluent	0	0	0	0	0
4	APC E2 - Concepcion - DW - Effluent	0	0	0	0	0
5	APSB E1 - Sta Barbara - DW - Effluent	0	0	0	0	0
6	APLA A1 - Los Angeles - DW - Influent	0	0	0	0	0
7	APLA A2 - Los Angeles - DW - Influent	0	0	0	0	0
8	APC A1 - Concepcion - DW - Influent	0	0	0	15,55	0
9	APC A2 - Concepcion - DW - Influent	0	0	0	16,9	0
10	APSB A1 - Sta Barbara - DW - Influent	0	0	0	18,15	0
11	ASEL A1 - Los Angeles - WW - Effluent	0	45,25	0	468	117,5
12	ASEL A2 - Los Angeles - WW - Effluent	0	73	0	580	89,5
13	ASEL A3 - Los Angeles - WW - Effluent	0	58,5	0	555	204
14	ASC E1 - Concepcion - WW - Effluent	0	86	18,15	1350	1490
15	ASC E2 - Concepcion - WW - Effluent	0	71,5	19,65	1175	2015
16	ASES B1 - Sta Barbara - WW - Effluent	0	4,785	0	446	163,5
17	ASES B2 - Sta Barbara - WW - Effluent	0	3,575	0	510	211
18	ASES B3 - Sta Barbara - WW - Effluent	0	3,095	0	535	289
19	ASAL A1 - Los Angeles - WW - Influent	0	23,2	33,4	1555	12650
20	ASAL A2 - Los Angeles - WW - Influent	0	22,85	32,65	1405	13650
21	ASC A1 - Concepcion - WW - Influent	0	176	42,35	1220	5750
22	ASC A2 - Concepcion - WW - Influent	0	173,5	30,3	1140	6550
23	AS B1 - Sta Barbara - WW - Influent	0	11,2	42,5	1910	7600
67	AS B2 - Sta Barbara - WW - Influent	0	12,7	38,8	2155	7400

	Sample Name	e-CBZ	DIAZ	NDZ	SERT	PARX
1	APLA E1 - Los Angeles - DW - Effluent	0	0	0	37,1	3,855
2	APLA E2 - Los Angeles - DW - Effluent	0	0	0	25,4	0,499
3	APC E1 - Concepcion - DW - Effluent	0	0	0	27,45	30,95
4	APC E2 - Concepcion - DW - Effluent	0	0	0	22	13,1
5	APSB E1 - Sta Barbara - DW - Effluent	0	0	0	18,1	0
6	APLA A1 - Los Angeles - DW - Influent	0	0	0	18,8	0
7	APLA A2 - Los Angeles - DW - Influent	0	0	0	16,05	0
8	APC A1 - Concepcion - DW - Influent	0	0	0	14,15	0
9	APC A2 - Concepcion - DW - Influent	0	0	0	14,55	0
10	APSB A1 - Sta Barbara - DW - Influent	0	0	0	14,6	0
11	ASEL A1 - Los Angeles - WW - Effluent	84	0	0	25,25	0
12	ASEL A2 - Los Angeles - WW - Effluent	199,5	0	0	33,4	0
13	ASEL A3 - Los Angeles - WW - Effluent	348	0	0	29,7	0
14	ASC E1 - Concepcion - WW - Effluent	0	0	0	37,05	0
15	ASC E2 - Concepcion - WW - Effluent	0	0	0	37,75	0
16	ASES B1 - Sta Barbara - WW - Effluent	126	0	0	32,1	0
17	ASES B2 - Sta Barbara - WW - Effluent	134	0	0	32,4	0
18	ASES B3 - Sta Barbara - WW - Effluent	140	0	0	33,55	0
19	ASAL A1 - Los Angeles - WW - Influent	0	0	0	42,2	0
20	ASAL A2 - Los Angeles - WW - Influent	20,45	0	0	43,05	3,065
21	ASC A1 - Concepcion - WW - Influent	0	0	0	36,5	0
22	ASC A2 - Concepcion - WW - Influent	0	0	0	41,1	3,55
23	AS B1 - Sta Barbara - WW - Influent	0	0	0	38,75	0
67	AS B2 - Sta Barbara - WW - Influent	0	0	0	43,3	0

	Sample Name	SULF	p-ATOR	o-ATOR
1	APLA E1 - Los Angeles - DW - Effluent	0	0	0
2	APLA E2 - Los Angeles - DW - Effluent	0	0	0
3	APC E1 - Concepcion - DW - Effluent	0	0	0
4	APC E2 - Concepcion - DW - Effluent	0	0	0
5	APSB E1 - Sta Barbara - DW - Effluent	0	0	0
6	APLA A1 - Los Angeles - DW - Influent	0	0	0
7	APLA A2 - Los Angeles - DW - Influent	0	0	0
8	APC A1 - Concepcion - DW - Influent	0	0	0
9	APC A2 - Concepcion - DW - Influent	0	0	0
10	APSB A1 - Sta Barbara - DW - Influent	0	0	0
11	ASEL A1 - Los Angeles - WW - Effluent	33	30,15	38,15
12	ASEL A2 - Los Angeles - WW - Effluent	47,3	42,6	44,4
13	ASEL A3 - Los Angeles - WW - Effluent	57,5	31,5	64,5
14	ASC E1 - Concepcion - WW - Effluent	207	74,5	141
15	ASC E2 - Concepcion - WW - Effluent	206	66,5	129,5
16	ASES B1 - Sta Barbara - WW - Effluent	55	0	0
17	ASES B2 - Sta Barbara - WW - Effluent	37,6	0	0
18	ASES B3 - Sta Barbara - WW - Effluent	36,45	0	0
19	ASAL A1 - Los Angeles - WW - Influent	35,95	227,5	222
20	ASAL A2 - Los Angeles - WW - Influent	32,35	234,5	238
21	ASC A1 - Concepcion - WW - Influent	294,5	168,5	150,5
22	ASC A2 - Concepcion - WW - Influent	361,5	154	153,5
23	AS B1 - Sta Barbara - WW - Influent	35,5	318,5	287,5
67	AS B2 - Sta Barbara - WW - Influent	42,4	348	359,5

ANEXO G

Registro Fotográfico

Campaña en terreno

Plantas de Agua para Consumo Humano



Fotografía G7.1.: Copa de Agua Potable comuna de Santa Bárbara

Fotografía G7.2.. Punto de muestreo sistema de cloración agua potable comuna de Santa Bárbara



Fotografía G7.3.: Punto de muestreo agua potable comuna de Los Ángeles (agua de pozo de 120 m de profundidad)



Fotografía G7.4.: Punto de muestreo agua potable comuna de Concepción (captación superficial río Biobío)

Plantas de Tratamiento de Aguas Servidas



Fotografía G7.5.: Muestreo aguas servidas planta comuna de Santa Bárbara, descarga del decantador final (efluente de la planta)

Fotografía G7.6.: Muestra de agua servida planta de Santa Bárbara en frasco de vidrio ambar, conservada con preservantes.



Fotografía G7.7.: Muestreo aguas servidas tratadas planta comuna de Los Ángeles (efluente de la planta)

Fotografía G7.8.: Muestreo aguas servidas crudas planta comuna de Los Ángeles, afluente a la planta de tratamiento



Fotografía G7.9.: Pozo ingreso aguas servidas crudas Planta Biobío, comuna de Concepción (afluente planta de tratamiento)

Fotografía G7.10: Estado que presentaba, a la fecha del muestreo, reactor biológico correspondiente al tratamiento secundario de la Planta Biobío, dañado producto del terreno del 27 de febrero de 2010. Lo que se observa corresponde al fondo del reactor, donde van instalados los aireadores.



Fotografía G7.11.: Muestreo aguas servidas tratadas planta comuna de Concepción, descarga del decantador final (efluente de la planta)



Fotografía G7.12.: Punto de descarga aguas servidas tratadas Planta Biobío, comuna de Concepción. La descarga, como puede apreciarse, se realiza directamente al río Biobío

Trabajo de Laboratorio



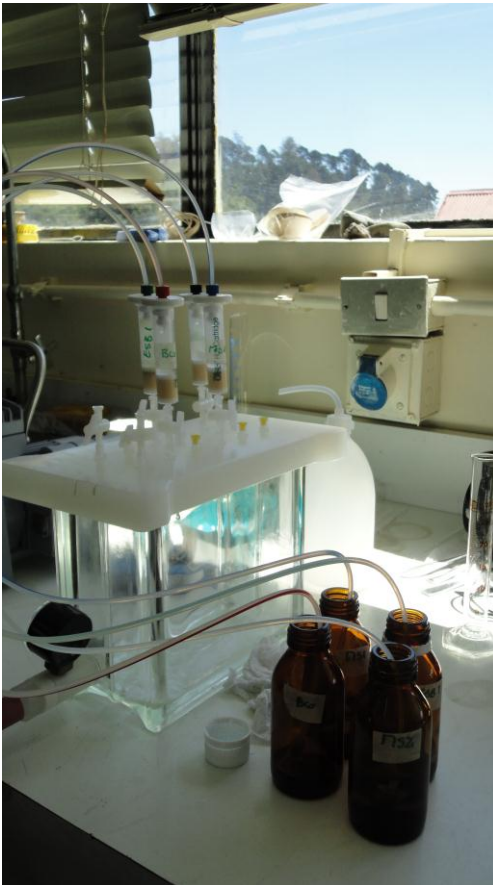
Fotografía G7.13.: Preparación muestras en laboratorio para proceder a su extracción

Fotografía G7.14.: Primer paso: filtrado de las muestras a fin de extraer los sólidos que se encuentran presentes en ésta



Fotografía G7.15.: Materiales para proceder a las extracciones

Fotografía G7.16.: Instalación de los cartuchos para proceder a las extracciones



Fotografía G7.17.: Proceso de extracción de las muestras. La muestra que se encuentra en la botella ámbar se hace pasar a través del equipo de extracción, quedando los compuestos en estudio “atrapados” en el cartucho.



Fotografía G7.21.: Muestra de aguas servidas crudas, ciudad de Los Angeles, eluida en condiciones de ser concentrada y ser llevada a vial.

Fotografía G7.22: Concentración de la muestra por evaporación en baño de agua

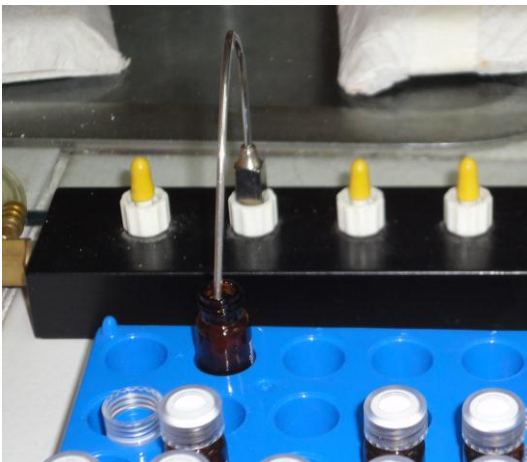


Fotografía G7.23.: Muestra concentrada lista para pasar a vial



Fotografía G7.24.: Equipo para llevar a viales las muestras

Fotografía G7.25.: Equipo regulador de Nitrógeno para última etapa de concentración de muestras y llevarlas a viales



Fotografía G7.26.: Concentración de muestras por inyección de nitrógeno gaseoso, en frascos de 2 ml