

**COMPUESTOS FARMACÉUTICOS: DETERMINACIÓN EXPLORATORIA DE SU PRESENCIA Y
AMENAZA AMBIENTAL EN EL RÍO CAUCA A SU PASO POR LA CIUDAD
DE SANTIAGO DE CALI**

**CRISTIAN LEONARDO BARRÍOS MERA
JUAN FELIPE HERNANDEZ ARREDONDO**

**Propuesta de trabajo de grado presentada como requisito parcial para optar por el título de
Ingeniero Sanitario y Ambiental**

**Director:
PhD. CARLOS ARTURO MADERA**

**Codirectora:
Ing. ELIANA MARCELA JIMENEZ**



**UNIVERSIDAD DEL VALLE
ESCUELA DE INGENIERÍA DE LOS RECURSOS NATURALES Y DEL AMBIENTE
PROGRAMA DE INGENIERÍA SANITARIA Y AMBIENTAL
SANTIAGO DE CALI
2017**

NOTA DE ACEPTACIÓN

Directores
Prof. CARLOS ARTURO MADERA PARRA
Ingeniero Sanitario, MSc., PhD.

ELIANA MARCELA JIMENEZ BAMBAGÜE
Ingeniera Ambiental, MSc. (c)

Firma de jurado.

Firma de jurado.

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco primeramente a Dios que me permitió formarme como profesional en una de las mejores universidades del país. Agradezco a mi familia y amigos por todo su esfuerzo y compañía incondicional en este camino, pues fueron ellos quienes siempre estuvieron a mi lado en este arduo proceso de formación académica. También agradezco a mis codirectores Eliana Jiménez y Andrés Toro por compartir todo su conocimiento y experiencia en este campo, y al profesor Carlos Madera por su direccionamiento, paciencia y laborioso aporte a este trabajo. Por último agradezco a mis profesores porque sin su acompañamiento nunca habría podido construirme íntegramente en lo profesional.

JUAN FELIPE HERNANDEZ ARREDONDO

Les agradezco a mis amigos y compañeros por su interés y apoyo contaste, a mi familia porque sin ellos nada hubiera sido posible. También agradezco enormemente a mis codirectores Eliana Jiménez y Andrés Toro, por compartir todo su conocimiento y experiencia en este campo, y al profesor Carlos Madera por su orientación clara y apropiada. A los profesores Yesid Carvajal y Janeth Sanabria por contribuir a mi crecimiento personal. Agradezco a mi compañero Juan Felipe Hernández, pues aun con altibajos no se me ocurre mejor compañero de trabajo, y agradezco especialmente a mi madre por convertirme en quien soy y motivarme a ser mejor por ella.

CRISTIAN LEONARDO BARRIOS MERA

Agradecemos a Colciencias quien, mediante el Contrato No FP 44842-163-2015, financió la investigación. A la Universidad del Valle, por el apoyo técnico y tecnológico. Al laboratorio TWZ por el apoyo técnico y académico. De igual forma, a EMCALI E.I.C.E. E.S.P. (Empresa de Servicios Públicos de Cali), por el apoyo logístico y por permitir el acceso a las instalaciones de las PTAP de Puerto Mallarino y PTAR Cañaveralejo.

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
3. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	4
4. OBJETIVOS	9
4.1. Objetivo general	9
4.2. Objetivos específicos	9
5. MARCO TEÓRICO	10
5.1. Microcontaminantes y compuestos farmacéuticos: rutas de transporte	10
5.2. Amenaza ambiental de los compuestos farmacéuticos	13
5.2. Estimación de la amenaza ambiental: Cociente de amenaza (Hazard Quotient)	16
5.3. Estimación de la amenaza ambiental: Unidades Tóxicas (Toxic Units)	18
5.4. Estimación de la amenaza ambiental: Índice amenaza, bioacumulación y toxicidad (PBT)	19
5.4. Técnica para la determinación de compuestos farmacéuticos: cromatografía de gases/líquidos acoplada a espectrometría de masas	21
6. METODOLOGÍA	24
6.1. Zona de estudio	24
6.2. Jornadas de muestreo y toma de muestras	26
6.3. Acondicionamiento de muestras y análisis de laboratorio	27
6.4. Selección de los compuestos a analizar	28
6.5. Determinación de la presencia de compuestos farmacéuticos	30
6.6. Estimación de la amenaza ambiental	30
6.6.1. Cociente de peligrosidad (HQ):	30
6.6.2. Unidades tóxicas (UT):	31
6.6.3. Índice de persistencia-bioacumulación-toxicidad (PBT):	31
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	33
7.1. Selección de los compuestos	33
7.2. Ocurrencia	36
7.3. Presencia de compuestos farmacéuticos	37
7.3.1. Punto del Puente del Hormiguero:	37
7.3.2. Punto del Canal Sur:	39
7.3.3. Punto de la Bocatoma de Puerto Mallarino:	40
7.3.4. Punto de la PTAR – Cañaveralejo:	42
7.3.5. Punto del puente del Paso del Comercio:	45
7.4. Estimación de la amenaza ambiental	47
7.4.1. Cálculo del PNEC:	47

7.4.2. Índice persistencia-bioacumulación-toxicidad (PBT):.....	48
7.4.3. Cálculo del HQ:	50
7.4.4. Potencial amenaza ambiental:	53
7.4.5. Priorización de los compuestos:.....	57
8. CONCLUSIONES	60
9. RECOMENDACIONES	62
10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	63
11. ANEXOS.....	72

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Antecedentes de la identificación de CFs en el agua superficial.....	5
Tabla 2. Categorización general de los microcontaminantes	11
Tabla 3. Factores de incertidumbre para calcular PNEC	17
Tabla 4. Interpretación cualitativa de la amenaza ambiental.....	17
Tabla 5. Matriz asociativa para el cálculo del índice PBT de cada compuesto	20
Tabla 6. Clasificación general de los métodos cromatógrafos	21
Tabla 7. Descripción de los sitios de muestreo	24
Tabla 8. Clasificación de los compuestos a analizar	28
Tabla 9. Metodología empleada para la determinación del índice PBT a través de EPI SUITE™	32
Tabla 10. Resultados del muestreo preliminar screening.....	33
Tabla 11. Subgrupos farmacéuticos encontrados en el screening.....	35
Tabla 12. Ocurrencia de los compuestos farmacéuticos.....	36
Tabla 13. Tasa de morbilidad de enfermedades isquémicas del corazón para Valle del Cauca.....	45
Tabla 14. Ensayos ecotoxicológicos y determinación del PNEC.....	47
Tabla 15. Determinación de los parámetros necesarios para el cálculo del índice PBT	48
Tabla 16. Peligrosidad intrínseca de los compuestos detectados	49
Tabla 17. Potencial amenaza ambiental de los CFs detectados	55
Tabla 18. Priorización de los compuestos peligrosos sobre el río Cauca	58

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Eficiencias de remoción de la fase acuosa obtenidas durante la coagulación-floculación	7
Figura 2. Rutas de introducción de CFs al agua superficial.....	12
Figura 3. Toxicidad de algunos compuestos farmacéuticos en bacterias, algas y macroinvertebrados: (a) antibióticos & (b) antiinflamatorios y analgésicos.	15
Figura 4. Diagrama del proceso de elución en la técnica cromatografía convencional	22
Figura 5. Zona de estudio y ubicación de los sitios de muestreo.....	25
Figura 6. Efluentes municipales de la ciudad de Cali. A la izquierda Canal Sur y a la derecha descarga de la PTAR-C	25
Figura 7. Puntos sobre el río Cauca. De arriba hacia abajo: Puente del Hormiguero, Bocatoma de PTAP Puerto Mallarino y Puente del Paso del Comercio.....	26
Figura 8. Recolección de muestras. A la izquierda: recolección de la muestra y a la derecha preservación a 4° centígrados	27
Figura 9. Preparación para envío de muestras. a. Equipo de filtración; b. Filtros de 1,5 y 0,45 micras; c. Termos en acero inoxidable de 1 L.....	28
Figura 10. Concentración de CFs en el punto del Puente del Hormiguero	38
Figura 11. Concentración de CFs en el punto del Canal Sur.....	39
Figura 12. Concentración de CFs en el punto de la Bocatoma de Puerto Mallarino.....	41
Figura 13. Concentración de CFs en la PTAR-Cañaveralajejo inferior a 1 µg/L.....	43
Figura 14. Concentración de CFs en la PTAR-Cañaveralajejo superior a 1 µg/L.....	43
Figura 15. Concentración de CFs en el Puente del Paso del Comercio	45
Figura 16. Peligrosidad de los compuestos por subgrupo farmacológico	50
Figura 17. Cantidad de amenazas presentadas por subgrupo farmacológico	51
Figura 18. Cantidad de compuestos que representaron alguna amenaza por subgrupo farmacológico	51
Figura 19. Cantidad de amenazas presentadas por jornada de muestreo	52
Figura 20. Incremento de la amenaza ambiental en el sentido del río.....	54

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Concentración de compuestos farmacéuticos por estación y jornada de muestreo	73
Anexo 2. Cocientes de peligrosidad.....	74

GLOSARIO DE SIGLAS

CFs: Compuestos Farmacéuticos

PTAR: Planta de Tratamiento de Aguas Residuales

PTAP: Planta de Tratamiento de Agua Potable

LD: Limite de Detección

EC50: Concentración Efectiva Media

LC50: Concentración Letal Media

NOEC: Concentración en la que no se observa ningún efecto

MEC: Concentración medida en campo

PNEC: Concentración predicha en la que no hay efectos

QSAR: Relación Cuantitativa Relación-Actividad

HQ: Cociente de Amenaza

UT: Unidades Tóxicas

PBT: Persistencia-Bioacumulación-Toxicidad

1. INTRODUCCIÓN

Los Compuestos Farmacéuticos (CFs) son sustancias sintéticas usadas para el tratamiento o prevención de enfermedades en humanos y animales. Han despertado un gran interés en las últimas décadas pues han sido encontrados alrededor del mundo en todo tipo de agua: superficial, residual, subterránea e incluso potable. Como son ampliamente usados para tratar todo tipo de enfermedades son producidos de manera intensiva y a gran escala en todo el mundo.

Cuando son consumidos, los principios activos de los CFs deben ser absorbidos por el cuerpo para ser metabolizados y excretados vía orina y heces fecales por los consumidores, llegando al agua residual en concentraciones reportadas en microgramos por litro ($\mu\text{g/L}$) hasta nanogramos por litro (ng/L), confiriéndoles la característica de microcontaminantes (Kummerer, 2004). Esto permite su transporte a cuerpos de agua superficial, pues son estos los que reciben la contaminación de las descargas municipales, afectando los ecosistemas acuáticos con efectos que alteran incluso, algunas características reproductivas como el desove y el apareamiento en peces y otros organismos (Santos *et al.*, 2010; Barceló & Hansen, 2009).

La presencia de CFs en el agua superficial se ha relacionado con la baja eficiencia de remoción de los sistemas de tratamiento convencionales de aguas residuales (Chen *et al.*, 2006; Hernando *et al.*, 2006) y al consumo de CFs asociado a la prescripción médica y automedicación. Los CFs, que han sido catalogados en su mayoría como fármacos de venta libre y usualmente recetados para el tratamiento de enfermedades cotidianas, son mirados con especial detenimiento dentro del universo de los microcontaminantes pues son generados y dispuestos en las matrices ambientales a grandes tasas. Esto, sumado al hecho de que en Colombia cerca del 75% de las aguas residuales municipales son vertidas directamente a cuerpos receptores, y que los sistemas de agua residual encargados de hacer dicho tratamiento sólo involucran métodos convencionales (Salinas, 2011; Superintendencia de Servicios Públicos Domiciliarios, 2013), muestran un escenario poco favorable.

A nivel local, el río Cauca es el que recibe las diferentes descargas de agua residual municipal de la ciudad, por lo tanto es el que finalmente puede verse afectado por los impactos relacionados con la descarga de compuestos farmacéuticos. En ese sentido, mediante este trabajo de grado se analizó a nivel exploratorio la presencia de CFs en tres puntos sobre el río Cauca: en Puente del Hormiguero, a la entrada de la ciudad, en Bocatoma de la Planta de Tratamiento de Agua Potable de Puerto Mallarino, que abastece el 60% de la población, y en Puente del Paso del Comercio, a la salida de la ciudad de Cali, además de dos de las principales descargas municipales de la ciudad: en efluente de la planta de tratamiento de agua residual de Cañaveralejo, que trata el 82.7% de los vertimientos generados en la ciudad (CONPES 3750, 2013) y el tributario Canal Sur. A partir de estos resultados se estimó la potencial amenaza ambiental sobre los organismos acuáticos presentes en el río Cauca, lo cual constituye una información de importancia para futuras investigaciones.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Por qué identificar la presencia de CFs en el río Cauca y en las principales descargas de agua residual y agua superficial de la ciudad de Cali? Existe una preocupación a nivel global en torno a la problemática ambiental que pueden llegar a generar los microcontaminantes, entre los cuales se destacan los CFs como compuestos de constante producción y consumo. Muchos de estos compuestos han sido reconocidos por alterar el normal desarrollo de la biota acuática, e incluso, algunos de ellos han sido reconocidos por causar disrupción endocrina, bloqueando, incrementando, incentivando y evitando reacciones metabólicas en los seres vivos expuestos a estas moléculas. Los fármacos usados de manera extensiva se excretan vía orina y heces fecales en forma no conjugada o como metabolitos activos, y descargados continuamente en las aguas residuales, ocasionando una permanente y preocupante exposición de los organismos acuáticos (Kummerer, 2004).

Para la ciudad de Santiago de Cali, cerca de 6.5 m³/s de agua residual es tratada por la Planta de Tratamiento de Aguas Residuales de Cañaveralejo (PTAR-C) diariamente (EMCALI, 2015). Esta planta cuenta con un sistema de tratamiento primario avanzado (clarificación primaria asistida por químicos) (EMCALI, 2015; Llanos, 2000), que para el año 2011 tenía una cobertura de la red de alcantarillado de 82,7% (CONPES 3750, 2013). El porcentaje del agua residual no tratada es vertida de manera directa en forma de agua residual diluida sobre los cuerpos de agua superficiales que atraviesan la ciudad como el Canal Sur y el río Cali (Jaramillo, 2014; DAGMA, 2006). Por ejemplo, el Canal Sur a lo largo de su recorrido por la ciudad, recibe varias conducciones de aguas residuales a través de los canales de drenaje de aguas lluvias, conexiones erradas o vertimientos de asentamientos humanos de desarrollo incompleto que ocupan la zona de protección de los ríos Lili, Melendez y Cañaveralejo que son conducidos al canal, y las transporta hacia el río Cauca (DAGMA, 2006). Estos vertimientos, que son considerados en cierta medida agua residual diluida, representarían por lo tanto un aporte potencial de CFs al río Cauca.

Los microcontaminantes son capaces de pasar por las barreras de tratamiento en plantas de tratamiento convencional de agua residual por sus características de persistencia o porque son continuamente generados (Bolong *et al.*, 2009). Las tecnologías de tratamiento avanzado o tratamiento terciario, como los procesos de adsorción-oxidación avanzada y filtración por membrana, han demostrado ser alternativas prometedoras en la remoción de microcontaminantes en plantas de tratamiento de agua residual pero son poco utilizadas por sus altos costos de implementación, operación y mantenimiento, además de que forman subproductos y residuos concentrados de difícil tratamiento (Luo *et al.*, 2013). A pesar de esto, la PTAR Cañaveralejo de Santiago de Cali no dispone del tratamiento necesario para remover estos compuestos dado que el tipo de tratamiento que posee no es muy eficiente por prescindir de las barreras de tratamiento secundario y terciario que permiten la remoción eficiente de estos compuestos, por lo que la descarga de esta planta puede representar un aporte significativo de microcontaminantes al río Cauca.

Una vez descargados sobre los cuerpos superficiales de agua, los CFs interactúan de manera directa e indirecta sobre la biota acuática. Estudios han reportado que un amplio conjunto de fármacos pueden impactar negativamente sobre la biota a través de varias vías de absorción. Un ejemplo de efectos adversos debido a fármacos es la intersexualidad en peces expuestos a hormonas sintéticas presentes en el agua (Jobling *et al.*, 2002). Sin embargo, los fármacos no sólo pueden ser absorbidos a través de este medio sino también por vía sedimentos (Kidd *et al.*, 2014), por lo que los organismos bénticos, quienes son la fuente dietaria de peces, representan por lo general una mayor absorción química (Grabicova *et al.*, 2015). En estos casos, podrían pasar a través de la red trófica pues algunos de estos compuestos pueden ser bioacumulados en el tejido adiposo de los organismos acuáticos (Kidd *et al.*, 2014).

La identificación de la presencia de CFs ha sido un tema poco abarcado por la investigación científica dentro del contexto nacional. Colombia por ejemplo, no está sujeta a ninguna normativa o regulación que pueda llegar a confrontar los impactos asociados a estos contaminantes ya que no se han hecho estudios que justifiquen la problemática. Inclusive, en la resolución 0631 del 2015, cuyo propósito es el de regular los límites máximos permisibles de contaminantes en cuerpos de aguas superficiales y sistemas de alcantarillado público, no están establecidos los parámetros necesarios para controlar los vertimientos que contengan estos compuestos (Ministerio del Ambiente y Desarrollo Sostenible, 2015). En síntesis, se tiene muy poco conocimiento sobre la situación y la potencial amenaza ambiental podría ser considerable.

En este sentido, el presente trabajo de grado identificó de manera exploratoria los CFs que contaminan el río Cauca, en concentración, diversidad y ocurrencia, y estimó la potencial amenaza ambiental asociada a esta presencia, de manera que exista un referente local que permita abordar futuras investigaciones, el cual estuvo enmarcado dentro del proyecto de investigación titulado **“Monitoreo de Disruptores Endocrinos en el Ciclo Urbano del Agua en las ciudades de Cali y Bogotá: Implicaciones y Mecanismos de Control”**, financiado por COLCIENCIAS con número de contrato FP 44842-163-2015 y registrado en el centro de información de la Universidad del Valle con el número C.I. 2822.

3. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

El ser humano ha creado una gran variedad de medicamentos que ayudan a tratar enfermedades y a sobrellevar las molestias o implicaciones generadas por estas. Algunos de estos medicamentos son obtenidos sólo con prescripción médica, otros son de venta libre, lo que posibilita la automedicación y su consumo excesivo. López, Dennis y Moscoso (2009) encontraron en Bogotá porcentajes del 58% de automedicación, donde los analgésicos y antigripales encabezaban la lista. Por otra parte, uno de los laboratorios más reconocidos en Colombia, reportó ventas por 34 millones de unidades de Acetaminofén entre el 2008 y 2009, lo cual representó 17 toneladas de este compuesto en el mercado nacional (IMS Health, 2011). Esto evidencia que dentro del contexto local, un alto consumo de medicamentos, bien sean de venta libre o prescritos, posibilitaría la presencia de CFs en los cuerpos de aguas receptores del agua residual municipal.

Los fármacos son considerados microcontaminantes ya que se encuentran en concentraciones de $\mu\text{g/L}$ o incluso de ng/L . Algunos son considerados persistentes, es decir, que no se degradan con facilidad y pueden durar por largos periodos en el ambiente, lo que implica que al entrar a cualquier matriz ambiental tienden a acumularse en el medio. Esta observación coincide con muchos estudios enfocados en dilucidar la presencia de CFs en aguas superficiales; un claro ejemplo es el estudio que presentó la persistencia atribuida a compuestos como la Primidona, que poseen una alta estabilidad química, reportada en un estudio por Kahle *et al.* (2009). Esta estabilidad también permitió proponer a esta sustancia como posible trazador de la contaminación urbana por microcontaminantes en el mismo estudio.

Por otro lado, la acumulación de estas moléculas también puede ser propendida en organismos no objetivo, como pueden ser las plantas, peces, microorganismos y demás animales inferiores, dado que algunos pueden ser solubles en el tejido adiposo de estos organismos (i.e. bioacumulación) Migliore *et al.* (1993), por ejemplo, reportaron en un estudio la bioacumulación de Sulfadimetoxina, un antibiótico de uso veterinario, en crustáceos del género *Artemia*, demostrando así la capacidad que tienen muchos de estos para retenerse en el tejido graso y potenciar su toxicidad.

Los CFs han sido encontrados en muchos lugares alrededor del mundo, y estudiados con especial interés dado que son continuamente introducidos al ambiente. Algunos autores han dedicado parte de su trabajo en realizar estudios que revelen la presencia de dichos compuestos en cuerpos de agua superficiales. La **Tabla 1** expone algunos estudios que han determinado la presencia de fármacos en cuerpos de agua superficiales. En estos estudios los autores atribuyen la presencia de estos compuestos a descargas de agua residual municipal y/o industrial provenientes de las ciudades de sus casos de estudio, y denotan la exigencia de plantas de tratamiento que reconozcan que la reducción de la gran carga de microcontaminantes y de CFs aportados por las urbes es necesaria en estos tiempos. Cabe resaltar que la contaminación por microcontaminantes no debería ser abordada exclusivamente con tecnologías al final del tubo sino teniendo en cuenta, desde una óptica sistémica, el ejercicio de prácticas de prevención y manejo integral en la gestión de medicamentos y fármacos.

Este tipo de medidas de largo aliento son las que pueden contribuir de manera significativa en la reducción del impacto producido por este tipo de compuestos.

Tabla 1. Antecedentes de la identificación de CFs en el agua superficial

País	Río	Compuestos	Máximo nivel reportado
China	Sistema Río Perla ^a	Ácido salicílico	14.736 µg/L
		Ibuprofeno	0.685 µg/L
		Diclofenaco	0.685 µg/L
Reino Unido	Mersey ^b	Diclofenaco	0.195 µg/L
		Trimetoprima	0.022 µg/L
		Ibuprofeno	0.325 µg/L
España	Ebro ^c	Ibuprofeno	1.43 µg/L
		Diclofenaco	0.808 µg/L
		Naproxeno	0.781 µg/L
Brasil	Atibaia ^d	Ibuprofeno	0.17 µg/L
		Diclofenaco	0.096 µg/L
		Cafeína	0.038 µg/L
EEUU	Missouri ^e	Cafeína	0.224 µg/L
		Ibuprofeno	0.0772 µg/L
		Acetaminofén	0.070 µg/L

Fuente: a. (Zhao *et al.*, 2010); b. (Thomas & Hilton, 2004); c. (Silva *et al.*, 2011); d. (Montager & Jardim, 2011); e. (Wang *et al.*, 2010).

En vista de que entre 100000 y 200000 toneladas/año de más de 3000 variedades de fármacos son usadas globalmente (Kumar, Lee y Cho, 2012), la introducción de CFs a aguas residuales municipales es considerada casi continua. La producción de CFs y su consumo asociado determinan la cantidad de fármacos encontrados en los cuerpos receptores de los efluentes de agua residual municipal en forma de metabolitos activos y pares no conjugados; mayores tasas de consumo de un determinado fármaco implican mayores niveles de concentración dispuestos a los cuerpos receptores. Choi *et al.* (2008) reportan en un estudio que las concentraciones de Acetaminofén, Carbamazepina, Cimetidina, Diltiazem, Sulfametoxazol y Trimetoprim encontrados en el agua residual siguen el mismo orden jerárquico de la cantidad producida anual por las industrias farmacéuticas en la localidad en cuestión. Las concentraciones de Acetaminofén, Tramadol, Codeína, Gabapentina y Atenolol que fueron detectadas en los efluentes de plantas residuales de Gales, Reino Unido, en un estudio hecho por Kasprzyk-Hordern, Dinsdale y Guwy (2009), fueron atribuidas a las cantidades vendidas de dichos fármacos. La generación y venta de fármacos esta intrínsecamente ligada a la cantidad de CFs encontrados en aguas superficiales, desde los que han sufrido un proceso de absorción y excreción humana, hasta los que han sido desechados sin ser absorbidos por el organismo.

La compra de medicamentos tiene por razón de ser, la cura y prevención de males provocados por distintas enfermedades en una población, esto implica que las cantidades facturadas pueden ser directamente previstas en términos de una carga contaminante encontrada en cuerpos de agua, incluso, si existe un tratamiento de agua residual que reduzca su concentración en el efluente final de descarga municipal.

En definitiva, las descargas de agua residual deben ser tratadas para evitar la contaminación de las fuentes superficiales receptoras. Sin embargo, al hablar del tratamiento de microcontaminantes es difícil decir a ciencia cierta que tecnología cuenta con la capacidad de removerlos eficientemente a un bajo costo. Grover *et al.* (2011) realizaron una evaluación del tratamiento con carbón activado para la reducción de fármacos y hormonas en el cual se determina que para la mayoría de fármacos la remoción fue alta, de entre el 84 % y el 99 %, aunque para fármacos más ampliamente utilizados, como la Carbamazepina, presentó remociones del 17% al 23%. Gros *et al.* (2009) evaluaron la remoción de fármacos en plantas convencionales con sistema de lodos activados. En dicho estudio se concluye que, aunque la eliminación nunca llega a ser completa, se pueden alcanzar grandes eficiencias de remoción para los fármacos más representativos con tiempos de retención altos, empero, un tiempo de retención elevado implica grandes requerimientos de área para esta tecnología.

Dado que el agua residual de la ciudad de Cali es tratada por una sedimentación asistida por químicos, conocida como tratamiento primario avanzado, no se asegura ni se descarta una efectiva remoción de muchos de estos compuestos pues el objetivo de este tratamiento no involucra actuar de manera específica en la reducción de microcontaminantes; es un tipo de tratamiento orientado a reducir sólidos suspendidos sedimentables, como materia orgánica particulada, y grasas y aceites. Además de que no se han reportado estudios que presenten el aporte de microcontaminantes hechos por la ciudad, no se sabe cómo se comporta la PTAR-C en términos de eficiencia de remoción de microcontaminantes.

Carballa, Omil y Lema (2005) reportaron eficiencias de remoción de algunos fármacos y reagentes cosméticos en pruebas de sedimentación asistidas por diferentes coagulantes. La **Figura 1** permite apreciar de manera clara que la adición de químicos mejora notoriamente la remoción de estos compuestos respecto a la prueba sin coagulante de acuerdo con este estudio, sin embargo, no se alcanza una eficiencia mayor al 70% y en el caso del Naproxeno, la eficiencia no supera el 20%. Este tipo de estudios puede servir para hacerse una idea de cómo se comporta la PTAR-C en términos de eficiencia de remoción de CFs y microcontaminantes ante la ausencia de estudios que reporten información relacionada con la reducción de estas moléculas. Es de aclarar que el presente trabajo de grado posee entonces, relevancia para plasmar un primer escenario relacionado con la presencia y la posible amenaza que tienen estos contaminantes para los ecosistemas acuáticos del río Cauca, y para dejar abierta la brecha investigativa de la PTAR-C en materia de remoción de microcontaminantes.

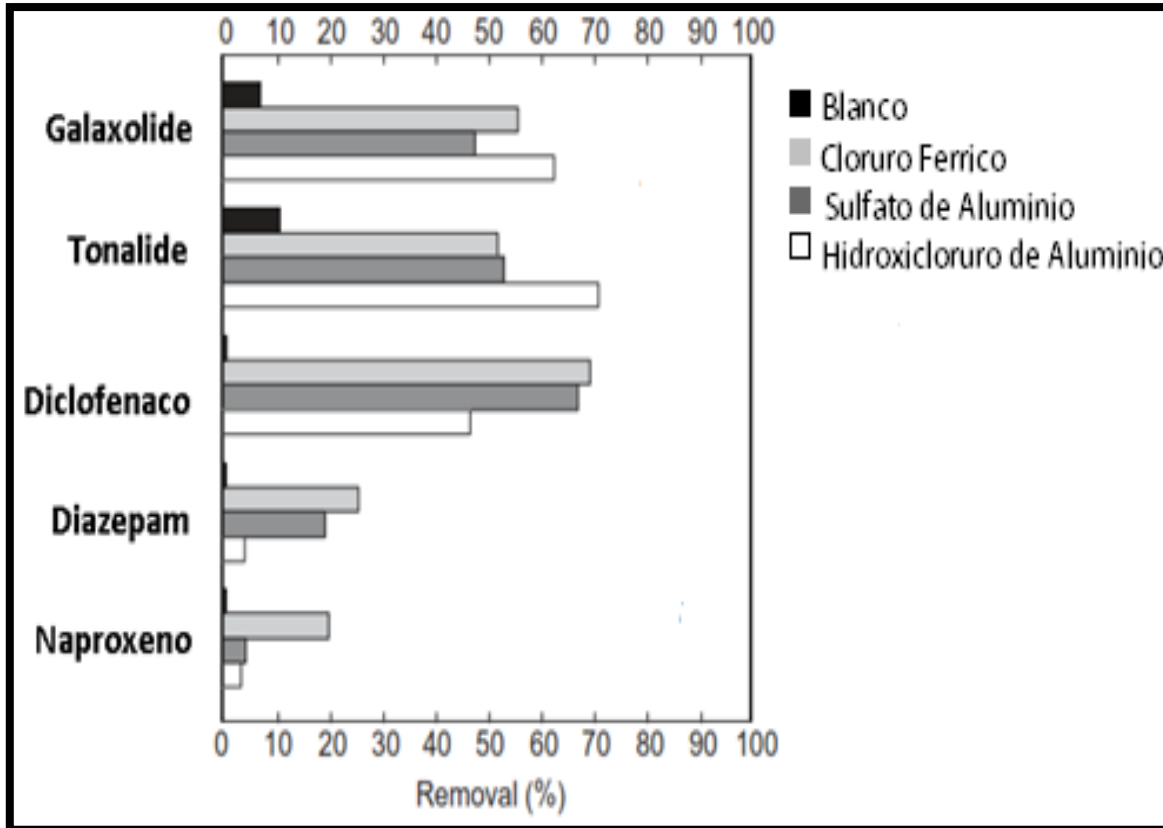


Figura 1. Eficiencias de remoción de la fase acuosa obtenidas durante la coagulación-floculación
Fuente: (Adaptado de Carballa Omil y Lema, 2005).

Los CFs están diseñados para tratar enfermedades que afectan el metabolismo tanto de humanos como de animales, pero a menudo también tienen efectos secundarios importantes. Cuando se introducen en el ambiente pueden tener la misma afectación en animales con órganos idénticos o similares, así como tejidos, células o biomoléculas. Ciertos receptores en animales se asemejan a los de los humanos, sin embargo, otros son diferentes o inexistentes, lo que significa que se pueden producir modos diferentes de acciones en los animales inferiores. Además, es importante reconocer que para muchos medicamentos, sus modos específicos de acción no son bien conocidos y a menudo varían (Fent *et al.*, 2006).

Un estudio realizado por Flippin, Huggett y Foran (2007), sobre *Oryzias latipes*, también conocido como el pez del arroz en Japón, demostró que la exposición de esta especie al Ibuprofeno afectó de manera considerable aspectos reproductivos del espécimen, como un elevado aumento del peso del hígado, junto con una mejora en la producción de huevos, pero con una reducción en el número de eventos semanales de desove. Algunos autores asocian esto con los cambios en la producción de vitelogenina, proteína responsable de producir las yemas de los huevos en las hembras de animales ovíparos (Santos *et al.*, 2010).

Con base en lo anterior, es de esperarse que fuentes hídricas como el río Cauca estén contaminadas con CFs, debido al aporte de las descargas de agua residual de PTAR-C y de los múltiples efluentes no tratados que son vertidos en ellas (i.e. caso Canal Sur), además de que estos compuestos son continuamente introducidos al agua residual y poseen características negativas como la de persistencia y bioacumulación. De acuerdo con esto, la hipótesis establecida sugiere que:

- Estos compuestos estarán presentes en el agua del río Cauca debido a que existe un consumo generalizado de fármacos en la sociedad caleña.
- Estos compuestos presuntamente tendrán en el agua del río Cauca aumentos en su concentración a medida que el río recibe descargas de la ciudad.

Desde esta perspectiva se justifica el interés por establecer la presencia de esos contaminantes, para aseverar con fundamento esta hipótesis y con base en las concentraciones identificadas, la posible amenaza para el ecosistema acuático. Esto serviría para generar una línea base en este tema.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Determinar de manera exploratoria la presencia de compuestos farmacéuticos en el río Cauca y su potencial amenaza sobre el ecosistema acuático.

4.2. Objetivos específicos

- Determinar la presencia de compuestos farmacéuticos en las descargas de la planta de tratamiento de agua residual Cañaveralejo y del Canal Sur de Santiago de Cali, y en el tramo del río Cauca comprendido entre el Puente del Hormiguero y el Puente del Paso del Comercio.
- Estimar la potencial amenaza ambiental asociada a la presencia de compuestos farmacéuticos en el agua del río Cauca.

5. MARCO TEÓRICO

5.1. Microcontaminantes y compuestos farmacéuticos: rutas de transporte

En las últimas décadas, la presencia de microcontaminantes en los ambientes acuáticos se ha convertido en una problemática de carácter mundial. Se los ha encontrado en diferentes tipos de agua, incluyendo agua residual, agua superficial, agua subterránea e incluso agua potable, en distintos países y regiones. Los microcontaminantes son originados de distintas fuentes de generación, tanto humanas como naturales, siendo las actividades antrópicas las que constituyen el pilar principal de la generación en masa de estos agentes contaminantes. Estos compuestos pueden ser definidos como aquellos contaminantes sintéticos que se presentan en el agua a concentraciones extremadamente bajas, del orden de $\mu\text{g/L}$ a ng/L (Furhman, 2012). Su baja concentración no sólo complica procedimientos que conciernen su detección y análisis, sino que también crea desafíos en los procesos que se encargan de tratar los efluentes de agua residual (e.g. al ser persistentes, representan un gran problema para su adecuado control en las plantas de tratamiento de agua residual pues son difícilmente biodegradables) (Luo *et al.*, 2014).

Los microcontaminantes abarcan una amalgama de categorías de entre las cuales se encuentran los CFs, objeto de este estudio. En contraste con algunos otros microcontaminantes, los fármacos si son continuamente liberados al ambiente siguiendo distintas rutas de transporte, siendo el agua residual doméstica la más usada. Esto podría ocasionar toxicidad incluso sin la consideración de su alta persistencia (Glassmeyer *et al.*, 2008). Sin embargo, para otros microcontaminantes como los pesticidas, usados para la preservación de las cosechas agrícolas, el suelo será la mayor ruta de transporte a cuerpos de agua, especialmente subterráneos (González *et al.*, 2011). Por lo anterior, se evidencia que la preferencia de ciertas rutas de transporte dependerá de la naturaleza de cada microcontaminante y su uso comercial.

Las rutas principales de transporte consideran la introducción de microcontaminantes a través del agua residual urbana y, en proporciones menores, a través de matrices sólidas. Rutas alternas consideran el lavado de los microcontaminantes albergados en suelos usados para la disposición de residuos sólidos (incluyendo los biosólidos generados en el tratamiento de agua residual) y su posterior disposición en el agua subterránea y, consecuentemente, al agua superficial. Para contextualizar, la **Tabla 2** resume las fuentes comunes de generación de los microcontaminantes en donde se destaca que las hormonas sintéticas y naturales son tomadas por algunos autores como una categoría por fuera de la de los CFs, puesto que su estructura molecular, en gran cantidad de casos, no sugiere una exo-génesis (i.e. los CFs son compuestos declarados exclusivamente xenobioticos).

Tabla 2. Categorización general de los microcontaminantes

Categoría	Subclases	Rutas de transporte asociadas	
Compuestos farmacéuticos	Analgésicos y antiinflamatorios, reguladores lipídicos, antibióticos, hormonas sintéticas, psicoestimulantes, β -bloqueadores y antiepilépticos	Agua residual doméstica, efluentes hospitalarios y escorrentías agrícolas y de la alimentación de animales.	Fuentes no exclusivas incluyen los siguientes ítems: Agua residual industrial y lixiviados de botaderos a cielo abierto (disposición inadecuada de residuos sólidos).
Productos del cuidado personal	Fragancias, cosméticos, desinfectantes, filtros de UV y repelentes	Agua residual doméstica.	
Hormonas naturales	Estrógenos	Agua residual doméstica y escorrentías agrícolas y de la alimentación de animales	
Surfactantes	Surfactantes no iónicos	Agua residual doméstica.	
Químicos industriales	Plásticos y retardantes de llamas	Agua residual industrial y agua residual doméstica.	
Pesticidas	Insecticidas, herbicidas y fungicidas	Agua residual doméstica y escorrentías agrícolas	

Fuente: (Adaptado de Luo *et al.*, 2014).

Entrando en materia, los CFs pueden ingresar al agua superficial mediante varias fuentes de generación que incluyen principalmente al sector industrial (relativamente aludiendo a las industrias farmacéuticas), el domiciliario y el hospitalario (Lin, Yu y Lin, 2008). Los fármacos también pueden ser generados en las operaciones encargadas del alimento de animales, terminando en los residuos sólidos (Randhir, 2014), y de manera transversal, en agua residual no tratada (Chen *et al.*, 2012). Los CFs generados son dispuestos en el agua residual y en los residuos sólidos producto de las actividades de las fuentes mencionadas. Una vez dispuestos en estas matrices, pueden seguir rutas que contemplen un tratamiento previo antes de ser depositados en el agua superficial, o rutas de introducción directa a los cuerpos de agua, bien sea subterráneos o superficiales.

La contribución de las fuentes domiciliarias y hospitalarias es, principalmente, el resultado de la excreción de fármacos que al ser consumidos son dispuestos en forma de metabolitos y en forma de pares no conjugados (Daughton & Ruhoy, 2009). La disposición en agua residual y en residuos sólidos de CFs que ya son considerados vencidos o no deseados también es considerada de gran significancia para las fuentes aportantes (Glassmeyer *et al.*, 2009). Las fuentes domiciliarias y hospitalarias representan el principal aporte de fármacos al ambiente pues son encontradas en grandes cantidades a lo largo de las ciudades. Las industrias por su parte, pueden representar una gran contribución de fármacos y de ingredientes farmacéuticos activos al ambiente si sus residuos no

son gestionados de una adecuada manera; estudios como el de Deschamps *et al.* (2012) resaltan la vulnerabilidad que poseen algunos programas de gestión integrada de residuos sólidos y tratamientos para el agua residual de las industrias farmacéuticas, pues muchos de estos compuestos terminan en el ambiente.

La presencia de estos compuestos en aguas superficiales genera una exposición directa de los organismos acuáticos que se encuentran en las zonas contaminadas por fármacos. La exposición humana a contaminantes farmacéuticos en el agua superficial es mayormente indirecta e incluye variables como la ingesta de agua potable y de organismos acuáticos que han bioacumulado los CFs a través de la cadena trófica (e.g. peces de agua dulce que mayormente forman parte del mercado de la pesca), y en una menor proporción, la exposición tópica (Cunningham, Binks y Olson., 2009). La **Figura 2** muestra las distintas rutas que pueden tener los CFs con relación a su presencia en cuerpos de agua superficial.

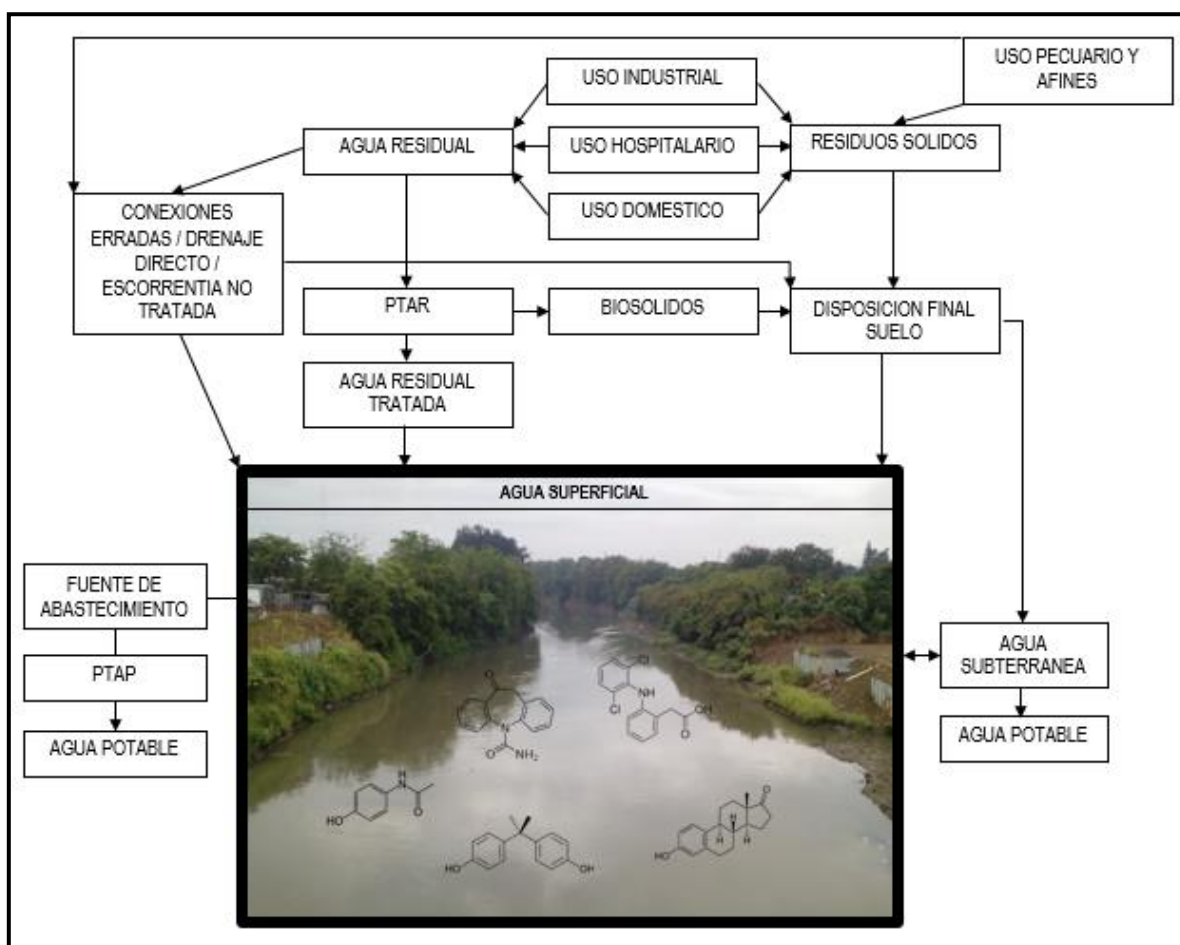


Figura 2. Rutas de introducción de CFs al agua superficial

Fuente: (Adaptado de Randhir, 2014).

5.2. Amenaza ambiental de los compuestos farmacéuticos

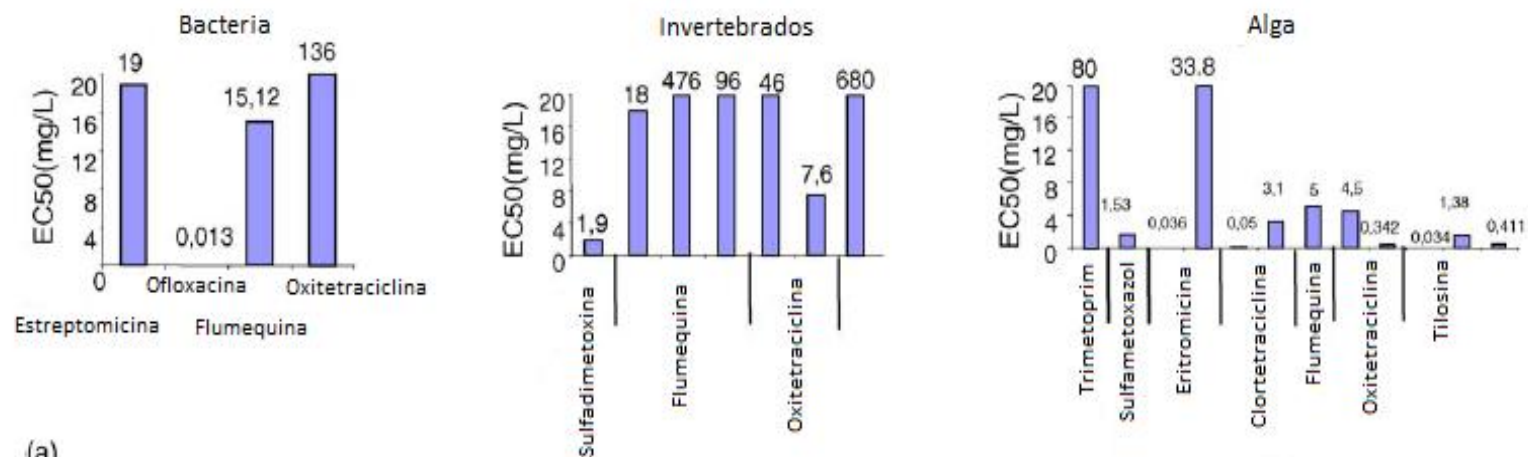
Hay muchas vías por las cuales un fármaco puede manifestar sus efectos. Algunos fármacos son inhibidores enzimáticos, como los analgésicos y antiinflamatorios, y otros interfieren con los mecanismos de transporte molecular, como los antidepresivos inhibidores selectivos de la captación de la serotonina. Otros confían enteramente en sus propiedades fisicoquímicas para manifestar sus efectos farmacológicos; un buen ejemplo es el uso de drogas antiácidas que neutralizan el ácido estomacal. De igual manera, muchos CFs también pueden interferir proteínas específicas que son esenciales para la transducción de señales a través de membranas o sinapsis (Calvey & Williams, 2001). Estos fármacos son concebidos primariamente para tener particulares modos fisiológicos de acción y para resistir a su inactivación antes de realizar su efecto farmacéutico destinado. Sin embargo, estas mismas propiedades son causantes de la estabilidad de estas moléculas y, paradójicamente, responsables ya sea de su bioacumulación o de sus efectos tóxicos sobre los ecosistemas acuáticos (Fent, Weston y Caminada, 2006; Halling-Sorensen *et al.*, 1998).

Como los fármacos son diseñados para tener una acción específica sobre humanos u organismos en particular, al estar presentes en ecosistemas acuáticos es de esperarse que induzcan un efecto indeseable sobre la biota expuesta. En muchos casos, la relación causa-efecto no ha sido establecida, pero sutiles efectos si han sido atribuidos, por ejemplo, para antidepresivos tricíclicos: efectos sobre el desarrollo, el desove, y una amplia gama de otros comportamientos en los mariscos, ciliados, y otros organismos acuáticos; para β -bloqueadores del canal del calcio: inhibición dramática de la actividad del esperma en ciertos organismos acuáticos (Barceló & Hansen, 2009); y para antibióticos: la resistencia bacteriana propagada por la disposición de antibióticos a los cuerpos de agua (Daughton & Ternes, 1999). Además de estos impactos, subyace la preocupación de que la toxicidad asociada a la presencia de estos compuestos pueda verse potencializada por sus características de persistencia y bioacumulación; estas características negativas podrían dar lugar a efectos tóxicos crónicos y a mayores niveles (European Commission, 2003).

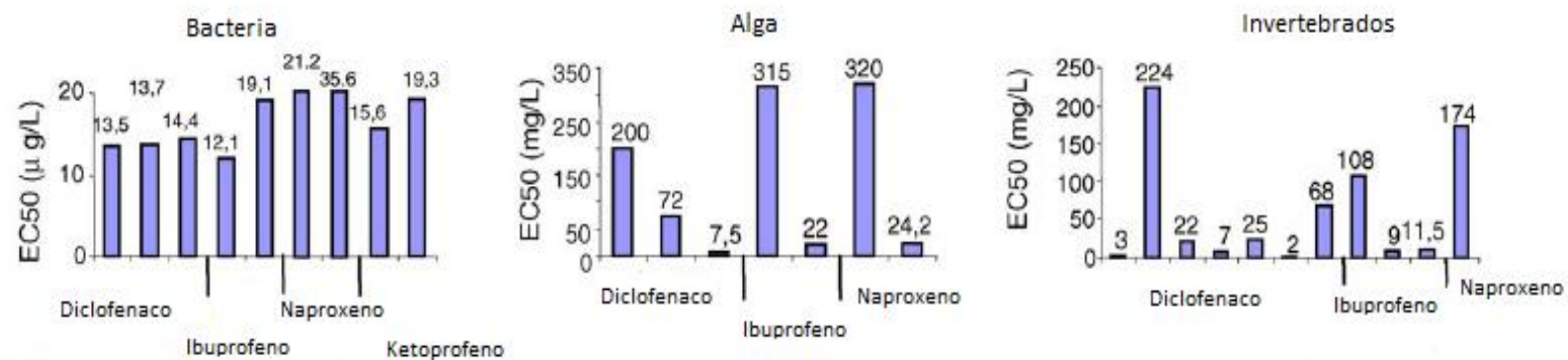
Es reconocido que, aunque las concentraciones de los CFs presentes en el agua superficial sean bajas, las concentraciones combinadas de fármacos (i.e. la mezcla o coctel de CFs de distinta naturaleza) pueden generar impactos significativos al ecosistema. Estas concentraciones de distintos fármacos comparten un mecanismo de acción en común que puede ser inducido por los efectos aditivos o sinérgicos de las mismas, de manera tal que se dificulta la cuantificación de su toxicidad (Hernando *et al.*, 2004). Sin embargo, la toxicidad individual de los CFs puede ser estimada a través de pruebas ecotoxicológicas hechas en laboratorio. Estas pruebas se centran principalmente en los bioensayos que utilizan a organismos representativos de la cadena trófica (i.e. algas, bacterias, macroinvertebrados y peces) de acuerdo con la guía para las pruebas de compuestos químicos de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OECD, s.f.). Del mismo modo, la OECD posee los ensayos pertinentes para determinar la capacidad de biodegradabilidad (i.e. para determinar persistencia) y el potencial bioacumulativo de una sustancia.

La Unión Europea ha dispuesto de una guía para interpretar los resultados obtenidos en los bioensayos para pruebas de compuestos tóxicos, de acuerdo con los valores determinados de la concentración efectiva media (EC50), la concentración letal media (LC50), y de la concentración en la que no se observa ningún efecto (NOEC). Estos ensayos son utilizados e interpretados a través de esquemas cualitativos y cuantitativos de la amenaza que relacionan la concentración encontrada en la muestra de campo con la concentración de los ensayos de toxicidad. En la guía se clasifica la amenaza ambiental a través del cálculo del cociente de amenaza HQ (por sus siglas en inglés: *Hazard Quotient*) y a través del índice PBT (por sus siglas en inglés: *persistence, bioaccumulation and toxicity index*) (European Commission, 2003).

La **Figura 3** muestra algunos resultados obtenidos de diferentes pruebas ecotoxicológicas que determinaban EC50 en bacterias, algas y macroinvertebrados.



(a)



(b)

Figura 3. Toxicidad de algunos compuestos farmacéuticos en bacterias, algas y macroinvertebrados: (a) antibióticos & (b) antiinflamatorios y analgésicos.

Fuente: (Tomado de Hernando *et al.*, 2005).

5.2. Estimación de la amenaza ambiental: Cociente de amenaza (Hazard Quotient)

Gracias al interés por regular los efectos adversos de los diferentes compuestos tóxicos presentes en el ambiente han sido elaboradas herramientas que permiten la evaluación de la amenaza ambiental. Una de esas herramientas es el Cociente de Amenaza (HQ) y su adición en las Unidades Tóxicas (UT), sumatoria de HQ_i necesaria para la estimación de la amenaza ambiental considerando efectos aditivos de mezclas de compuestos similares. Primeramente, la amenaza, que puede ser generalmente entendida como la posibilidad de que ocurra un evento negativo, se diferencia del riesgo por carecer de la estructura probabilística necesaria para confrontar las variables de vulnerabilidad y exposición; el riesgo es una distribución de probabilidad de posibles frecuencias de consecuencias perjudiciales que puede afectar a una determinada población de individuos bajo condiciones que dilucidan su vulnerabilidad, su tiempo de exposición y su amenaza (European Commission, 2003; Cardona *et al.*, 2012). La principal razón para la evaluación de la amenaza y el riesgo es la protección y preservación del ambiente. El procedimiento para la evaluación de la amenaza debe ser aplicado para la clasificación de sustancias nuevas y existentes, como también para la caracterización de lugares contaminados.

La evaluación de la amenaza ambiental centra su atención en la comparación de la concentración ambiental medida (MEC) o la concentración medida en campo, con la concentración predicha en la que no hay efectos (PNEC) o la concentración por debajo de la cual la probabilidad sugiere que un efecto no aceptado ocurrirá. La amenaza ambiental puede ser caracterizada a través del cociente de amenaza HQ. Este cociente de amenaza es la razón entre MEC y PNEC ($MEC/PNEC$), lo cual indica una amenaza estimativa, bien sea de una sustancia orgánica o inorgánica, que representa una amenaza latente en los organismos de un ambiente; también ayuda en una elaboración apropiada de decisión de sostenibilidad de las matrices suelo, agua y aire (Hernando *et al.*, 2005).

La concentración ambiental medida (MEC) puede ser obtenida de un dato de monitoreo (concentración de la presencia del compuesto a estudiar), evaluación de la exposición (usando cargadores de contaminantes) o utilizando cálculos con modelos (i.e. PEC o concentración ambiental predicha). La concentración predicha a la que no hay efectos (PNEC) es el resultado de la estimación de la dosis (concentración) – respuesta (efecto) (Wilson & Maliszewska-Kordybach, 2000). PNEC se determina sobre la base de los efectos biológicos, usualmente tomando como referencia los resultados de los ensayos ecotoxicológicos que se hacen con determinadas especies animales (i.e. extrapolando con base en las EC_{50} , LC_{50} o $NOEC$ de dichas pruebas), o en pocos casos, tomando concentraciones estabilizadas de pruebas con modelos ecosistémicos. Un factor estándar de incertidumbre (FI) también es introducido para reflejar el grado de incertidumbre en la extrapolación de los datos obtenidos en los ensayos ecotoxicológicos a la variabilidad de intraespecies del ecosistema real (Hernando *et al.*, 2005; European Commission, 2003). Este factor dependerá del tipo de dato de toxicidad tomado para el cálculo de HQ, por lo que, para datos de toxicidad a corto plazo mayores valores deberán ser optados (ver **Tabla 3**). Los datos alusivos a la toxicidad a largo plazo ($NOEC$) son preferidos por encima de los datos de toxicidad a corto plazo (LC_{50} y EC_{50}), dado que arrojan menor

incertidumbre sobre la representación de una toxicidad extrapolada (European Commision, 2003). El cociente HQ se rige entonces bajo la siguiente ecuación:

$$HQ = \frac{MEC}{[Dato\ ecotoxicidad \times FI^{-1}]} = \frac{MEC}{PNEC}$$

Tabla 3. Factores de incertidumbre para calcular PNEC

Dato Disponible	Factor de Incertidumbre
Al menos un dato de toxicidad a corto plazo (E50 o LC50) en cada uno de los niveles tróficos (peces, daphnias y algas)	1000
Un dato de toxicidad a largo plazo (NOEC) (en peces o daphnias)	100
Dos datos de toxicidad a largo plazo (NOEC) en dos especies representativas de dos niveles tróficos diferentes (peces y/o daphnias y/o algas)	50
Datos de toxicidad a largo plazo (NOEC) en al menos tres especies (normalmente peces, daphnias y algas) representativas de tres niveles tróficos diferentes	10

Fuente: (Tomado de European Commision, 2003).

Cuando el cociente HQ iguala o excede a 1, se dice que una amenaza ambiental es sospechada ($MEC/PNEC \geq 1$). El criterio general para interpretar al cociente HQ establece diferentes niveles de amenaza: baja amenaza de 0,1 a 1; mediana amenaza de 1 a 10 y elevado amenaza a valores mayores de 10 (European Commission, 2003). La **Tabla 4** presenta las asignaciones cromáticas de cada nivel de amenaza.

Tabla 4. Interpretación cualitativa de la amenaza ambiental

Interpretación cuantitativa	Nivel de amenaza	Color asignado
> 10	Alto	Rojo
(1-10]	Media	Amarillo
[0,1 – 1]	Baja	Azul
< 0,1	Insignificante	Blanco

Existen limitaciones atribuidas al cálculo del HQ que están relacionadas con incertezas en el PNEC. Los valores alusivos al PNEC, por ejemplo, están basadas en ensayos de toxicidad realizadas a escala de laboratorio, que pueden o no, contar con los factores que representen la toxicidad en campo (e.g. reducción de la biodisponibilidad, la interacción con otros productos químicos o efecto coctel y el estrés combinado de otras fuentes). También pueden estar basados en datos limitados e inconsistentes, pues pueden no estar disponibles para todos los organismos de interés de un sitio. Por lo tanto, algunos datos de estas pruebas ecotoxicológicas son relativamente inciertos, especialmente cuando

se requiere la extrapolación de los resultados a través de diferentes especies (EPA, s.f.). Debido a estas limitaciones, el enfoque que se le da a la estimación de la amenaza ambiental a través del HQ está orientado al nivel de evaluación preliminar. Es decir, si una muestra evaluada está por encima de un nivel de amenaza, esto es un indicador que efectos adversos pueden estar ocurriendo, empero otros estudios son necesarios para validar dicho escenario y profundizar en su investigación.

5.3. Estimación de la amenaza ambiental: Unidades Tóxicas (Toxic Units)

El cálculo del cociente HQ actúa como una medida normalizada de la amenaza, permitiendo la comparación entre diferentes compuestos, mostrando diferentes toxicidades de manera individual. Sin embargo, como los escenarios que presentan contaminación por microcontaminantes atañen la presencia simultánea de múltiples compuestos más que de un compuesto individual, es indispensable una estimación de la amenaza asociada a esta mezcla de compuestos presentes en muestras de agua. Estos cocientes de amenaza HQ permiten entonces una evaluación de la toxicidad generada por mezclas de compuestos donde múltiples compuestos de potencial preocupación ecológica pueden encontrarse simultáneamente (Jones *et al.*, 1999). En estos casos, los cocientes HQ son comúnmente referidos como Unidades Tóxicas o Toxic Units por sus siglas en inglés (UT) para poder dar una mejor representación de la naturaleza normalizada del valor de la amenaza ambiental (Varcárcel *et al.*, 2011), y aproximar de una mejor manera el análisis de la caracterización de un escenario. Como los fármacos son generalmente formulados y/o prescritos como combinación de varios ingredientes activos con todas las posibilidades de interacción mutua (Mendoza *et al.*, 2015) ha de esperarse que efectos adversos por esta mezcla de compuestos se presenten. Así, asumiendo que la mezcla de componentes en cada grupo farmacéutico posee un modo toxicológico de acción similar (Escher *et al.*, 2011), las Unidades Tóxicas para cada grupo farmacéutico en cada muestra deberá ser calculada a partir de la simple adición de los HQs relevantes de cada grupo farmacéutico (Mendoza *et al.*, 2015) e interpretadas con el mismo criterio utilizado para el HQ individual (ver **Tabla 4**). El cálculo de las UT se rige entonces bajo la siguiente ecuación:

$$UT_i = \sum HQ_i$$

La principal ventaja atribuida a la caracterización de la amenaza ambiental a través del Hazard Quotient, es la facilidad con la que este cociente puede ser calculado, pues los únicos datos requeridos para calcular el cociente son los niveles de concentración medidos en campo (MEC) y los resultados obtenidos de las pruebas ecotoxicológicas (PNEC), y que a su vez, pueden ser extraídos de la literatura.

5.4. Estimación de la amenaza ambiental: Índice amenaza, bioacumulación y toxicidad (PBT)

La amenaza ambiental también puede ser estimada a partir de las características de amenaza de una sustancia en términos de persistencia, bioacumulación y toxicidad, ya que pueden expresar a partir de estas características la capacidad de la sustancia de afectar negativamente el ambiente. Esta metodología que es originalmente formulada por el Consejo del Condado de Estocolmo, ha sido usada para evaluar el peligro ambiental de los compuestos químicos a través del cálculo de su correspondiente índice PBT. En este método, cada una de las características de persistencia, bioacumulación y toxicidad es designada con un valor numérico (0 o 3), y la suma de estos valores constituye el índice PBT de una sustancia (Stockholm County Council, 2014). El valor de PBT puede, por lo tanto, ser igual a 0, 3, 6 o 9; entre más alto sea el valor final, más alto será el potencial de amenaza ambiental de dicha sustancia.

Inicialmente, la persistencia, que es la habilidad de una sustancia de resistir a la degradación de la biota acuática, es puntuada con 0 cuando los compuestos son fácilmente biodegradables, mientras que los compuestos que son considerados de difícil biodegradación tienen un puntaje de 3 (Stockholm County Council, 2014). Según el Consejo del Condado de Estocolmo, para evaluar la biodegradabilidad de un compuesto puede ser usado el ensayo sugerido por la guía para test de la OECD (test 301) o algún otro que sea equivalente (OECD, s.f.).

Por otro lado, el potencial de bioacumulación, que es la capacidad que tiene un compuesto de acumularse en el tejido adiposo de un organismo, puede ser determinado a partir del cociente de partición n-octanol/agua de la sustancia analizada (i.e. Log Kow característico de cada compuesto). El potencial de bioacumulación puede ser hallado realizando los ensayos 107 o 117 de la guía para test de la OECD (Stockholm County Council, 2014; OECD, s.f.). El Consejo del Condado de Estocolmo sugiere utilizar un valor mayor a 4 del Log Kow para definir si un compuesto es potencialmente bioacumulable. Sin embargo, según la Comisión de la Comunidad Europea (2003), si el Log Kow del compuesto es mayor o igual a 3 se dice que este contaminante puede potencialmente bioacumularse. Este último criterio es considerado el más riguroso para puntuar con un valor de 3 en el índice PBT.

Finalmente, la toxicidad, que es el potencial de una sustancia de ser tóxica para los organismos, es evaluada según los ensayos 203, 202 y 201 de la guía para test de la OECD para ecotoxicidad en algas, peces y crustáceos, donde los valores de los organismos más sensibles son utilizados (i.e. valores de ecotoxicidad menores encontrados) (Stockholm County Council, 2014; OECD, s.f.). En este ítem, la toxicidad es valorada con 3 cuando la sustancia posee un valor de toxicidad a largo plazo NOEC menor a 0,01 mg/L. Sin embargo, si datos de efectos crónicos no son conseguidos, los datos de toxicidad a corto plazo pueden ser usados. En estos casos, si el valor de toxicidad LC50 o EC50 para los organismos acuáticos es menor a 0,1 mg/L, se considera que la sustancia es tóxica, teniendo un valor de 3. (European Commission, 2003).

En síntesis, como producto final se obtendrá un valor de amenaza alusivo a cada compuesto analizado. La amenaza de un compuesto, en términos de prioridad, será orientada por su correspondiente índice PBT; en la medida en que este índice sea alto, un valor de prioridad equivalente deberá asignarse para cada compuesto. Esta metodología no puede ser tomada como un índice que represente directamente la amenaza debido a que omite la concentración ambiental encontrada. La **Tabla 5** presenta una matriz que asocia el índice PBT obtenido con la prioridad que debería dársele a la sustancia analizada.

Tabla 5. Matriz asociativa para el cálculo del índice PBT de cada compuesto

Persistencia	Bioacumulación	Toxicidad	Valor de PBT	Peligrosidad
Difícilmente biodegradable	Potencialmente bioacumulable	Tóxico	9	Alta
Fácilmente biodegradable	Potencialmente bioacumulable	Tóxico	6	Media
Difícilmente biodegradable	No bioacumulable	Tóxico	6	
Difícilmente biodegradable	Potencialmente bioacumulable	No tóxico	6	
Fácilmente biodegradable	No bioacumulable	Tóxico	3	Baja
Fácilmente biodegradable	Potencialmente bioacumulable	No tóxico	3	
Difícilmente biodegradable	No bioacumulable	No tóxico	3	
Fácilmente biodegradable	No bioacumulable	No tóxico	0	Insignificante

De primera mano, la evaluación de las distintas características de amenaza utilizadas en la metodología puede ser descrita midiendo experimentalmente los factores de persistencia bioacumulación y toxicidad. Cuando los valores que describen cada una de estas características son difíciles de conseguir, la estimación puede obtenerse a través de modelos validados por agencias de regulación ambiental.

Es reconocido que miembros de la OECD aceptan el empleo de algunos modelos como los validados de Relación Cuantitativa Estructura-Actividad o QSAR por sus siglas en inglés (Quantitative Structure-Activity Relationship), para la evaluación que busca regular la seguridad química (Freidig *et al.*, 2007). Los modelos QSAR son considerados todos aquellos procesos mediante el cual una estructura química es cuantitativamente correlacionada con un bien definido proceso, como una actividad biológica o una reacción química. Está basado en el hecho de que la actividad biológica de un compuesto se encuentra en función de sus parámetros fisicoquímicos (i.e. sus propiedades físicas, como peso molecular, solubilidad, tensión superficial y cociente de partición, y propiedades químicas,

como disociación o ionización, densidad electrónica y tasa de hidrólisis) (Verma, Khedkar y Coutinho, 2010). El más importante aspecto de QSAR es el de establecer una correlación entre varias propiedades moleculares de un grupo de moléculas con su actividad biológica conocida (Sahu, Bari y Kohli, 2012). Agencias como la Regulación Europea para el Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de Químicos (REACH), permiten a investigadores utilizar los datos generados por los modelos QSAR como sustituto de los datos experimentales y como suplemento de los mismos en la sustentación de evidencia científica (Pavan & Worth, 2006). Además, Pavan & Worth (2006) comentan que determinar la persistencia, bioacumulación y la toxicidad de un compuesto a través de ensayos es generalmente caro y demandante de hacer, por lo tanto, medir potenciales perfiles de PBT experimentalmente de compuestos de interés es prácticamente inviable. Esto convierte a los modelos QSAR en una herramienta de gran utilidad para el cálculo del índice PBT.

5.4. Técnica para la determinación de compuestos farmacéuticos: cromatografía de gases/líquidos acoplada a espectrometría de masas

La cromatografía agrupa a un conjunto de métodos que permite separar los diversos componentes presentes en mezclas complejas. En toda separación cromatografía hay dos fases, una móvil y otra estacionaria, que se mueven una con respecto de la otra manteniendo un contacto íntimo. La muestra se introduce en la fase móvil y los componentes de la muestra se distribuyen entre la fase estacionaria y la móvil. Los componentes de la mezcla a separar necesitan un tiempo diferente en recorrer cada una de las fases, con lo que se produce la separación. En función del tipo de fase móvil y estacionaria y, por tanto, de la clase de equilibrio implicado, se puede establecer una clasificación de los diferentes métodos cromatográficos (ver **Tabla 6**). Básicamente podemos establecer tres clases generales de cromatografía atendiendo a sus respectivas fases móviles: cromatografía de líquidos, cromatografía de gases y cromatografía de fluidos supercríticos (Gras, Maestre y Mora, 2005).

Tabla 6. Clasificación general de los métodos cromatógrafos

Cromatografía	Método	Fase móvil	Fase estacionaria
Cromatografía de líquidos	Líquido – líquido	Líquido	Líquido adsorbido sobre un sólido
	Líquido – fase enlazada		Especies orgánicas enlazadas a un sólido
	Líquido – sólido (adsorción)		Sólido
	Intercambio iónico		Resina de intercambio iónico
	Exclusión por tamaño		Líquido en los intersticios de un sólido polimérico
Cromatografía de gases	Gas – líquido	Gas	Líquido adsorbido sobre un sólido
	Gas – fase enlazada		Especies orgánicas enlazadas a superficie sólida
	Gas - sólido		Sólido

Cromatografía	Método	Fase móvil	Fase estacionaria
Cromatografía de fluidos supercríticos		Fluido supercrítico	Especies orgánicas enlazadas a superficie sólida

Fuente: (Adaptado de Gras, Maestre y Mora, 2005).

Generalmente, la cromatografía de elución es utilizada en las técnica de cromatografía de líquidos de alta resolución y en la de gases/sólido, cuyas técnicas serán las efectuadas en la detección de CFs del presente proyecto de investigación. Esta técnica cromatográfica consiste en poner una única porción de muestra en contacto con la fase estacionaria una vez que la fase móvil se encuentra impregnando de manera continua dicha fase estacionaria, después de lo cual, la mezcla se distribuye entre ambas fases. Cuantas más veces tenga lugar la distribución de moléculas entre la fase móvil y la estacionaria, más eficaz será la separación (ver **Figura 4**). La fase móvil utilizada es comúnmente llamada eluente o eluyente, mientras que una vez recogida la fracción eluida que contiene los analitos de interés, recibe el nombre de eluato (García, Quintana y Silva, 2009).

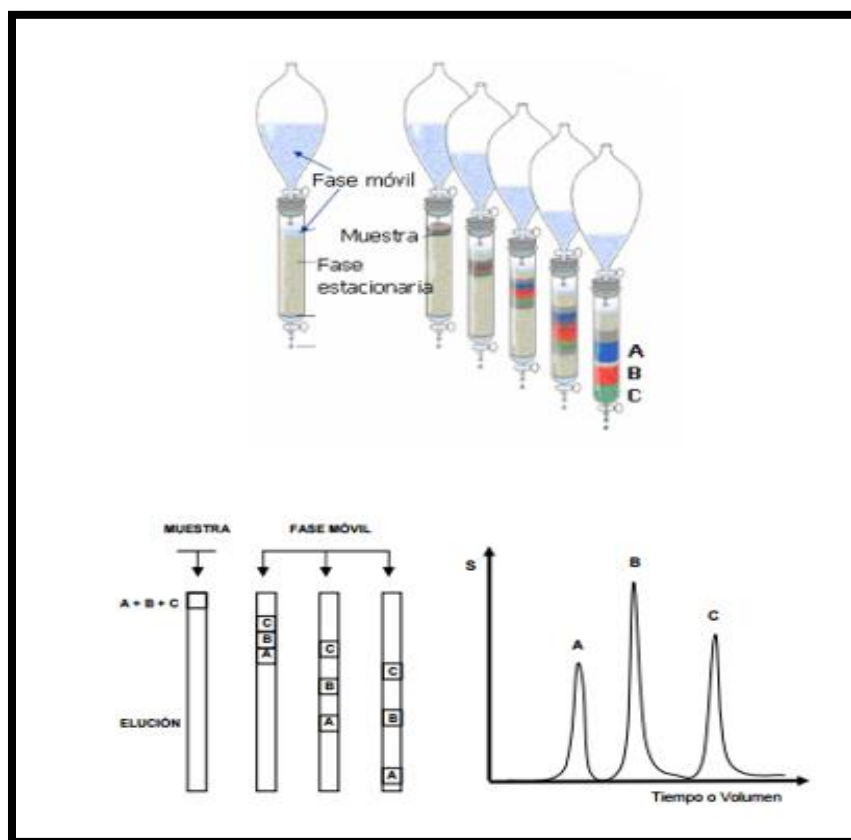


Figura 4. Diagrama del proceso de elución en la técnica cromatografía convencional

Fuente: (Tomado de García, Quintana y Silva, 2009).

Una vez separados los componentes que conforman una muestra a analizar, se prosigue a detectar dichos analitos. Esto se hace a través de la metodología de espectrometría de masas, la cual constituye una importante y poderosa metodología para obtener información acerca de la identidad, estructura y cantidad de los analitos de la muestra. La espectrometría de masas se caracteriza en especial por su alta especificidad y selectividad (i.e. un espectro másico que está relacionado a cada estructura molecular de cada compuesto químico); alta sensibilidad (i.e. rangos atómicos de 10^{-11} unidades y menores pueden ser alcanzados); y velocidad (i.e. un espectro másico puede ser obtenido en un lapso de tiempo de milisegundos) (García, Quintana & Silva, 2009).

Esta metodología permite determinar el peso molecular de un analito pero, sin fragmentación en la fuente de iones, no es posible tener información sobre la estructura molecular del analito en cuestión. Si los fragmentos no se producen en la fuente, es posible formarlos en la región del analizador. Este es uno de los principales objetivos de la espectrometría de masas en tándem. Se utilizan en tándem los experimentos de espectrometría de masas sujetos a etapas secuenciales de análisis de masas (i.e. se pueden separar espacialmente o temporalmente) con el fin de examinar selectivamente la descomposición de compuestos dados en una mezcla heterogénea (Banoub, 2014). Por lo tanto, la asociación de las dos técnicas: cromatografía de gases/líquido y espectrometría de masas se complementan para permitir la separación e identificación de mezclas complejas.

6. METODOLOGÍA

6.1. Zona de estudio

El estudio fue realizado en la ciudad de Cali, capital del departamento del Valle del Cauca, con el fin de determinar la presencia de compuestos farmacéuticos en el río Cauca y la incidencia que tiene la ciudad sobre este. Se determinaron cinco sitios de muestreo: tres sobre el río Cauca: en Puente del Hormiguero, Bocatoma de Puerto Mallarino y Puente del Paso del Comercio; dos puntos que representan el aporte de la ciudad: el efluente de la PTAR-Cañaveralejo y el Canal Sur (ver **Figura 5** y **Tabla 7**). Las **Figura 6** y **Figura 7** muestran fotografías de los lugares en donde se muestreó.

Tabla 7. Descripción de los sitios de muestreo

↓ En sentido del flujo del río Cauca ↓	Nº del sitio	Sitio de muestreo	Observación	Coordenadas
	1	Puente del Hormiguero	Se localiza en el límite con el departamento del Cauca, donde la influencia de la ciudad de Cali es nula.	N 3°29,596' W 76°28,944'
	2	Canal Sur	Recibe los ríos Meléndez, Cañaveralejo y Lili, las aguas servidas de los asentamientos humanos de desarrollo incompleto de zonas de ladera, así como las aguas residuales del canal Ferrocarril de la zona sur de la ciudad, y los lixiviados del antiguo botadero de Navarro (El País, 2016; DAGMA, 2006).	N 3°22'38,51" W 76°28'20,480"
	3	Bocatoma PTAP Puerto Mallarino	Punto en donde se toma el agua necesaria para el abastecimiento del 60% de la ciudad (CONPES 3750, 2013).	N 3°26,800' W 76°28,512'
	4	PTAR Cañaveralejo	Punto en donde se trata el 82.7% de los vertimientos domésticos de la ciudad (CONPES 3750, 2013).	N 3°28,231' W 76°28,730'
	5	Puente del Paso del Comercio	Punto ubicado a la salida de la ciudad de Cali en el cual las principales descargas municipales ya han vertido su contaminación.	N 3°29,596' W 76°28,944'

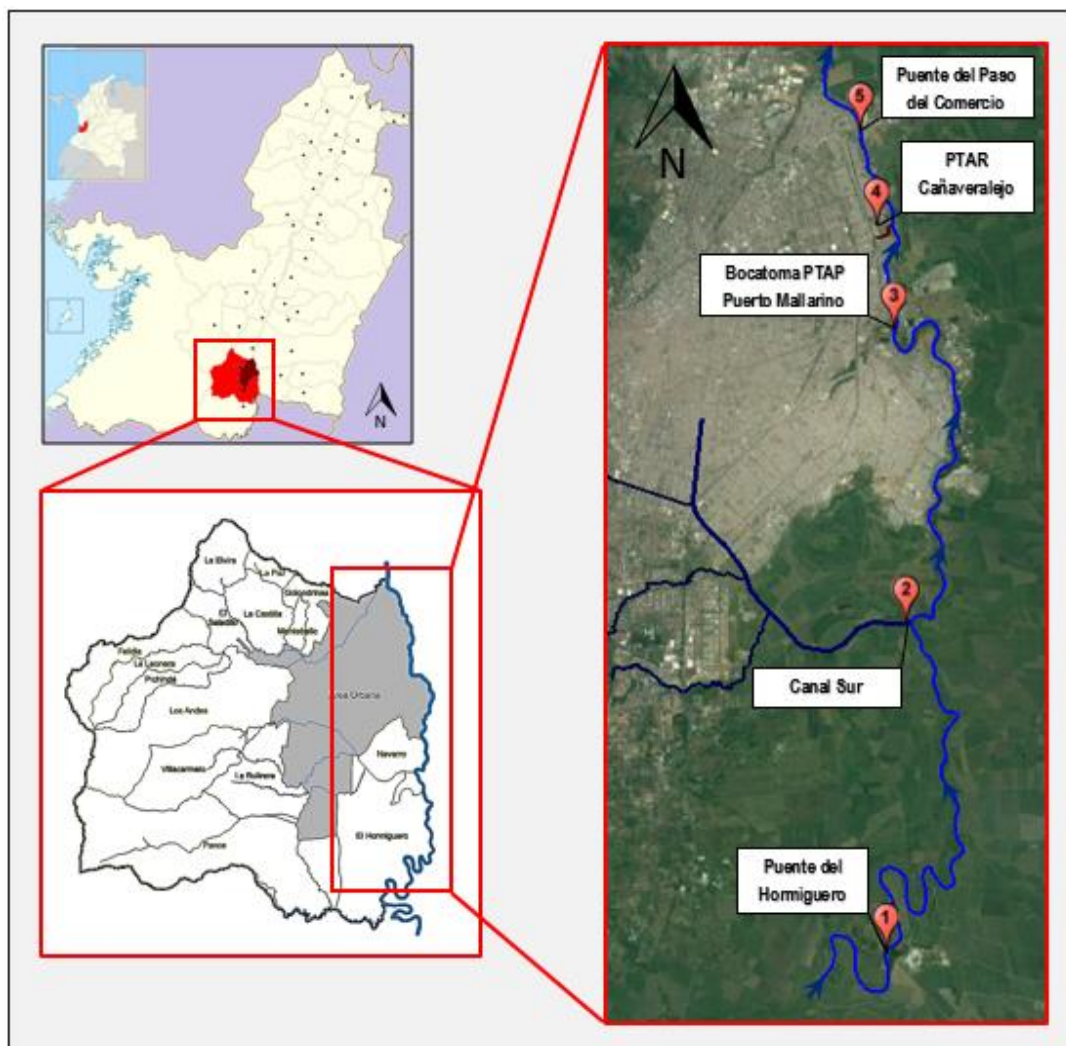


Figura 5. Zona de estudio y ubicación de los sitios de muestreo



Figura 6. Efluentes municipales de la ciudad de Cali. A la izquierda Canal Sur y a la derecha descarga de la PTAR-C

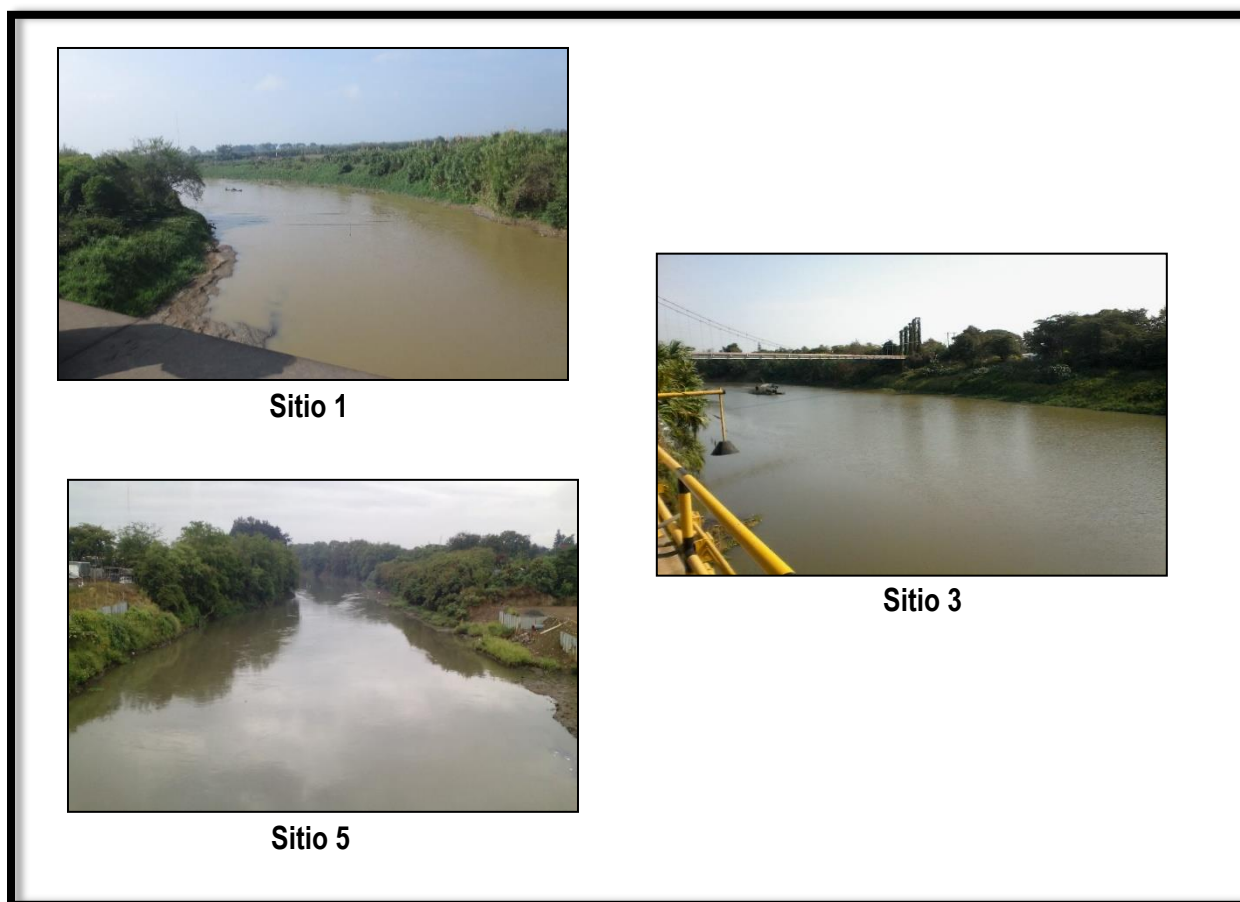


Figura 7. Puntos sobre el río Cauca. De arriba hacia abajo: Puente del Hormiguero, Bocatoma de PTAP Puerto Mallarino y Puente del Paso del Comercio

6.2. Jornadas de muestreo y toma de muestras

Como primera medida se concertó la logística de las jornadas con la entidad prestadora del servicio de agua potable y alcantarillado EMCALI E.I.C.E. E.S.P. (Empresas Municipales de Cali), por tener a cargo dos de los cinco sitios de muestreo definidos, y se efectuaron dos visitas de identificación y reconocimiento del área de estudio.

Con el propósito de evaluar la variabilidad temporal de los compuestos en el río, se realizaron cinco jornadas de muestreo. En la primera jornada se efectuó un muestreo diagnóstico durante el 2015 denominado screening, con el objetivo de determinar los compuestos a analizar. Las cuatro jornadas de muestreo adicionales fueron distribuidas en un periodo de ocho meses entre los años 2015 y 2016, buscando abarcar condiciones de invierno y verano.

Se realizó muestreo puntual en cada sitio, tomando 2 L de muestra y envasadas en termos de plástico de 1 L previamente lavados con agua destilada. Las muestras recolectadas fueron almacenadas en

neveras de icopor con hielo para su preservación a 4 °C antes de su procesamiento en el laboratorio al final de la jornada (ver **Figura 8**).

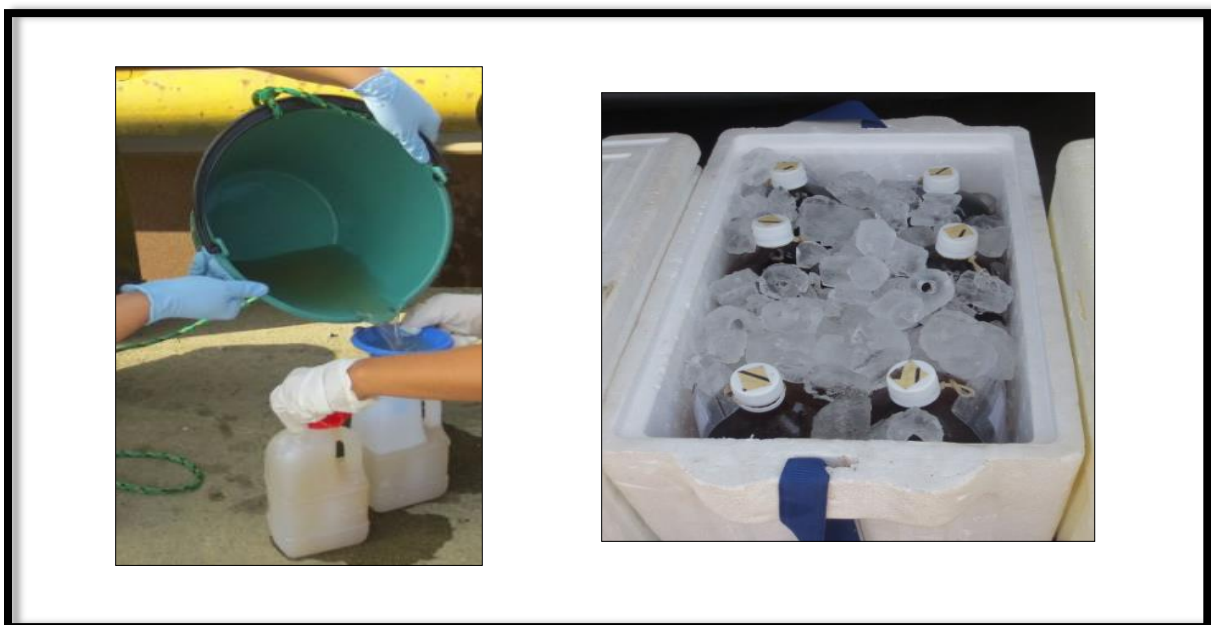


Figura 8. Recolección de muestras. A la izquierda: recolección de la muestra y a la derecha preservación a 4° centígrados

6.3. Acondicionamiento de muestras y análisis de laboratorio

Cada muestra fue sometida a un proceso de doble filtración utilizando membranas de 1.5 y 0.45 micras de tamaño de poro y 47 mm de diámetro, envasadas en botellas ámbar de 1 L para su preservación a 4°C para ser enviadas en termos de acero inoxidable de 1 L al laboratorio certificado Technologie Zentrum Wasser (TZW) en Alemania, reconocido por su experiencia en detección de microcontaminantes (ver

Figura 9). En el laboratorio las muestras fueron procesadas mediante la técnica HPLC/MS-MS (cromatografía líquida de alta eficiencia acoplada a espectrometría de masas) para residuos farmacéuticos usando un cromatógrafo líquido 1260 Infinito de Agilent Technologies acoplado por una interface electro spray a un espectrómetro de masas API 5500 (AB Sciex). En esta, la separación cromatográfica es hecha en una columna analítica Zorbax Eclipse XDB-C18 (100mm x 2.1 mm, Agilent Technologies) usando una solución de formiato de amonio acuoso a 5 mM (eluyente A) y una solución de formiato de amonio 2 mM en una mezcla 1:2 (v:v) de metano y acetonitrilo (eluyente B) como solventes de elución para la detección de compuestos farmacéuticos. Todos los compuestos comparten el mismo límite de detección (LD) de 0.010 µg/L a excepción de tres antibióticos: Amoxicilina y Dicloxacilina con un LD de 0.020 µg/L y Trimetoprima con un LD de 0.005 µg/L.

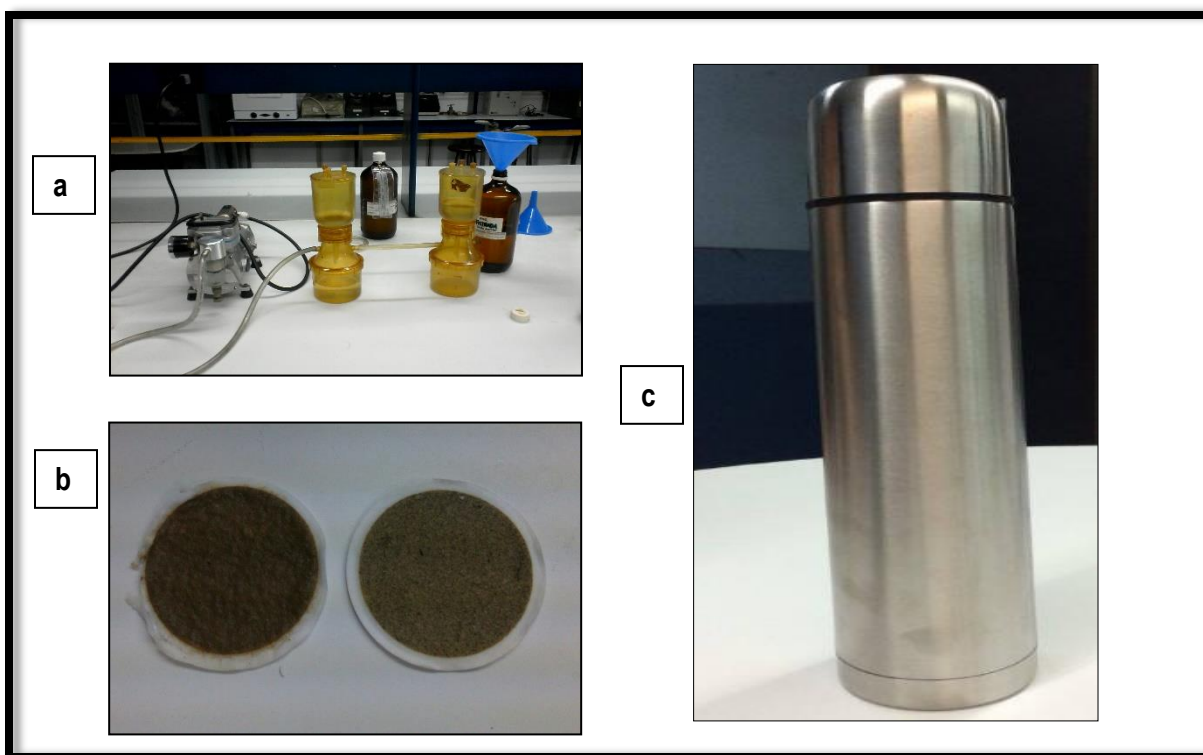


Figura 9. Preparación para envío de muestras. a. Equipo de filtración; b. Filtros de 1,5 y 0,45 micras; c. Termos en acero inoxidable de 1 L

6.4. Selección de los compuestos a analizar

El laboratorio TZW cuenta con una clasificación de los compuestos a analizar de acuerdo con la técnica analítica usada, la cual se divide en seis categorías que incluyen cinco grupos de compuestos farmacéuticos y un grupo de disruptores endocrinos (EDC). Dicha clasificación se presenta en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Clasificación de los compuestos a analizar

Grupo		Compuestos		
Analgésicos, Antipiréticos, Antirreumáticos, Antiepilépticos, Reguladores lipídicos, Tranquilizantes Vasodilatadores	I	10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepine	Fenofibrinsäure	Lamotrigin
		Bezafibrate	Fenoprofen	Naproxen
		Carbamazepine	Gabapentin	Oxazepam
		Clofibrinsäure	Gemfibrozil	Paracetamol
		Diazepam	Ibuprofen	Pentoxifyllin
		Diclofenac	Indomethacin	Primidon
		Etofibrat	Ketoprofen	Venlafaxin
		Fenofibrat		

Grupo		Compuestos		
Analgésicos, Antineoplásicos, beta-bloqueadores, Bronquiolíticos, Reguladores lipídicos	II	Atenolol	Ifosfamid	Propranolol
		Betaxolol	Metoprolol	Propyphenazon
		Bisoprolol	N-Acetyl-4-aminoantipyrin	Salbutamol
		Clenbuterol	N-Formyl-4-aminoantipyrin	Simvastatin
		Cyclophosphamid	Phenazon	Sotalol
		Dimethylaminophenazon	Pindolol	Terbutalin
Compuestos utilizados como agentes de contraste para estudios de Rayos X	III	Amidotrizoesäure	Iopamidol	Ioxaglinsäure
		Iohexol	Iopromid	Ioxithalaminsäure
		Iomeprol	Iotalaminsäure	
Antibióticos de primera y segunda generación	IV	Amoxicillin	Metronidazol	Spiramycin
		Chloramphenicol	Nafcillin	Sulfadiazin
		Clarithromycin	Oleandomycin	Sulfadimidin
		Cloxacillin	Oxacillin	Sulfamerazin
		Dapson	Penicillin G	Sulfamethoxazol
		Dehydrato-Erythromycin A	Penicillin V	Trimethoprim
		Dicloxacillin	Ronidazol	Tylosin
		Erythromycin A	Roxithromycin	Virginiamycin
		Furazolidon		
Antibióticos de tercera generación	V	Chlortetracyclin	Enrofloxacin	Ofloxacin
		Ciprofloxacin	Meclocyclin	Oxytetracyclin
		Doxycyclin	Norfloxacin	Tetracyclin
		Enoxacin		
Hormonas y Alquinofenoles	EDC	17-beta-Estradiol	17-alpha-Ethinylestradiol	4-tert.-Oktylphenol
		Estron	Mestranol	4-iso-Nonylphenol
		Estriol	Norethisteron	Bisphenol A

Dada la naturaleza exploratoria del estudio y su presupuesto limitado, no fue posible analizar los cinco grupos de farmacéuticos en todas las jornadas, por lo que, para determinar cuáles grupos se establecerían como objeto de estudio, se realizó un screening que además de ser el primer muestreo realizado, permitió priorizar los compuestos que se seguirían monitoreando en las jornadas siguientes

de acuerdo con criterios de ocurrencia, concentración y los efectos negativos sobre la biota acuática de cada grupo.

6.5. Determinación de la presencia de compuestos farmacéuticos

La presencia de los CFs se analizó a partir de las concentraciones obtenidas en cada punto de muestreo, para cada una de las cinco jornadas de muestreo, permitiendo ver la variación de los compuestos en cada uno de los puntos, como la ocurrencia presentada. Esta última se determina siguiendo la siguiente ecuación:

$$\text{Ocurrencia} = \frac{\text{Número de veces que se detectó el compuesto en el punto}}{\text{Número máximo posible de detección}}$$

Donde el número máximo posible de detección para cada compuesto varía dependiendo de si se considera las cinco jornadas en total o sólo los sitios de muestreo individuales, es decir, el número máximo posible de detección es cinco si se considera un punto de muestreo, y 25 si se determina la ocurrencia total por cada compuesto, correspondiente a los cinco puntos muestreados durante cinco jornadas de muestreo.

6.6. Estimación de la amenaza ambiental

Para estimar la potencial amenaza ambiental asociada a la presencia de CFs se calculó el cociente de peligrosidad (HQ), las Unidades Tóxicas (UT) y el índice de persistencia-bioacumulación-toxicidad (PBT), cuyos resultados servirían de base para priorizar los compuestos y grupos farmacológicos de mayor amenaza ambiental.

6.6.1. Cociente de peligrosidad (HQ):

Teniendo en cuenta las concentraciones ambientales y los PNECs de cada compuesto, son calculados los diferentes cocientes HQs que determinan si un compuesto posee un nivel de amenaza alto, medio, bajo o insignificante.

Para el cálculo del PNEC se tomó información secundaria de ensayos ecotoxicológicos (i.e. de algas, crustáceos o peces) con menor concentración debido a que se extrapola la toxicidad de los organismos más vulnerables a los organismos presentes en el río Cauca, luego el umbral de amenaza ambiental es más riguroso. También es usado el modelo ECOSAR v1.11 del software EPI SUITE™ de la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos - EPA, que es reconocido como modelo QSAR avalado para la estimación de valores de ecotoxicidad de acuerdo a su estructura molecular para compuestos a los cuales no se les encontró valores experimentales de ecotoxicidad.

6.6.2 Unidades tóxicas (UT):

Las UT permitieron conocer la potencial amenaza aditiva en los sitios de muestreo asumiendo que la mezcla de componentes en cada subgrupo farmacológico posee un modo toxicológico de acción similar. Se calcularon las UT a partir de la adición de los HQs para las cinco jornadas de muestreos de cada subgrupo de fármacos.

6.6.3. Índice de persistencia-bioacumulación-toxicidad (PBT):

Se calculó el índice PBT a partir de la adición de los valores numéricos que representaban la peligrosidad de las características de persistencia, bioacumulación y toxicidad, en donde el índice oscila entre 0 a 9; entre más alto sea este índice mayor es el potencial de peligrosidad ambiental de dicha sustancia.

Para calcular las características de persistencia y bioacumulación se emplearon los modelos BIOWIN v4.10 y KOWWIN v1.68 respectivamente, compilados dentro del software de libre dominio EPI SUITE™ de la EPA (s.f.a.), reconocidos como modelos QSAR avalados para la estimación de valores de biodegradabilidad y potencial bioacumulativo aproximables a los de sus similares moleculares. En cuanto a la característica de toxicidad, se tomaron los valores de toxicidad obtenidos en el cálculo del PNEC para el cociente de peligrosidad; para los compuestos que con contaran con dicha información se estimaron a través de ECOSAR 1.11. Estos modelos utilizan el número CAS de cada fármaco como dato de entrada (i.e. número serial con el que se identifica a un compuesto químico globalmente) para arrojar la información consolidada dentro de cada modelo.

La **Tabla 9** muestra de manera resumida como se emplean los modelos incorporados en el software EPI SUITE™ para la determinación del índice PBT, donde básicamente se suministra un dato de entrada al programa y este arroja valores interpretables para el índice PBT.

Tabla 9. Metodología empleada para la determinación del índice PBT a través de EPI SUITE TM

Modelo	Dato de entrada	Dato de salida	Interpretación en el modelo	Interpretación en PBT
BIOWIN (Persistencia)	Numero CAS del compuesto	Valores de BIOWIN3 y BIOWIN5, modelos no lineales con criterios propios que basan sus resultados en un análisis bayesiano.	Si BIOWIN3 ≥ 3 y BIOWIN5 $\geq 0,5$, el compuesto es no persistente. Si lo anterior no se cumple, entonces el compuesto es persistente.	Persistente = 3 No Persistente = 0
KOWWIN (Bioacumulación)		Valor de Log Kow (cociente de partición octanol/agua).	Si LogKow ≥ 3 , el compuesto es bioacumulable. Si lo anterior no se cumple, entonces el compuesto es no bioacumulable.	Bioacumulable = 3 No bioacumulable = 0
ECOSAR* (Toxicidad)		Valores de EC50 y LC50 en Daphnia magna, algas y peces.	Si EC50/LC50 $\geq 0,01$ mg/L, el compuesto es no tóxico. Si lo anterior no se cumple entonces el compuesto es tóxico.	Tóxico = 3 No tóxico = 0

*En caso de ser necesario

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1. Selección de los compuestos

La **Tabla 10** presenta los resultados de los compuestos farmacéuticos encontrados en el screening, donde se evidencia que los grupos I, II, III y IV presentaron compuestos por encima del límite de detección de la técnica analítica, mientras que del grupo V, todos los compuestos analizados estuvieron por debajo del límite de detección. Sin embargo, no se descarta que los compuestos que estuvieron por debajo del límite de detección no estén presentes, más bien se dice que no alcanzaron a ser medidos por la técnica analítica del laboratorio TZW.

Tabla 10. Resultados del muestreo preliminar screening

GRUPO	COMPUESTO	SCREENING - 16/09/2015				
		AGUA SUPERFICIAL (µg/L)			AGUA TRIBUTARIOS (µg/L)	AGUA RESIDUAL (µg/L)
		P.HORMIGUERO	PM-BOCATOMA	P.PASO DE COMERCIO	CANAL SUR	PTAR-C
I	10,11-Dihidro-10,11-dihidroxicarbamazepina	0.018	0.021	0.11	0.47	0.91
I	Carbamazepina	<LD	<LD	0.017	0.081	0.14
I	Gabapentina	<LD	<LD	0.048	0.31	0.4
I	Gemfibrozil	0.051	0.026	0.25	1.5	4.0
I	Ácido fenofibrico	<LD	<LD	0.014	<LD	0.19
I	Diclofenaco	<LD	<LD	0.027	0.092	0.24
I	Ibuprofeno	0.012	0.023	0.36	1.5	3.1
I	Ketoprofeno	<LD	<LD	<LD	<LD	0.075
I	Naproxeno	0.034	0.034	0.63	1.9	4.9
I	Paracetamol	0.028	0.013	1.7	11	0.52
II	Metoprolol	<LD	<LD	0.015	0.069	0.16
II	N-Acetil-4-aminoantipirina	0.062	0.037	0.1	0.65	1.1
II	N-Formil-4-aminoantipirina	0.021	<LD	0.033	0.17	0.35
III	Ácido diatrizoico	<LD	<LD	0.035	0.93	0.42
III	Iohexol	<LD	0.021	0.18	2.3	1.0
III	Iopamidol	<LD	<LD	0.011	0.06	0.074
III	Iopromida	0.074	0.082	0.32	1.5	2.1
III	Ácido ioxitalámico	<LD	<LD	<LD	0.12	0.08
IV	Amoxicillina	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD
IV	Claritromicina	<LD	<LD	0.024	0.065	0.43
IV	Dehidrato-Eritromicina A	<LD	<LD	0.012	<LD	0.099

GRUPO	COMPUESTO	SCREENING - 16/09/2015				
		AGUA SUPERFICIAL (µg/L)			AGUA TRIBUTARIOS (µg/L)	AGUA RESIDUAL (µg/L)
		P.HORMIGUERO	PM-BOCATOMA	P.PASO DE COMERCIO	CANAL SUR	PTAR-C
IV	Dicloxacilina	0.023	0.024	0.15	<LD	0.19
IV	Metronidazol	<LD	<LD	0.036	0.05	0.51
IV	Sulfametoxazol	0.012	0.015	0.068	0.44	0.58
IV	Trimetoprima	0.006	0.006	0.028	0.1	0.22
IV	Tilosina	<LD	<LD	<LD	<LD	0.089

<LD: Por debajo del límite de detección. Todos los compuestos comparten el mismo límite de detección de 0.010 µg/L a excepción de tres antibióticos: Amoxicilina y Dicloxacilina con un LD de 0.020 µg/L y Trimetoprima con un LD de 0.005 µg/L.

Para definir los compuestos que se seguirían midiendo se priorizaron los grupos farmacéuticos hallados en el screening de acuerdo con los siguientes criterios:

- Costo y disponibilidad de recursos.
- Número de compuestos encontrados por grupo y sus concentraciones.
- Efectos negativos demostrados sobre el ambiente

Bajo los criterios anteriores fueron seleccionados dos de los seis grupos de compuestos que se midieron en el muestreo preliminar. Los grupos II, III y V fueron descartados debido a que en el grupo V no se detectaron compuestos por encima del límite de detección; del grupo II tan solo tres compuestos estuvieron sobre el límite de detección en concentraciones inferiores a 1.1 µg/L; y del grupo III se encontraron cinco compuestos presentes en casi todos los puntos, sin embargo diversos autores han reportado que estos compuestos tienen poca peligrosidad ambiental (Santos *et al.*, 2010; Perez & Barceló, 2007; Steger-Hartmann *et al.*, 2002) por lo que no se incluyeron en los muestreos. A pesar de estas razones, se considera importante profundizar el estudio de los grupos descartados en investigaciones que se realicen a futuro.

Finalmente se decidió medir los grupos I y IV para ser analizados en las siguientes jornadas de muestreo y evaluados con las metodologías de estimación de la amenaza ambiental debido a que fueron los grupos con mayor cantidad de compuestos detectados y porque poseían rangos de concentración relevantes para considerar que aparecerían en las jornadas de muestreo venideras. La **Tabla 11** recopila las subcategorías de cada grupo farmacológico detectado en el screening.

Tabla 11. Subgrupos farmacéuticos encontrados en el screening

Grupo	Subgrupo	Compuesto	CAS	Descripción
I	Antiepilépticos	10,11-Dihidro-10,11-dihidroxicarbamazepina	58955-93-4	Compuesto obtenido a partir de la conversión del metabolito Carbamazepina-10.11-epóxido producto de la epoxidación del antiepiléptico Carbamazepina en el cuerpo humano (Breton <i>et al.</i> , 2005).
I		Carbamazepina	298-46-4	Antiepiléptico usado en el control de grandes dolencias y episodios de crisis psicomotoras y focales.
I		Gabapentina	60142-96-3	Antiepiléptico que inhibe la actividad neuronal excitatoria con propiedades analgésicas.
I	Reguladores lipídicos	Gemfibrozil	25812-30-0	Regulador lipídico que disminuye elevados niveles de Triglicéridos y Colesterol.
I		Ácido fenofíbrico	42017-89-0	Forma activa del regulador lipídico Fenofibrato con actividad antihiperlipidémica (reduce Colesterol y Triglicéridos).
I	Analgésicos y anti-inflamatorios	Diclofenaco	15307-86-5	Anti-inflamatorio no esteroideo con propiedades antipiréticas y analgésicas, y obtenido en presentación de sal de Sodio principalmente.
I		Ibuprofeno	15687-27-1	Anti-inflamatorio no esteroideo con propiedades analgésicas usado en el tratamiento de reumatismo y artritis.
I		Ketoprofeno	22071-15-4	Anti-inflamatorio no esteroideo usado en el tratamiento del dolor agudo y la artritis crónica.
I		Naproxeno	22204-53-1	Anti-inflamatorio no esteroideo con propiedades analgésicas y antipiréticas. Tanto el ácido como la sal son usadas en el tratamiento de la artritis reumatoide y otros trastornos reumáticos y osteomusculares.
I		Paracetamol	103-90-2	Analgésico y antipirético usado para dolores comunes. Puede causar daño a hígado, riñones y células de la sangre.
IV	Antibióticos	Amoxicilina	26787-78-0	Antibiótico semisintético de amplio espectro similar a la Ampicilina excepto que su resistencia al ácido gástrico permite mayores niveles séricos con administración oral.
IV		Claritromicina	81103-11-9	Antibiótico macrólido semisintético derivado de la Eritromicina. Puede inhibir la síntesis de proteínas en bacterias.
IV		Dehidrato-Eritromicina A	59319-72-1	Compuesto obtenido a partir de la interacción del agua y el antibiótico Eritromicina (Sacchetti, 2014).
IV		Dicloxacilina	3116-76-5	Antibiótico semisintético de amplio espectro de clase Penicilina con poder bactericida.
IV		Metronidazol	443-48-1	Antibiótico sintético de clase Nitroimidazol con poder bactericida y protocida
IV		Sulfametoxazol	723-46-6	Antibiótico de clase Sulfonamida con poder bactericida que interfiere con la síntesis del ácido fólico.
IV		Trimetoprima	738-70-5	Antibiótico de clase Pirimidina que inhibe la dihidrofolato reductasa en las bacterias, y que es usado en combinación de algunos otros antibióticos.
IV		Tilosina	1401-69-0	Antibiótico macrólido efectivo en microorganismos huéspedes de animales (uso veterinario).

Fuente: (NCBI, s.f.).

7.2. Ocurrencia

Los productos farmacéuticos ingresan en el medio ambiente después de ser usados. Se les reconoce como una parte importante de los productos químicos que están presentes en el medio ambiente en bajas concentraciones (Schwarzenbach *et al.*, 2007). La presencia de estos compuestos en las fuentes superficiales dependerá de su remoción en las plantas de tratamiento de agua residual y de sus tasas de uso. En contextos como el de la ciudad de Cali, en donde hay un consumo generalizado de fármacos, además de que no se trata el 100% de las aguas residuales generadas y la configuración que posee la PTAR encargada de efectuar dicho tratamiento no contempla la eliminación de CFs, es de esperarse que estos compuestos estén presentes en las fuentes receptoras de aguas residuales. Los resultados obtenidos en este trabajo muestran la presencia de dichos compuestos en el río Cauca sujeta a estas condiciones. Este primer escenario es mostrado en el **Anexo 1**, en donde se especifican las concentraciones encontradas para cada una de las jornadas de muestreo en cada punto. La **Tabla 12** presenta la ocurrencia en cada uno de los sitios de muestreo calculada a partir de los datos presentados en el **Anexo 1**, así como la ocurrencia total de cada uno de los compuestos que fueron encontrados por encima del límite de detección.

Tabla 12. Ocurrencia de los compuestos farmacéuticos

Compuesto	Ocurrencia por sitio de muestreo					Ocurrencia Total
	Puente del Hormiguero	Canal Sur	Bocatoma PTAP Puerto Mallarino	PTAR-Cañaveralejo	Puente del Paso del Comercio	
10,11-Dihidro-10,11-dihidroxycarbamazepina	60%	100%	80%	100%	100%	88%
Gemfibrozil	80%	100%	80%	100%	100%	92%
Ibuprofeno	80%	100%	80%	100%	100%	92%
Naproxeno	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Paracetamol	100%	100%	80%	80%	80%	88%
Sulfamethoxazol	40%	100%	60%	100%	80%	76%
Trimetoprima	20%	80%	20%	100%	80%	60%
Dicloxacilina	20%	0%	20%	20%	20%	16%
Gabapentin	0%	80%	20%	100%	80%	56%
Metronidazol	0%	100%	0%	100%	100%	60%
Carbamazepina	0%	60%	0%	100%	80%	48%
Diclofenaco	0%	40%	0%	100%	80%	44%
Claritromicina	0%	40%	0%	100%	40%	36%
Amoxicilina	0%	20%	0%	20%	0%	8%
Ácido Fenofibrico	0%	0%	0%	100%	20%	24%
Dehidrato-Erithromicina A	0%	0%	0%	40%	20%	12%
Ketoprofeno	0%	0%	0%	60%	0%	12%
Tilosina	0%	0%	0%	20%	0%	4%

En lo que respecta al río Cauca, existen compuestos que fueron detectados con alta ocurrencia mientras que otros se presentaron en pocas ocasiones, teniendo incluso los dos extremos posibles: el Naproxeno que presentó una ocurrencia de 100% y el Ketoprofeno, la Amoxicilina y la Tilosina que no estuvieron presentes en ninguna de las muestras extraídas sobre el río Cauca, aunque si fueron detectados en Canal Sur y en la PTAR-Cañaveralejo. Estos dos últimos puntos presentan ocurrencias comparativamente superiores a los puntos sobre el río para la mayoría de compuestos, dejando al descubierto el potencial aporte que pueden hacer estas descargas y la capacidad que tiene el río al diluirlo.

7.3. Presencia de compuestos farmacéuticos

El análisis de la presencia de los CFs se lleva a cabo para cada punto de muestreo presentando cada una de las concentraciones obtenidas en cada jornada usando la información adjunta en el **Anexo 1**. Cabe resaltar que según datos suministrados por EMCALI, el caudal promedio del río para el 11 de Mayo del 2016 (muestreo 4) se encontraba en un valor de 560.9 m³/s, por encima del promedio histórico del río (299.2 m³/s), lo que determinó que este muestreo fue el único llevado a cabo durante un periodo de lluvias, condición que confirió tanto al río Cauca como al Canal Sur, una mayor capacidad de dilución. El screening y los tres primeros muestreos se realizaron en temporada de estiaje debido a que presentaron caudal por debajo del histórico según información de EMCALI.

7.3.1. Punto del Puente del Hormiguero:

En la **Figura 10** se presentan los resultados de concentración encontrados en las cinco jornadas de muestreo en el punto de Puente del Hormiguero ubicado aguas arriba del río Cauca, justo antes de su entrada a la ciudad de Cali, donde se evidencia que el río ingresa con un aporte de compuestos, posiblemente asociado a descargas de aguas residuales domésticas y/o industriales aguas arriba.

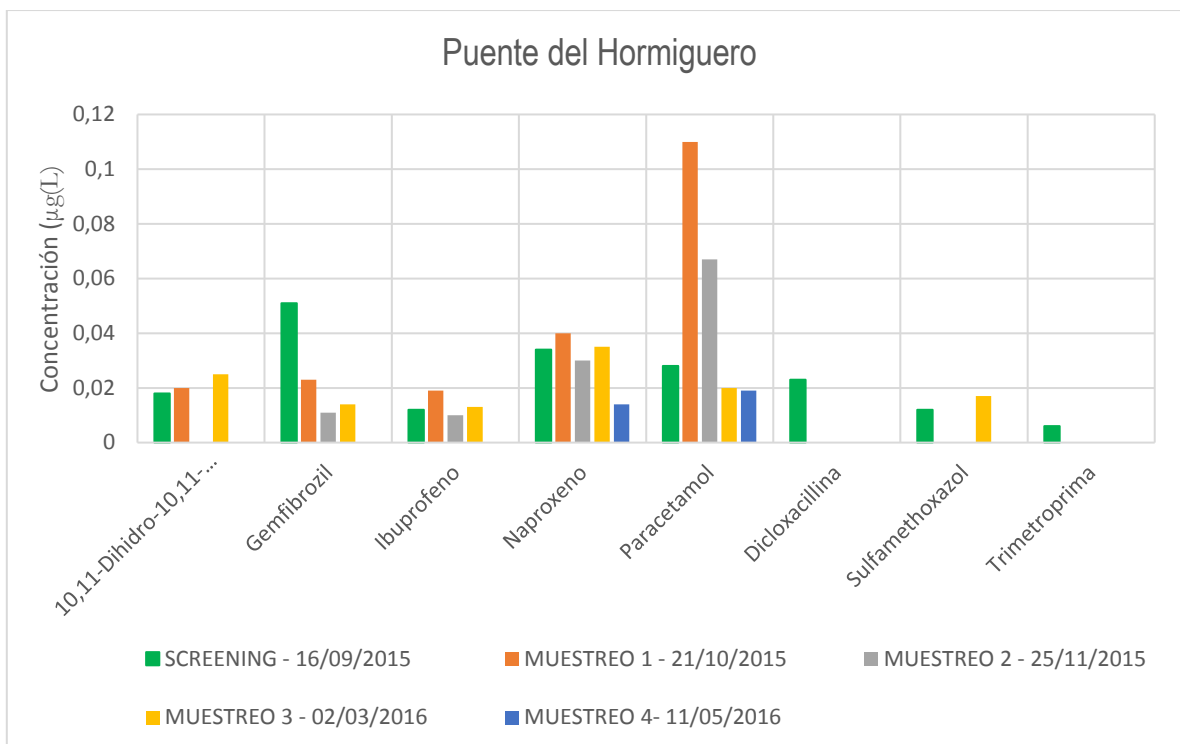


Figura 10. Concentración de CFs en el punto del Puente del Hormiguero

Para este sitio de muestreo se encontró presencia por encima del límite de detección de ocho compuestos: 10,11-Dihidro-10,11-dihidroxicarbamazepina, Gemfibrozil, Ibuprofeno, Naproxeno, Paracetamol, Dicloxacilina, Sulfamethoxazol y Trimetoprima, todos ellos reportados en el screening, siendo el cuarto muestreo el que presentó menor cantidad de compuestos (sólo se presentaron el Naproxeno y Paracetamol en esta jornada), los cuales estuvieron en una concentración más baja a la reportada en los demás muestreos. Dicha reducción se asocia al efecto de dilución producto del incremento en el caudal dado que este muestreo fue realizado en época de lluvias. Es de indicar que estos dos compuestos estuvieron presentes en todas las jornadas de muestreo, a excepción de la Dicloxacilina y Trimetoprima, que sólo se detectaron en el screening.

La concentración más alta encontrada para este punto corresponde al Paracetamol, con un valor de 0.11 µg/L encontrado en el muestreo 1, mientras que la Trimetoprima, con una concentración 0.006 µg/L, resultó ser la más baja, encontrada en el screening. Por otra parte, se puede apreciar que la concentración de los compuestos como el Ibuprofeno y el Naproxeno no tuvo mayor variación durante las cinco jornadas de muestreo, a diferencia del Gemfibrozil y el Paracetamol, quienes presentaron picos de concentración en diferentes jornadas.

Estos resultados permiten apreciar que el río Cauca posee niveles de compuestos farmacéuticos antes de ingresar a la ciudad de Cali. Dicha presencia de compuestos puede atribuirse a asentamientos humanos y a industrias farmacéuticas que descargan sus aguas residuales sobre el río antes de que llegue a la ciudad pues se sabe que grandes Farmaceuticas están ubicadas al sur de la ciudad (El

País, 2015). Por lo anterior resulta importante aclarar que la fuente objeto de estudio posee una contaminación previa que no guarda ningún tipo de relación con las dinámicas de la ciudad

7.3.2. Punto del Canal Sur:

Es la primera descarga que realiza la ciudad sobre el río. Este punto en particular es tomado como un tributario del río que se encuentra en condiciones de alta contaminación, producto de las conexiones erradas y descargas inapropiadas a la que se ve sometido el Canal Sur. En la **Figura 11** se presentan los resultados obtenidos para este punto.

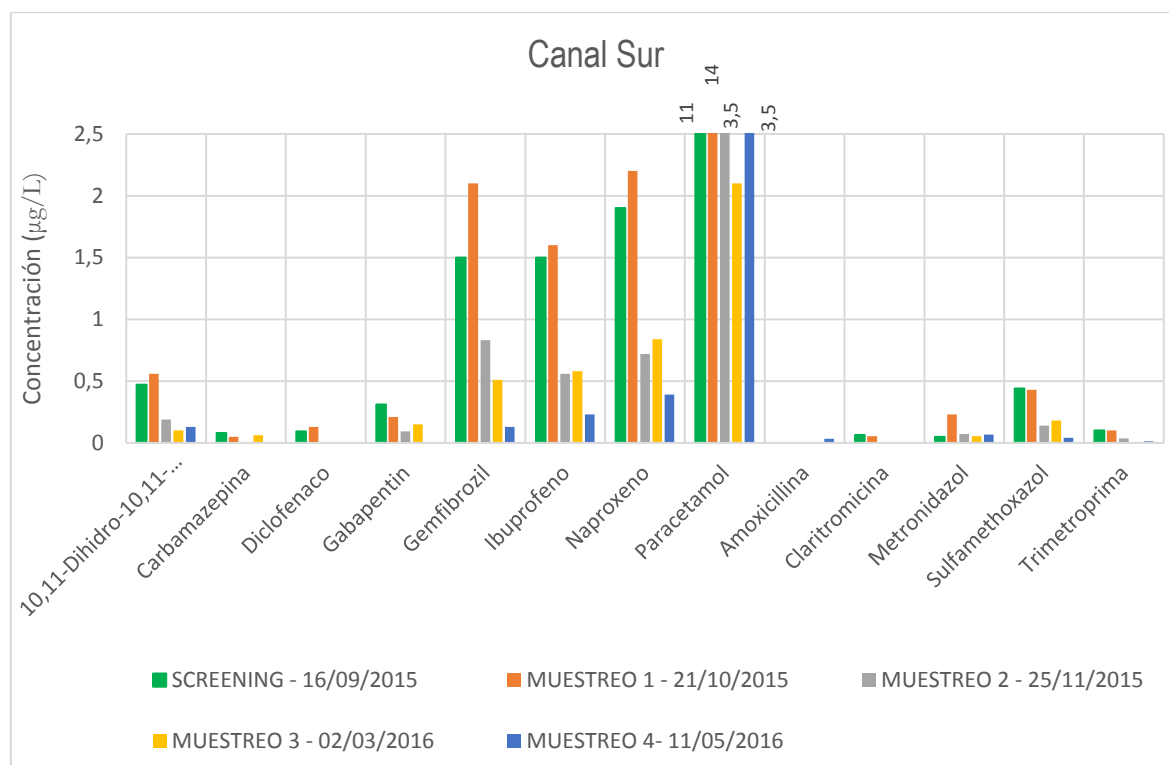


Figura 11. Concentración de CFs en el punto del Canal Sur

Se encontraron 13 compuestos farmacéuticos, de los cuales siete coincidieron con los reportados en el Puente del Hormiguero. La Dicloxacilina fue el único compuesto que si se presentó en el sitio de Puente del Hormiguero que no apareció nunca en Canal Sur, lo que quiere decir que en este punto la ciudad de Cali no realiza un aporte significativo de este compuesto. Se encontraron cinco nuevos compuestos que no se detectaron a la entrada de la ciudad: Gabapentina, Carbamazepina, Diclofenaco, Metronidazol, Amoxicilina y Claritromicina.

Compuestos como el metabolito de la Carbamazepina, el Gemfibrozil, el Ibuprofeno, el Naproxeno, el Paracetamol, el Metronidazol y el Sulfamethoxazol, estuvieron presentes en las cinco jornadas de muestreo, es decir que presentaron una frecuencia de detección del 100%, mientras que la Claritromicina y el Diclofenaco tuvieron una frecuencia del 40%, la más baja dado que solo se

presentaron para el muestreo preliminar y el muestreo 1. Estas dos fueron las jornadas en las que se encontraron las concentraciones más elevadas de cada compuesto, a diferencia del muestreo 4, que reportó las concentraciones más bajas de varios compuestos: Gemfibrozil, Ibuprofeno, Naproxeno y Sulfametoxazol. Se presume que esta reducción en la concentración se debe al efecto de dilución originado por el aumento del caudal de descarga de los tres ríos afluentes del canal en época de lluvias.

La concentración más alta encontrada para este punto de muestreo fue de 14 µg/L, correspondiente al Paracetamol, siendo más de 100 veces mayor a la concentración más alta encontrada en el Puente del Hormiguero (0.11 µg/L) para este mismo compuesto. El Naproxeno presentó una concentración máxima de 2.2 µg/L, que fue 55 veces mayor a la máxima encontrada en el Puente del Hormiguero (0.04 µg/L). El Ibuprofeno presentó una concentración máxima de 1.6 µg/L, 84 veces la concentración máxima del Puente del Hormiguero (0.019 µg/L). El Gemfibrozil tuvo su pico de concentración en un valor de 2.1 µg/L, siendo 41 veces mayor que la máxima concentración encontrada en el Puente del Hormiguero (0.051 µg/L). La Amoxicilina fue el único compuesto que apareció una sola vez en el muestreo 4, a pesar de que este fuese considerado el muestreo de lluvias; esta peculiaridad es atribuida posiblemente a la realización de la toma en un momento en donde se presentaba un pico de concentración de muestreo pues este comportamiento es atípico.

A pesar de que el Canal Sur sólo abarca una parte de la zona sur de la ciudad, se puede apreciar como tiene un aporte considerable de CFs, tanto en cantidad como en concentración. Se consolida además la premisa de que el muestreo de lluvias influyó en la reducción de la concentración de los CFs pues existió un fenómeno de dilución de los compuestos.

7.3.3. Punto de la Bocatoma de Puerto Mallarino:

Este punto es estratégico dado que permite analizar el efecto que puede tener la descarga del Canal Sur sobre el río, y además es de interés para la ciudad puesto que la planta de tratamiento de agua potable más grande de la ciudad (Puerto Mallarino) se abastece de este punto para suministrar el servicio a más del 60% de la población caleña, por ende este estudio otorga una aproximación del estado en el que se encuentra la fuente al momento de ser captada en materia de CFs.

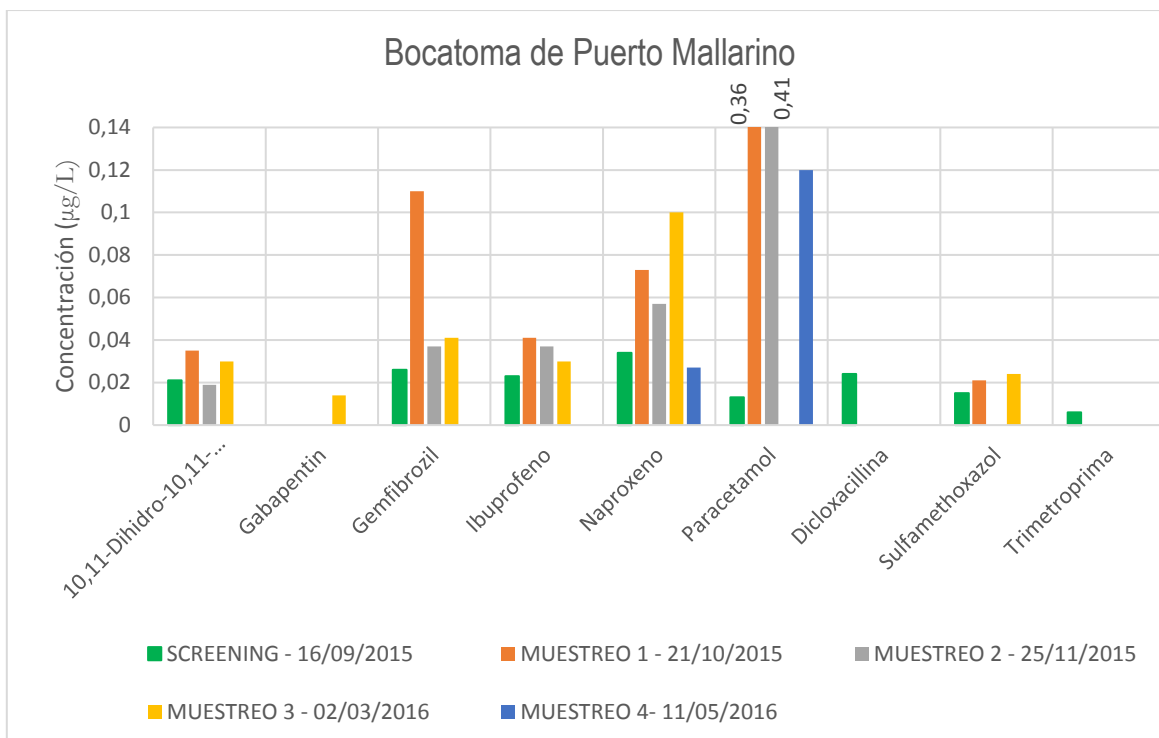


Figura 12. Concentración de CFs en el punto de la Bocatoma de Puerto Mallarino

En la **Figura 12** se puede apreciar que el screening fue el muestreo donde se encontró mayor cantidad de compuestos (ocho de nueve CFs). Estos ocho compuestos fueron los mismos que se reportaron en el punto del Puente del Hormiguero en la misma jornada (ver **Figura 10**). Por otra parte, el único compuesto que estuvo presente en las cinco jornadas fue el Naproxeno. Se reportó un compuesto nuevo con respecto al Puente de Hormiguero: el Gabapentin, que se presentó una única vez en el muestreo 3 y que es relacionado como una influencia del aporte del Canal Sur. El muestreo 4 tuvo únicamente dos representantes: el Naproxeno y el Paracetamol, esto deja a la vista la capacidad que posee el efecto de dilución antes mencionado en causar que muchos de estos CFs no sean detectados.

Entre este punto y el Puente del Hormiguero, se encontraron concentraciones muy similares para el screening; las variaciones son casi imperceptibles y las únicas que resultan significativas son la del Paracetamol y el Gemfibrozil, que tuvieron una reducción del 50%, a diferencia del Ibuprofeno, que aumentó cerca del 50% en su concentración. Es importante resaltar el hecho de que este es un estudio exploratorio en el cual se realizaron muestras puntuales, y donde no se pretendía realizar seguimiento a una masa determinada de agua. Es muy probable que en alguno de los muestreos se tomara un pico de concentración de alguno de estos compuestos.

El Paracetamol tuvo la concentración más alta (0.41 µg/L), que corresponde a 3.7 veces la concentración máxima encontrada en el Puente del Hormiguero (0.11 µg/L) para este mismo compuesto. Este compuesto tuvo la mayor variabilidad de datos, incluso llegando a estar durante el

muestreo 3 por debajo del límite de detección y a concentraciones elevadas en el muestreo 4; esto puede indicar una gran variabilidad en las prácticas de consumo de este compuesto. El Naproxeno presentó una concentración máxima de 0.1 µg/L, que representa 2.5 veces la máxima concentración del Puente del Hormiguero (0.04 µg/L). El Ibuprofeno presentó una concentración máxima de 0.041 µg/L, siendo 2.5 veces mayor a la máxima concentración del Puente del Hormiguero (0.019 µg/L). El Gemfibrozil presentó una concentración máxima de 0.11 µg/L equivalente a 2 veces la máxima concentración del Puente del Hormiguero (0.051 µg/L).

A pesar de que el vertimiento del Canal Sur tiene un efecto sobre el río, el aumento en las concentraciones no resulta muy significativo. Basados en estos resultados se puede decir que hasta el punto de Bocatoma, el río logra amortiguar esta carga, posiblemente gracias a su caudal y la distancia aproximada de 11 kilómetros entre estos puntos (distancias adoptadas de Google Earth), pues entre mayor sea el recorrido, mayor es la capacidad que tiene el río de diluirlos y mezclarlos, además de que se aumentan las posibilidades de que estos compuestos sean retenidos en sedimentos o incluso organismos (Silva *et al.*, 2011).

7.3.4. Punto de la PTAR – Cañaveralejo:

Este punto de muestreo resulta de gran interés pues concentra casi que el 82.7% de las aguas residuales de la ciudad, es decir que este es el punto más representativo del aporte contaminante que realiza la ciudad en materia de CFs al río Cauca. Para este sitio de muestreo se decidió dividir la información en dos dada la gran diferencia de concentración encontrada para algunos compuestos. La **Figura 13** presenta los CFs con concentraciones máximas menores a 1 µg/L y la **Figura 14** muestra los CFs con concentraciones máximas mayores a 1 µg/L.

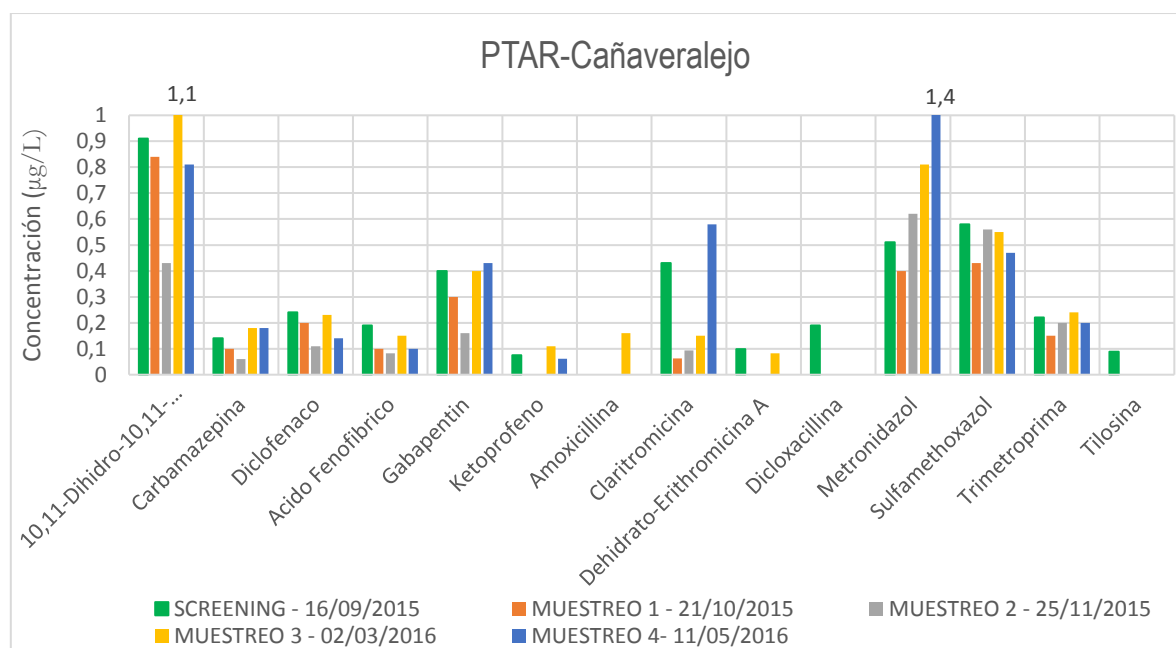


Figura 13. Concentración de CFs en la PTAR-Cañaveralejo inferior a 1 µg/L.

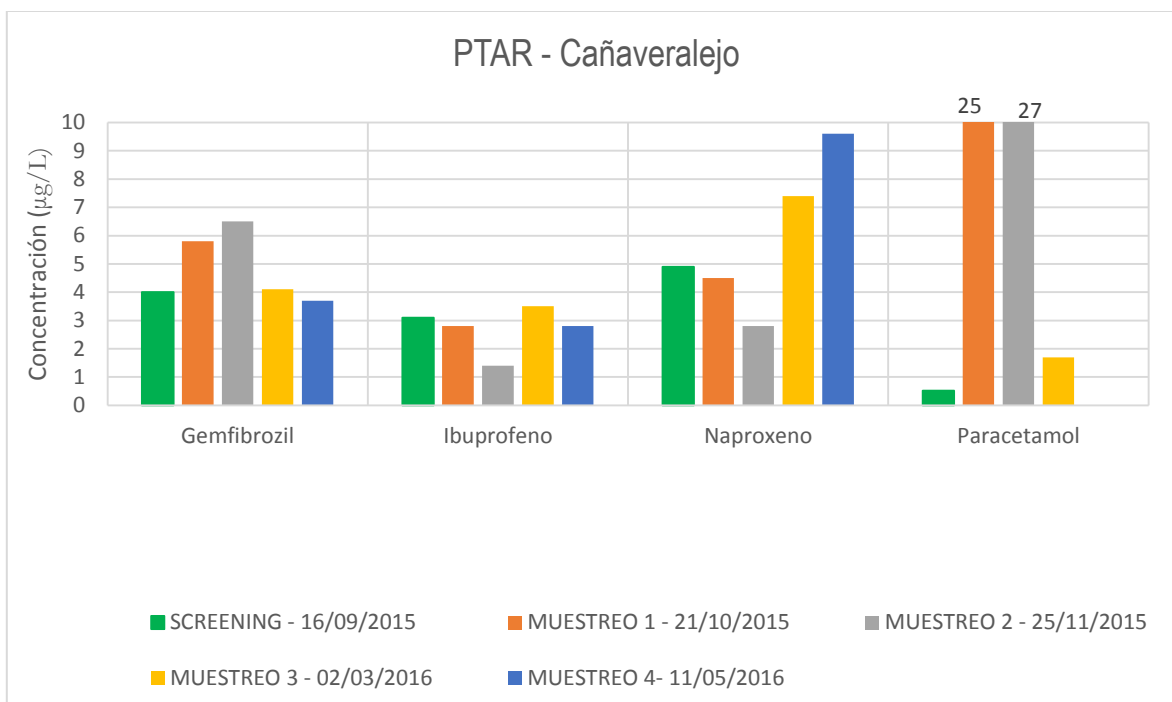


Figura 14. Concentración de CFs en la PTAR-Cañaveralejo superior a 1 µg/L.

Para este punto se encontró un total de 18 compuestos, de los cuales la Amoxicilina, la Dicloxacilina y la Tilosina sólo se presentaron una vez; la Amoxicilina en el muestreo 3 y los otros dos en el screening. Compuestos como 10,11-Dihidro-10,11-dihidroxicarbamazepina, Diclofenaco, Ácido Fenofibrico, Gabapentin, Claritromicina, Metronidazol, Sulfametoxazol, Trimetoprima, Gemfibrozil, Ibuprofeno y Naproxeno fueron encontrados en las cinco jornadas de muestreo.

Hablando del muestreo 4, la cual se realizó durante una época de lluvia tal y como se ha venido diciendo, se presentaron 13 de los 18 compuestos. Incluso compuestos como el Naproxeno, la Claritromicina, el Gabapentin y el Metronidazol, presentaron su concentración más alta durante este muestreo. Una posible explicación a este fenómeno es que estos contaminantes pueden quedar almacenados o retenidos en la red de alcantarillado y ser descargados en altos picos con la lluvia, facilitando su movilidad y aumentando su concentración en la PTAR (Bermúdez *et al.*, 2013). Este fenómeno es conocido generalmente con el nombre de “*first flush*”.

El Paracetamol tuvo la concentración más alta 27 µg/L, siendo casi 2 veces mayor a la concentración encontrada en el punto del Canal Sur y 65 veces mayor a la concentración encontrada en la Bocatoma de Puerto Mallarino (casi 250 veces mayor que en el Puente del Hormiguero). Por otra parte, el Paracetamol reportó una concentración inferior al límite de detección para el muestreo 4, lo que puede indicar una gran remoción en PTAR-C y/o un efecto conjugado de dilución.

El Naproxeno presentó una concentración máxima de 9.6 µg/L, siendo 11 veces mayor a la concentración máxima del Canal sur (0.84 µg/L) y 96 veces mayor que en la Bocatoma de Puerto Mallarino (0.1 µg/L). La concentración máxima del Ibuprofeno (3.5 µg/L) fue 85 veces mayor para este punto con respecto al Canal Sur y 96 veces mayor que la de Bocatoma de Puerto Mallarino (0.1 µg/L). El Gemfibrozil tuvo una concentración máxima de 6.5 µg/L, siendo 3 veces mayor que en el punto del Canal Sur (2.1 µg/L) y 59 veces mayor que en la bocatoma de Puerto Mallarino (0.11 µg/L).

La **Figura 14** demuestra que el Ibuprofeno, el Naproxeno y el Paracetamol tuvieron concentraciones comparativamente altas con relación a los otros compuestos presentes en este punto. Estos tres CFs pertenecen al subgrupo farmacéutico de analgésicos y anti-inflamatorios, y además se encuentran dentro de la lista de medicamentos de venta libre (INVIMA, 2016). Para el caso del Paracetamol y los principales anti-inflamatorios como el Ibuprofeno, las altas concentraciones pueden ser el resultado de los brotes de los virus Chikungunya y Zika a los que estuvo expuesto el país entre el 2015 y el 2016. Estas son enfermedades de transmisión vectorial del tipo virus tropical que poseen gran coalición en regiones como el Valle del Cauca, y en especial en Cali, llegando incluso a ser la ciudad en la que fue reportada la *zona cero* del brote de Chikungunya, según por Institucion Nacional de Salud – INS (El Tiempo, 2014); estas zonas resultan ser propensas para que el vector transmisor se desarrolle favorablemente (i.e. clima cálido. nicho ecológico nativo. etc). El Chikungunya tuvo 190 casos confirmados acumulados para Cali y 112752 casos confirmados nacionales acumulados reportados hasta la semana epidemiológica No. 1 del 2015. El Zika por su parte, en el boletín de la semana epidemiológica No. 30, tuvo 8826 casos confirmados y 88733 casos sospechosos en todo el país, formando un total de 97559 casos nacionales. La ciudad de Cali para este mismo boletín, obtuvo 369 casos confirmados y la descomunal cifra de 13836 casos sospechosos, un 14% de casos nacionales y la cifra más alta reportada hasta la semana por un municipio (INS. 2015; INS. 2016).

El Paracetamol es empleado por la población especialmente para aliviar el dolor y la fiebre, llegando a ser uno de los medicamentos que más consumen los colombianos, tanto que entre el 2012 y el 2015 los colombianos gastaron en él exactamente \$1'849'.436.025, equivalente a 137 millones de empaques (El Espectador, 2015). Estas cifras demuestran al igual que la **Figura 14**, que especialmente este compuesto puede presentar concentraciones como las encontradas para los muestreos 1 y 2, e incluso podrían llegar a ser superiores.

Por otro lado, el Gemfibrozil, otro de los compuestos que presentó comparativamente concentraciones superiores a otros compuestos (ver **Figura 14**), es un regulador lipídico especialmente formulado para tratar enfermedades asociadas al aumento de Triglicéridos y Colesterol en la sangre (NCBI, s.f.). Estas enfermedades son calificadas por el Observatorio Nacional de Salud – ONS, como enfermedades cardiovasculares, las cuales para el 2013 eran catalogadas como la principal causa de muerte en Colombia (ONS, 2013). Estas enfermedades, principalmente relacionadas con enfermedades isquémicas del corazón y de hipertensión, condicionan el consumo de los principales reguladores lipídicos al ser prescritos como mecanismo de prevención y tratamiento de dichas enfermedades. La

Tabla 13 rectifica la idea de que estas enfermedades son altamente adquiridas y por ende, con concentraciones altas y oscilatorias.

Tabla 13. Tasa de morbilidad de enfermedades isquémicas del corazón para Valle del Cauca

Genero	Tasa incidencia x 100.000 hab's 2010	Tasa incidencia x 100.000 hab's 2014
Hombres	510.53	586.67
Mujeres	302.90	329.29

Fuente: (Tomado de ONS, 2015).

Desde esta perspectiva, las concentraciones encontradas del compuesto Gemfibrozil podrían estar asociadas con el aumento de casos de enfermedades relacionadas con triglicéridos y colesterol en la sangre, y de manera análoga, con la disminución de casos de morbilidad que aportaran prevalencia a estas enfermedades.

7.3.5. Punto del puente del Paso del Comercio:

Este punto se ubica justo donde el río Cauca abandona la ciudad, y donde se espera que sea más evidente la influencia que tiene la ciudad en materia de CFs. En la **Figura 15** se presenta la concentración de los compuestos encontrados en este sitio de muestreo.

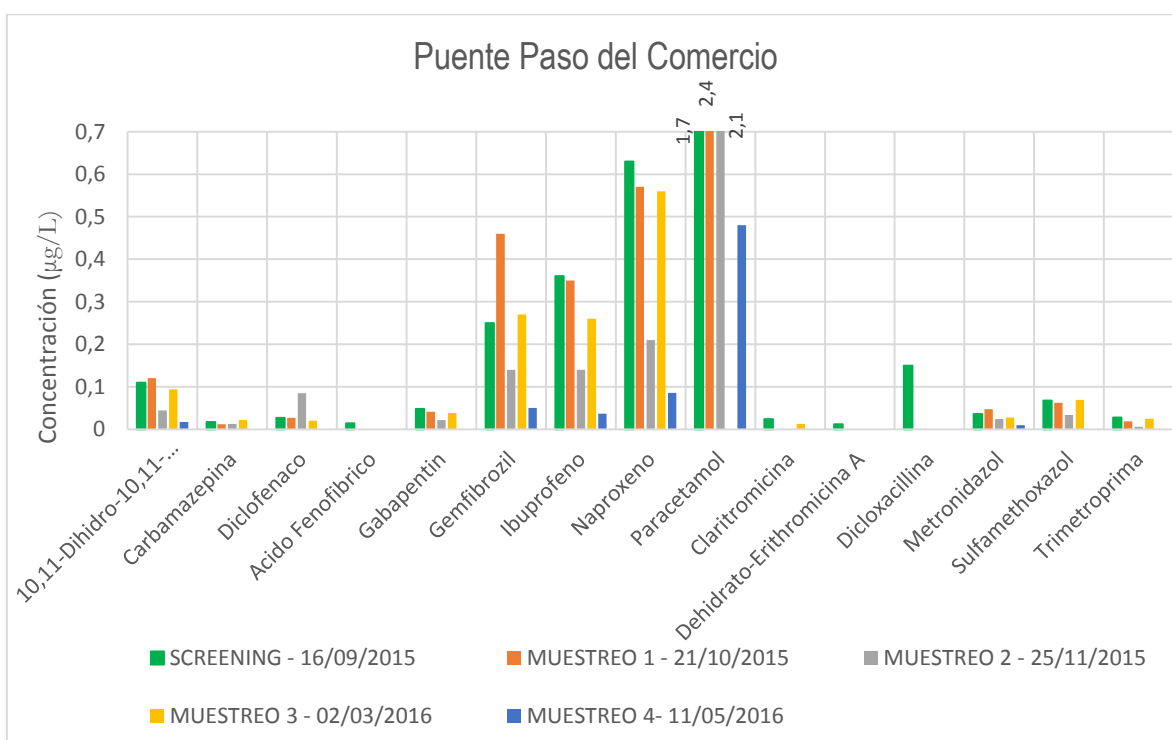


Figura 15. Concentración de CFs en el Puente del Paso del Comercio

En este punto fueron encontrados sobre el límite de detección un total de 15 compuestos, donde cabe mencionar que se presentaron los nueve compuestos encontrados en la Bocatoma de Puerto

Mallarino; los seis compuestos adicionales son: la Carbamazepina, el Diclofenaco, el Ácido Fenofibrico, el Dehidrato Eritromicina A, el Metronidazol y la Claritromicina, todos ellos presentes en la PTAR-Cañaveralejo. En contraste, el screening fue la única jornada donde se presentaron los 15 compuestos, a diferencia del muestreo 4, donde se encontraron solo seis de estos: el metabolito de la Carbamazepina, el Gemfibrozil, el Ibuprofeno, el Naproxeno, el Paracetamol y el Metronidazol.

La concentración más elevada fue la del Paracetamol ($2.4 \mu\text{g/L}$), siendo casi seis veces mayor que la concentración máxima del punto de bocatoma ($0.41 \mu\text{g/L}$) y casi 22 veces mayor que la máxima en el punto del Puente del Hormiguero ($0.11 \mu\text{g/L}$). De igual manera el Naproxeno con una concentración de $0.63 \mu\text{g/L}$, resultó ser seis veces mayor que la máxima encontrada en la Bocatoma de Puerto Mallarino ($0.1 \mu\text{g/L}$) y 15 veces mayor que la máxima del Puente del Hormiguero ($0.04 \mu\text{g/L}$).

El ibuprofeno presentó su máxima concentración en un valor de $0.36 \mu\text{g/L}$, siendo casi nueve veces mayor a la máxima encontrada en la Bocatoma de Puerto Mallarino ($0.041 \mu\text{g/L}$) y casi 19 veces la máxima del Puente del Hormiguero ($0.019 \mu\text{g/L}$). El Gemfibrozil tuvo su máxima concentración en un valor de $0.46 \mu\text{g/L}$, siendo cuatro veces mayor a la máxima encontrada en la Bocatoma de Puerto Mallarino ($0.11 \mu\text{g/L}$) y nueve veces la máxima del puente del Hormiguero ($0.051 \mu\text{g/L}$). Estos resultados permiten apreciar que la descarga de la PTAR-C tiene una repercusión considerable en la calidad final del río, siendo mayor que la efectuada por Canal Sur pues es Puente del Paso del Comercio el punto en donde se ven concentraciones mayores a raíz de que se ha recibido el mayor porcentaje de agua residual de la ciudad.

A la luz de estos resultados se puede decir que las concentraciones de los CFs tuvieron la tendencia a incrementar en sentido del flujo del río, siendo el punto del Puente del Paso del Comercio la que siempre presentó las mayores concentraciones en el río Cauca, esto es presuntamente debido al aporte de PTAR-C. El Canal Sur es tomado como la descarga que menos CFs aportó puesto que en la Bocatoma de Puerto Mallarino se encontraron concentraciones muy similares a las del Puente del Hormiguero, además no hubo un aumento significativo en la cantidad de compuestos encontrados como en el Puente del Paso del Comercio.

La incidencia que posee la ciudad sobre el río es representada en el incremento de las concentraciones a medida que el río Cauca pasa por las distintas descargas de Canal Sur y PTAR-C, presuntamente porque estas últimas tuvieron concentraciones mucho más elevadas a nivel comparativo, que son traducidas en aporte de CFs. Además, se logra observar que muchos de los compuestos que no se detectaban empezaron a aparecer por encima del límite de detección después de que se presentase la influencia de estas descargas. Este resultado confirma la presunción de que estos compuestos son constantemente introducidos al agua residual y su característica de persistencia permite que se acumulen a medida que el río fluye en su paso por la ciudad.

7.4. Estimación de la amenaza ambiental

7.4.1. Cálculo del PNEC:

A través de la revisión bibliográfica fueron escogidos los ensayos ecotoxicológicos que arrojaran un valor de ecotoxicidad menor dado que representan mayor rigurosidad para la potencial amenaza. Los datos que no se encontraron en la literatura se estimaron a través del modelo ECOSAR v1.11 del software EPI SUITE™ diseñado por la EPA, introduciendo el número CAS de la sustancia (ver **Tabla 11**). La **Tabla 14** presenta los PNECs obtenidos para los CFs encontrados.

Tabla 14. Ensayos ecotoxicológicos y determinación del PNEC

Grupo	Compuesto	Ensayos ecotoxicológicos (mg/L)			Seleccionado	Tipo	FI	PNEC (mg/L)	Referencias bibliográficas
		Algas	Crustáceos	Peces					
I	10.11-Dihidro-10.11-dihidroxycarbamazepina	0.21*	4.46*	12.60*	0.21	EC50	1000	0.00021	ECOSAR (s.f.).
I	Carbamazepina	0.50	0.025	25	0.025	NOEC	10	0.0025	Zhang <i>et al.</i> (2012). Ferrari <i>et al.</i> (2003). Henríquez-Villa (2012).
I	Gabapentina	>100	>1100	8562	100	EC50	100	1.0	Minguez <i>et al.</i> (2016). FDA-CDER (1996).
I	Gemfibrozil	3.12	0.078	0.00038	0.00038	NOEC	10	0.000038	Isidori <i>et al.</i> (2007). Rocco <i>et al.</i> (2012).
I	Ácido fenofibrico	>100	4.9	0.703	0.703	NOEC	100	0.00703	Minguez <i>et al.</i> (2016). Rosal <i>et al.</i> (2010). Madureira <i>et al.</i> (2011).
I	Diclofenaco	10	1	0.001	0.001	NOEC	10	0.0001	Ferrari <i>et al.</i> (2003). Ferrari <i>et al.</i> (2004). Schwaiger <i>et al.</i> (2004).
I	Ibuprofeno	0.01	20	0.0001	0.0001	NOEC	10	0.00001	Brun <i>et al.</i> (2006). Heckmann <i>et al.</i> (2007). Han <i>et al.</i> (2010).
I	Ketoprofeno	2.0	2.3	0.92	0.92	NOEC	100	0.0092	Harada <i>et al.</i> (2008). Gheorghe <i>et al.</i> (2016).
I	Naproxeno	3.7	0.33	52	0.33	EC50	1000	0.00033	Harada <i>et al.</i> (2008). Isidori <i>et al.</i> (2005). Straub & Stewart (2007).
I	Paracetamol	134	5.72	9.5	5.72	NOEC	50	0.1144	Henschel <i>et al.</i> (1997). Kim <i>et al.</i> (2012).
IV	Amoxicilina	0.22	>1000	132.4	0.22	EC50	1000	0.00022	Andreozzi <i>et al.</i> (2004). Park & Choi (2008). Oliveira <i>et al.</i> (2013).
IV	Clarithromicina	0.00245	0.0031	68	0.00245	NOEC	10	0.000245	Watanabe <i>et al.</i> (2016). Yamashita <i>et al.</i> (2006).
IV	Dehidrato-Eritromicina A	6.37*	8.62*	46.88*	6.37	EC50	1000	0.00637	ECOSAR (s.f.).
IV	Dicloxacilina	3.07*	6.70*	58.89*	3.07	EC50	1000	0.00307	ECOSAR (s.f.).
IV	Metronidazol	12.5	100	500	12.5	EC50	50	0.25	Lanzky & Halling-Sorensen (1997).
IV	Sulfametoxazol	0.09	0.25	2	0.09	NOEC	10	0.009	Borecka <i>et al.</i> (2015). Ferrari <i>et al.</i> (2004). Li <i>et al.</i> (2012).
IV	Trimetoprima	25.5	3.12	25	3.12	NOEC	10	0.312	Eguchi <i>et al.</i> (2004). Liguoro <i>et al.</i> (2012).
IV	Tilosina	0.25	45	164.66*	0.25	NOEC	50	0.005	Guo. Selby y Boxall (2016). Wollenberger. Halling-Sorensen y Kusk (2000). ECOSAR (s.f.).

Valores EC50/LC50 en cursiva

Valores NOEC en negrilla

Los compuestos 10.11-Dihidro-10.11-dihidroxicarbamazepina y Dehidrato-Eritromicina A. tuvieron particularidades a la hora de su extrapolación ecotóxica; al no encontrarse información reportada en la literatura ni información contenida en el modelo ECOSAR sobre la toxicidad de cada uno de estos compuestos, se utilizó la información de compuestos similares que aproximarán dicha información, de esta manera es usado ECOSAR con el número CAS correspondiente al compuesto más parecido molecularmente. Los números CAS utilizados fueron los de los compuestos 10.11-dihidroxicarbamazepina y Eritromicina A para números CAS 3564-73-6 y 114-07-8 respectivamente. Esto es tomado como una medida para la aproximación de la toxicidad de los compuestos detectados.

7.4.2. Índice persistencia-bioacumulación-toxicidad (PBT):

La **Tabla 15** presenta los resultados del software EPI SUITE™ para la determinación del índice PBT. Al igual que con el apartado anterior, no se encontró información contenida dentro de los modelos BIOWIN y KOWWIN para los compuestos 10.11-Dihidro-10.11-dihidroxicarbamazepina y Dehidrato-Eritromicina A. y fueron utilizados los números CAS de los compuestos 10.11-dihidroxicarbamazepina y Eritromicina A. tal y como se había realizado con el modelo ECOSAR. Esto es tomado como una medida para la aproximación de las características de bioacumulación y persistencia de los compuestos detectados.

Tabla 15. Determinación de los parámetros necesarios para el cálculo del índice PBT

Grupo	Compuesto	Subgrupo	CAS	Persistencia		Bioacumulación	Toxicidad	
				Biowin3	Biowin5	Cociente de partición octanol/agua (Log Kow)	Tipo	Valor
I	10.11-Dihidro-10.11-dihidroxicarbamazepina	Antiepilépticos	58955-93-4	2.52*	-0.04*	2.46*	EC50	0.21*
I	Carbamazepina		298-46-4	2.68	0.09	2.45	NOEC	0.025
I	Gabapentina		60142-96-3	3.00	0.68	-1.10	EC50	100
I	Gemfibrozil	Reguladores lipídicos	25812-30-0	2.59	0.67	4.77	NOEC	0.00038
I	Ácido fenofibrico		42017-89-0	2.36	0.40	4.00	NOEC	0.703
I	Diclofenaco	Analgésicos y Anti-inflamatorios	15307-86-5	2.29	-0.13	4.51	NOEC	0.001
I	Ibuprofeno		15687-27-1	2.96	0.20	3.97	NOEC	0.0001
I	Ketoprofeno		22071-15-4	2.93	0.32	3.12	NOEC	0.92
I	Naproxeno		22204-53-1	2.92	0.44	3.18	EC50	0.33
I	Paracetamol		103-90-2	2.87	0.49	0.46	NOEC	5.72
IV	Amoxicilina	Antibióticos	26787-78-0	2.52	0.29	0.87	EC50	0.22
IV	Claritromicina		81103-11-9	1.20	-0.14	3.16	NOEC	0.00245
IV	Dehidrato-Eritromicina A		59319-72-1	1.24*	-0.10*	2.48*	EC50	6.37*
IV	Dicloxacilina		3116-76-5	1.72	-0.07	2.91	EC50	3.07

IV	Metronidazol		443-48-1	2.74	0.33	-0.02	EC50	12.5
IV	Sulfametoxazol		723-46-6	2.43	-0.12	0.89	NOEC	0.09
IV	Trimetoprima		738-70-5	2.04	0.09	0.91	NOEC	3.12
IV	Tilosina		1401-69-0	1.42	-0.02	1.63	NOEC	0.25

*Compuestos calculados con CAS de otro compuesto

La **Tabla 16** presenta de manera jerárquica la peligrosidad intrínseca de todos los compuestos detectados a través del cálculo del índice PBT. Este índice no representa la amenaza directa que poseen los CFs dado que no considera la concentración ambiental medida en campo. por lo que es tomado como un complemento del HQ en la priorización de los compuestos amenazantes

Tabla 16. Peligrosidad intrínseca de los compuestos detectados

Compuesto	Índice PBT			
	Persistencia	Bioacumulación	Toxicidad	Peligrosidad
Ibuprofeno	3	3	3	9
Gemfibrozil	3	3	3	9
Claritromicina	3	3	3	9
Diclofenaco	3	3	3	9
Naproxeno	3	3	0	6
Ácido Fenofibrico	3	3	0	6
Ketoprofeno	3	3	0	6
Paracetamol	3	0	0	3
Amoxicilina	3	0	0	3
10.11-Dihidro-10.11-dihidroxycarbamazepina	3	0	0	3
Dehidrato - Eritromicina A	3	0	0	3
Tilosina	3	0	0	3
Dicloxacilina	3	0	0	3
Trimetoprima	3	0	0	3
Sulfametoxazol	3	0	0	3
Carbamazepina	3	0	0	3
Metronidazol	3	0	0	3
Gabapentina	0	0	0	0
Peligrosidad: ■ Alta ■ Media ■ Baja ■ Insignificante				

La **Tabla 16** permitió observar que los compuestos con mayor peligrosidad intrínseca fueron los CFs Ibuprofeno, Gemfibrozil, Claritromicina y Diclofenaco, mientras que el compuesto con peligrosidad insignificante fue la Gabapentina. Además, se evidenció que de los compuestos detectados, el aporte de mayor peligrosidad estuvo concentrado sobre los subgrupos farmacológicos de analgésicos y anti-inflamatorios y reguladores lipídicos, tal y como se muestra en la **Figura 16**, pues contaron con el 75% de la peligrosidad alta global y el 100% de la peligrosidad media global.

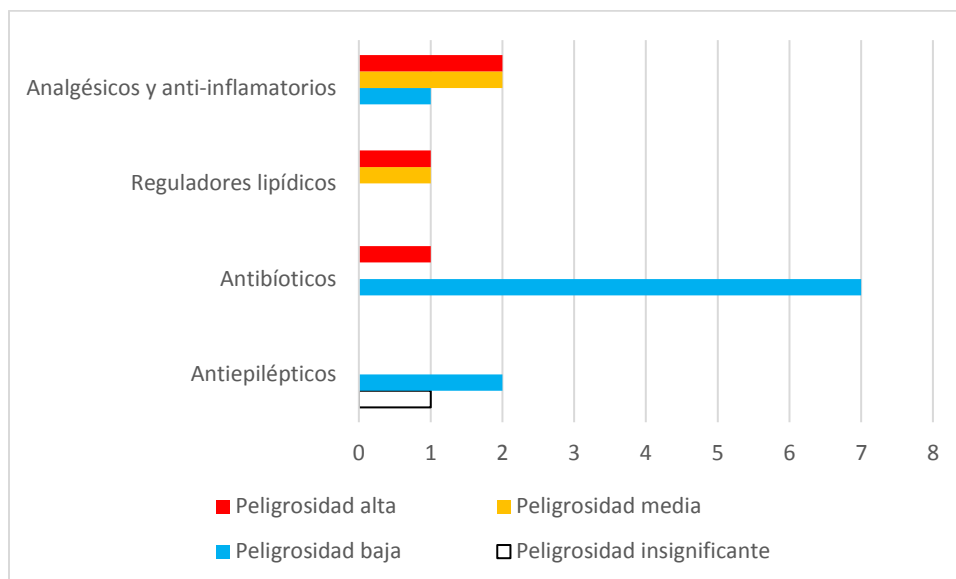


Figura 16. Peligrosidad de los compuestos por subgrupo farmacológico

En contraste, el subgrupo de antiepilépticos resultó ser el menos peligroso dado que tuvo dos de sus compuestos en peligrosidad baja y uno en peligrosidad insignificante. Este subgrup, en compañía del subgrupo de antibióticos, compartió el 90% de la peligrosidad baja presentada.

Particularmente, todos los CFs resultaron ser persistentes a excepción de la Gabapentina. Esto presuntamente corroboraría la premisa de que podrían acumularse en el recorrido del río dado que son difícilmente biodegradables y existen descargas municipales que lo aportan continuamente al río Cauca.

7.4.3. Cálculo del HQ:

En el **Anexo 2** se presentan los diferentes cocientes de peligrosidad calculados para las cinco estaciones de muestreo en las cinco jornadas adoptadas para este estudio. Cada HQ es marcado con un color que simboliza la interpretación cualitativa del valor numérico obtenido. En los casos donde el compuesto estuvo por debajo del límite de detección (<LD), fueron calculados los HQs teniendo en cuenta dicho límite; esto es hecho porque no se tiene la certeza de sí las concentraciones medidas por debajo del límite de detección son nulas y representan o no una amenaza. El cálculo de estos cocientes es necesario para la determinación de la potencial amenaza ambiental en cada sitio de muestreo utilizando el HQ máximo de todas las jornadas de muestreo y sus adiciones en las UT en el apartado siguiente.

Para resumir la información suministrada en el **Anexo 2** se muestran las **Figura 17**, **Figura 18** y **Figura 19**, que exponen el número de amenazas por subgrupo farmacológico, la cantidad de compuestos amenazantes por subgrupo farmacológico y el número de amenazas presentadas por jornadas de

muestreo. Estas figuras permiten visualizar a nivel general en cuales subgrupos farmacológicos se concentran los distintos tipos de amenaza y cuales jornadas de muestreo representaron la presencia de los CFs más amenazantes. Los compuestos que lograron tener algún tipo de amenaza, bien sea alta, media o baja, fueron en total ocho CFs: 11-Dihidro-10.11-dihidroxicarbamazepina de antiepilépticos; Gemfibrozil de reguladores lipídicos; Diclofenaco. Ibuprofeno. Naproxeno y Paracetamol de analgésicos y anti-inflamatorios; y Amoxicilina y Claritromicina de antibióticos.

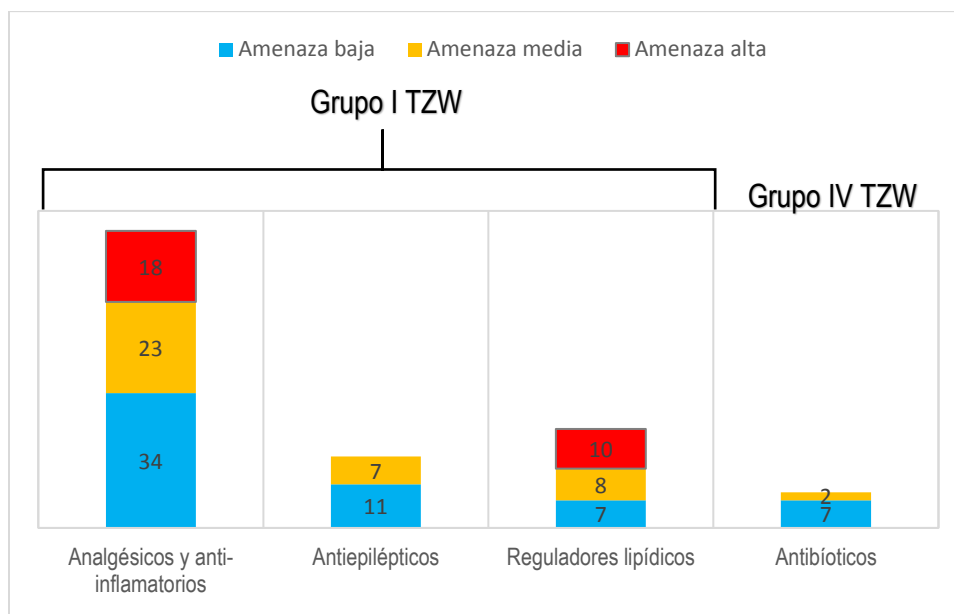


Figura 17. Cantidad de amenazas presentadas por subgrupo farmacológico

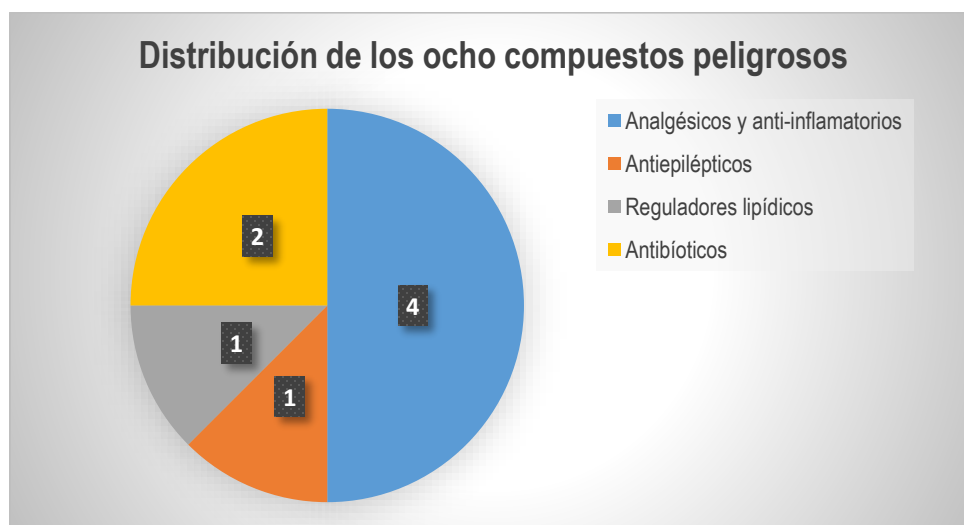


Figura 18. Cantidad de compuestos que representaron alguna amenaza por subgrupo farmacológico

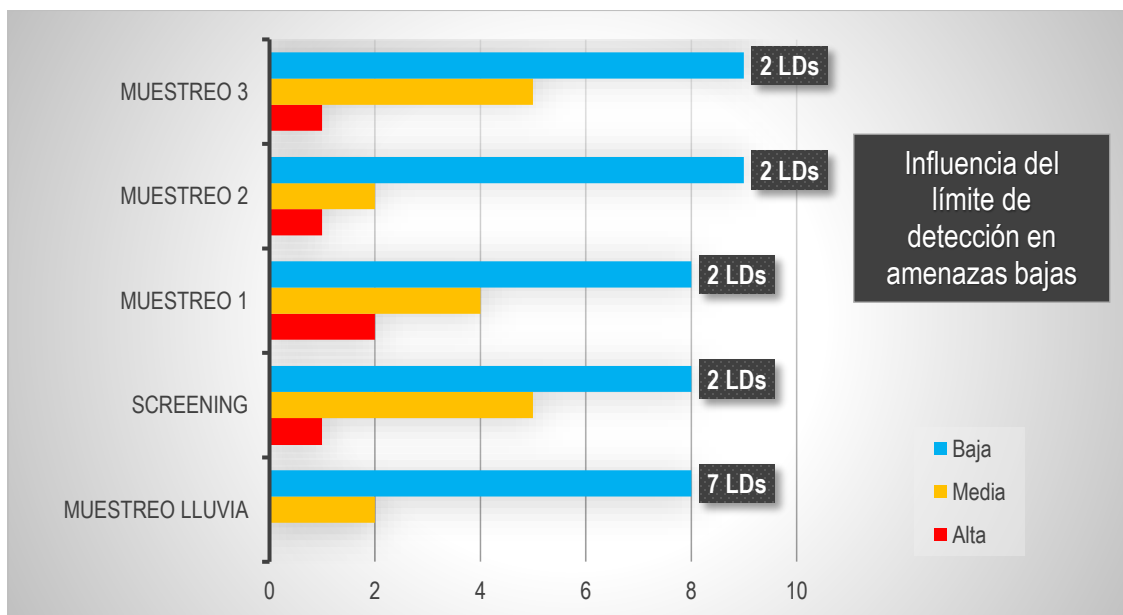


Figura 19. Cantidad de amenazas presentadas por jornada de muestreo

De acuerdo con esto, el grupo I (i.e. de la clasificación del laboratorio TZW) es presentado como el más peligroso ambientalmente en contraposición con el grupo IV (ver **Tabla 8**), que contó con sólo dos amenazas medias y siete amenazas bajas en total, atribuibles a los antibióticos Amoxicilina y Claritromicina. El subgrupo farmacológico de analgésicos y anti-inflamatorios demostró ser el más amenazante globalmente debido a que presentó la mayor cantidad de datos en amenaza alta, media y baja, y la mayor cantidad de compuestos por subgrupo farmacológico (ver **Figura 17** y **Figura 18**). Este hecho guarda mucha concordancia con las concentraciones y la ocurrencia presentadas en los datos de presencia, pues este subgrupo farmacológico presentó grandes niveles de concentración, altas ocurrencias y gran cantidad de compuestos. Esto potencia la presunción de que las altas tasas de consumo y la introducción permanente de analgésicos y anti-inflamatorios a las matrices hídricas pueden reflejar la distribución de una peligrosidad potencial.

Por otra parte, la **Figura 19**, que muestra la cantidad de amenazas presentadas por jornadas de muestreo, permitió identificar que el efecto de la dilución sobre la amenaza ambiental se vio traducido en la disminución de la amenaza general para el muestreo de lluvias (Muestreo 4). Aunque existió una influencia del uso metodológico del LD en el cálculo de los HQs de compuestos no detectados, sí se notó una disminución de la amenaza en la época de lluvias, encontrándose incluso cero amenazas del tipo alta; este muestreo tuvo menor cantidad de datos de presencia en comparación con la de las jornadas de estiaje, influyendo en la aparición de datos de amenaza baja pues CFs como el Gemfibrozil, Ibuprofeno y Diclofenaco arrojaban amenaza baja al ser calculados con sus respectivos LDs. En este muestreo, 7/8 amenazas bajas fueron determinadas por los límites de detección usados y sólo 2 amenazas fueron determinadas por los límites de detección en los muestreos de estiaje (ver **Figura 19**).

7.4.4. Potencial amenaza ambiental:

Para la determinación de la potencial amenaza ambiental se consideraron las concentraciones más altas presentadas en todas las jornadas para cada sitio de muestreo, ilustrando de esta manera el escenario más crítico y permitiendo priorizar posteriormente los compuestos de mayor amenaza ambiental. La **Tabla 17** compila la potencial amenaza ambiental de los fármacos analizados a raíz de su máximo cociente de peligrosidad y su adición en las Unidades Tóxicas, con la necesidad de interpretar comparativamente las intensidades de amenaza ambiental de todos los compuestos en su recorrido por el río.

Perspectiva espacial

La **Tabla 17** muestra un primer escenario local asociado a las concentraciones máximas presentadas de cada compuesto por tipo de agua. La amenaza más alta siempre estuvo asociada a la estación de muestreo que monitorea los compuestos en el punto en donde el río sale de la ciudad (punto del Puente Paso del Comercio), pues este sitio de muestreo recibe la contaminación acumulada de los demás sitios (i.e. generación de un gradiente de amenaza), siendo el efluente de PTAR-C la descarga de mayor aporte de amenaza al río Cauca y del cual es reflejo del último punto de monitoreo sobre el río: el Puente del Paso del Comercio. La **Figura 20** muestra el gradiente de amenaza espacial observable y expone como ejemplo el caso de la variación espacial de la amenaza aditiva del Muestreo 1.

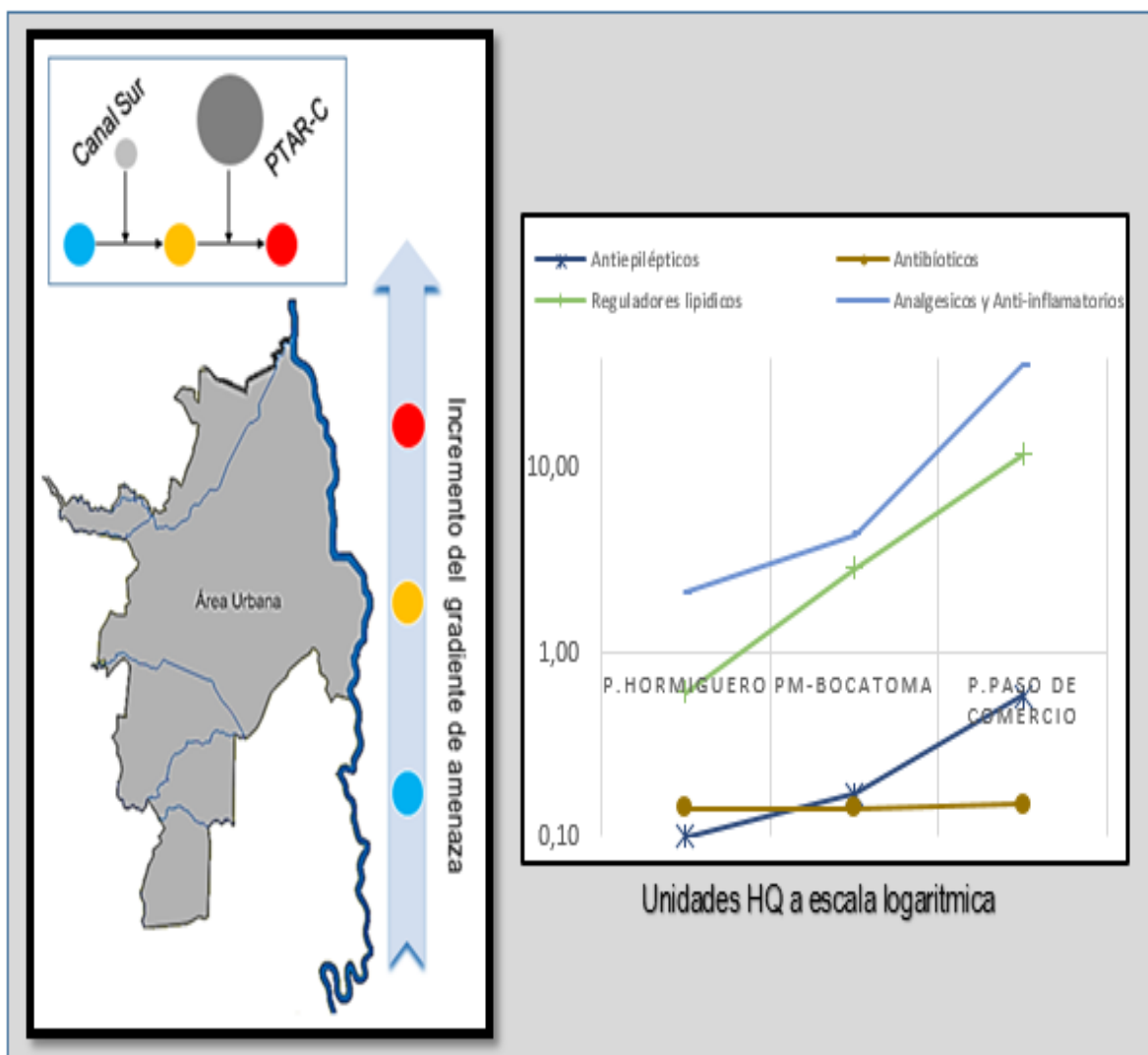


Figura 20. Incremento de la amenaza ambiental en el sentido del río

Tabla 17. Potencial amenaza ambiental de los CFs detectados

Subgrupos farmacológicos	Compuestos	HQ máximo				
		Agua superficial	Agua superficial tributarios	Agua superficial	Agua residual	Agua superficial
		P.HORMIGUERO	CANAL SUR	PM-BOCATOMA	PTAR-C	P.PASO DE COMERCIO
Antiepilépticos	10,11-Dihidro-10,11-dihidroxycarbamazepina	0.12	2.67	0.17	5.24	0.57
	Carbamazepina	0.004	0.032	0.004	0.072	0.008
	Gabapentin	0.00001	0.0003	0.00001	0.0004	0.00005
	UT	0.12	2.70	0.17	5.31	0.58
Reguladores lipídicos	Gemfibrozil	1.34	55.26	2.89	171.00	12.10
	Ácido Fenofibrico	0.001	0.001	0.001	0.027	0.002
	UT	1.34	55.26	2.89	171.03	12.10
Analgésicos y anti-inflamatorios	Ibuprofeno	1.90	160.00	4.10	350.00	36.00
	Naproxeno	0.12	6.67	0.30	29.09	1.91
	Diclofenaco	0.10	1.30	0.10	2.40	0.85
	Paracetamol	0.001	0.12	0.004	0.24	0.021
	Ketoprofeno	0.001	0.001	0.001	0.012	0.001
	UT	2.12	168.09	4.50	381.74	38.78
Antibióticos	Claritromicina	0.04	0.27	0.04	2.37	0.098
	Amoxicilina	0.09	0.15	0.09	0.72	0.09
	Dehidrato-Eritromicina A	0.001	0.001	0.001	0.016	0.002
	Dicloxacilina	0.0075	0.006	0.0078	0.062	0.049
	Metronidazol	0.00004	0.0009	0.00004	0.0032	0.0002
	Sulfametoxazol	0.002	0.049	0.003	0.064	0.008
	Trimetoprima	0.00002	0.0003	0.00002	0.0008	0.00009
	Tilosina	0.002	0.002	0.002	0.018	0.002
UT	0.14	0.48	0.14	3.25	0.25	
Amenaza: Alta Media Baja Insignificante						

El incremento espacial de la amenaza es dilucidado a través de los hechos expuestos en el apartado de presencia; estos contaminantes son continuamente introducidos al ambiente y su característica de persistencia permiten que estén presentes por largos periodos de tiempo por lo que su concentración es magnificada cada vez que el río se encuentra con cada descarga municipal de la ciudad. El tiempo que estos compuestos tardan en biodegradarse genera un proceso de acumulación e incremento de la concentración en el río. Esto causa que el río salga con amenazas mayores que las de entrada.

Análisis de subgrupos farmacológicos

Inicialmente, los antibióticos, que demostraron ser poco peligrosos de acuerdo con los bajos niveles de amenaza presentados, son tomados como el subgrupo terapéutico que menor amenaza representa dado que posee sólo dos compuestos amenazantes y tiene la menor amenaza aditiva de todos los subgrupos farmacológicos, a pesar de presentar mayor cantidad de compuestos por subgrupo.

Aunque el panorama mostrado con estos resultados evidencia que los antibióticos no representan una amenaza alta, estudios que evalúen la peligrosidad asociada a la resistencia microbiana son requeridos; los PNECs calculados en este trabajo podrían dar cierta idea de qué impactos ecotoxicológicos pueden ocurrir sobre la biota acuática, incluso podrían dar indicios superficiales de si la resistencia microbiana a antibióticos es potencial puesto que se espera que exposiciones a estrés ambiental de procedencia no biocida cause mutaciones de carácter resistente-antimicrobial (Hug & Gaut, 2015). Sin embargo, las amenazas focalizadas sobre la resistencia microbiana a antibióticos no han sido foco de este trabajo (i.e. los PNECs de este estudio no tuvieron en cuenta daño sobre material genético). Como las bacterias pueden asimilar y adaptarse a las condiciones ambientales mediante la mutación de su material genético vía intercambio genético vertical. que es el realizado bajo circunstancias de estrés crónico a antibióticos (Lancini, Parenti y Gallo, 1995). los efectos comparativos usados en el cociente MEC/PNEC deben estar orientados a valores de ecotoxicidad medidos en cambios del material genético y alteraciones sobre enzimas especialmente de bacterias y patógenos para modelar la potencial amenaza circunscrita a la resistencia de antibióticos, una de las preocupaciones del siglo XXI que atentarían enormemente contra la salud pública, según la OMS (OMS, 2016).

El subgrupo de reguladores lipídicos, con sólo dos representantes: el Gemfibrozil y el Ácido Fenofibrico, fue el segundo subgrupo con mayor impacto, superado sólo por el subgrupo analgésicos y anti-inflamatorios. El Gemfibrozil fue uno de los dos compuestos que alcanzaron amenaza máxima. (el Gemfibrozil y el Ibuprofeno presentaron amenaza alta en tres de cinco sitios de muestreo), y obtuvo la mayor amenaza de su subgrupo. La particularidad de que un solo compuesto sea el único que represente alguna amenaza ambiental de todo su subgrupo entero deja a la vista de que los reguladores lipídicos pueden ser regulados ambientalmente concentrando esfuerzos sobre el Gemfibrozil.

El metabolito 10,11-Dihidro-10,11-dihidroxicarbamazepina fue el único CF del subgrupo antiepilépticos que representó una amenaza. Este compuesto tuvo amenazas bajas en agua superficial y amenazas medias en las descargas municipale, permitiendo saber que incluso siendo producto de la metabolización de la Carbamazepina es más tóxico que su compuesto precedente (Breton *et al.*, 2005) y que su presencia depende enteramente de las conductas de consumo de la Carbamazepina y Oxcarbamazepina. Adicionalmente. el subgrupo de antiepilépticos presentó una amenaza aditiva baja, suscitada en especial por la presencia del 10,11-Dihidro-10,11-dihidroxicarbamazepina.

Podría decirse que el subgrupo que encabeza la lista de peligrosidad es el de analgésicos y anti-inflamatorios con base en la tendencia de amenaza enmarcada en la **Tabla 17**. La cantidad de amenazas del tipo alta, media y baja atribuidas a este subgrupo farmacológico fue mayor con respecto a la de los demás grupos, además presentó cuatro fármacos amenazantes, y puede ser potencialmente peligroso en efecto coctel pues posee mayor cantidad de compuestos amenazantes y mayor amenaza aditiva. También se destacan el Ibuprofeno, visto como el fármaco más peligroso de su subgrupo con una amenaza alta en el Puente del Paso del Comercio, y el Paracetamol, que presentó una amenaza baja en todos los puntos de agua superficial a pesar de ser el fármaco con mayores concentraciones.

Los analgésicos y anti-inflamatorios poseen la capacidad de afectar en gran medida, bajo las condiciones de presencia encontradas, los ecosistemas acuáticos según estos resultados. Las especificidades que brotan de este contexto sugieren que, de los ocho compuestos amenazantes hallados, uno de los dos compuestos más peligrosos y uno de los tres menos peligrosos se encuentran en el mismo subgrupo farmacológico; el Ibuprofeno, que posee los más altos niveles de peligrosidad para todas las categorías de agua es puesto como foco de interés para eventuales estudios futuros, y el Paracetamol, introducido en altas tasas al agua superficial, no representó ser una amenaza significativa debido a que su toxicidad fue la más baja de todos los ocho CFs peligrosos a pesar de sus altos niveles de concentración. El subgrupo de reguladores lipídicos fue el segundo más peligroso con sólo un CF amenazante: el Gemfibrozil.

En síntesis, la ciudad de Cali aporta compuestos con alta peligrosidad que constituyen una amenaza ambiental para los organismos acuáticos del río Cauca y contribuye a que esta amenaza sea incrementada a medida que el río fluye a su paso por la ciudad, al analizar las estaciones que sirven de línea base de la detección realizada en Canal Sur y PTAR-C (i.e. Bocatoma de Puerto Mallarino para la descarga de Canal Sur y Paso del Comercio para la descarga de PTAR-C), dejando una amenaza aditiva ponderada mayor en la estación Paso del Comercio para todos los subgrupos farmacológicos. De estos subgrupos farmacológicos, ocho compuestos representaron ser amenazantes para el ecosistema acuático; el Ibuprofeno y el Gemfibrozil tuvieron las amenazas más altas, y la Amoxicilina y el Paracetamol las más bajas. Todos los sitios de muestreo sobre el río se vieron expuestos a una amenaza potencial, bien sea individual o aditiva por parte de estos CFs.

Estos resultados dejan al descubierto que, en materia de CFs, el río llega a la ciudad con amenazas aditivas entre bajas y medias, y sale con amenazas altas. La presencia de compuestos farmacéuticos en los diferentes puntos de muestreo, combinado con sus riesgos potenciales en los ecosistemas acuáticos, pone de manifiesto la urgente necesidad de establecer un principio de precaución, que puede conducir en un futuro, a la aprobación de legislaciones más estrictas en materia de tratamiento de aguas residuales.

7.4.5. Priorización de los compuestos:

Los compuestos peligrosos se pueden priorizar de acuerdo al índice PBT, a las ocurrencias y a los HQs máximos encontrados en el agua superficial. El HQ máximo es tomado como criterio principal de la priorización pues cuantifica la amenaza ambiental a la que están expuestos los organismos acuáticos en los sitios de agua superficial. Para los compuestos considerados no peligrosos, se parte del hecho de que su presencia no destaca y sólo importa su peligrosidad intrínseca. Se consideran además las características inherentes de perjudicar el ambiente: persistencia, bioacumulación y toxicidad (índice PBT) y la ocurrencia,

en donde se resalta que todos los compuestos que resultaron ser peligrosos fueron persistentes. Esta priorización es hecha para permitir categorizar la amenaza por compuesto y centrar esfuerzos sobre los compuestos más peligrosos en futuros estudios. La **Tabla 18** presenta la priorización conformada a partir del análisis de los HQ máximos, el índice PBT y la ocurrencia sobre el río Cauca.

Tabla 18. Priorización de los compuestos peligrosos sobre el río Cauca

PELIGROSOS	Compuesto	HQ máx. en agua superficial	PBT	Ocurrencia en agua superficial
	Ibuprofeno	Alto	9	86.7 %
	Gemfibrozil	Alto	9	86.7 %
	Naproxeno	Medio	6	100 %
	Diclofenaco	Bajo	9	26.7 %
	10,11-Dihidro-10,11-dihidroxicarbamazepina	Bajo	3	80.0 %
	Claritromicina	Insignificante	9	13.3%
	Paracetamol	Insignificante	3	86.7 %
	Amoxicilina	Insignificante	3	0 %
Peligrosidad: ■ Alta ■ Medio ■ Baja ■ Insignificante				

Los HQs calculados sobre las descargas de PTAR-C y del Canal Sur son considerados medidas indirectas de la peligrosidad ambiental puesto que, en cierta medida, se asume que no existe biota acuática nativa del río que subsista en estas aguas, luego los contaminantes se encuentran más concentrados en estos efluentes y solo representan un aporte potencial de amenaza antes de introducirse al río; más bien son tomados como punto de partida para una comparación relativa en términos de la amenaza aportada por cada efluente municipal y su incidencia sobre el río. Los HQs calculados sobre los puntos de muestreo del río: Puente del Hormiguero, Bocatoma PTAP Puerto Mallarino y Puente del Paso del Comercio, si son considerados medidas directas de la amenaza ambiental pues es en el río donde los organismos serían potencialmente vulnerados por la presencia de estos compuestos.

La categorización de los compuestos peligrosos hace saber que el Ibuprofeno y el Gemfibrozil tienen una peligrosidad alta y poseen todas las características perjudiciales para el ambiente: persistencia, bioacumulación y toxicidad. El Naproxeno logró ubicarse en el tercer lugar de prioridad con una amenaza ambiental media. Por otra parte, los compuestos Diclofenaco, 10,11-Dihidro-10,11-dihidroxicarbamazepina, Claritromicina, Paracetamol y Amoxicilina ocuparon los puestos restantes.

El Ibuprofeno, junto con el Gemfibrozil, fue considerado el compuesto más peligroso dado que presentó la mayor amenaza; su PNEC fue el más bajo (es decir, el más tóxico) y su presencia, en términos de ocurrencia y niveles de concentración, contribuyó a que se incrementara su amenaza potencial. Este compuesto es sospechoso de causar disrupción endocrina pues algunos autores indican que causa impactos que afectan negativamente el sistema endocrino de vertebrados e invertebrados acuáticos. Flippin, Huggett y Foran (2007) demostraron que la exposición de la especie del Pez del arroz (*Orzyas latypes*) al Ibuprofeno afectó de manera considerable aspectos reproductivos del espécimen, como un elevado aumento del peso del hígado junto con una reducción en el número de eventos semanales de desove, además encontraron que a una exposición de 100 ng/L se retrasó la eclosión de los huevos, incluso cuando fueron transferidos y

cultivados en agua limpia (Flippin, Hugget y Foran, 2007; Han *et al.*, 2010). Estos niveles de amenaza ameritan que este compuesto sea estudiado a futuro.

El Gemfibrozil, utilizado para disminuir niveles de triglicéridos y colesterol en sangre, presentó niveles altos de peligrosidad para todos los tipos de agua: agua superficial, agua superficial de tributarios y agua residual, umbrales alcanzados solo por este regulador lipídico y el Ibuprofeno. El Gemfibrozil presentó el segundo PNEC más bajo y altas ocurrencias, lo cual lo convierten en foco de interés para futuros estudios; PNEC asociado a valores ecotóxicos que inducen daño a nivel genético en peces (Pez cebra) en tiempos de exposición cortos y a concentraciones muy bajas; 5 días y 3.8×10^{-4} mg/L respectivamente (Rocco *et al.*, 2012), con capacidad de producir fotoproductos y metabolitos vía glucuronidación hepática genotóxicos y mutagénicos (Isidori. *et al.*, 2007).

El Naproxeno ocupó el tercer puesto con un nivel medio de amenaza potencial para la biota acuática. Varias investigaciones han concluido que el Naproxeno es tóxico a bajas concentraciones y genera subproductos al ser excitado luz ultravioleta. Isidori *et al.* (2005) estudiaron la toxicidad causada por este analgésico y anti-inflamatorio en crustáceos de la especie *Ceriodaphnia dubia* y la respuesta a concentraciones trabajadas en diferentes niveles. Este estudio demostró que a 0.33 mg/L de Naproxeno se inhibió el crecimiento de los organismos y se generaron productos de fotólisis aún más tóxicos; a 0.026 mg/L se alteró el desarrollo del crecimiento.

De acuerdo con lo anterior, el subgrupo de analgésicos y anti-inflamatorios, y el Gemfibrozil fueron los compuestos más relevantes ambientalmente dados estos resultados. De estos subyace la carga ambiental que potencialmente podría amenazar el equilibrio de los ecosistemas acuáticos del río Cauca. Aunque este trabajo dilucida la amenaza potencial de los compuestos encontrados y amenaza aditiva en sus subgrupos terapéuticos correspondientes, no se estima la amenaza sinérgica ni la reducción de la amenaza por inhibición de mecanismos de acción (i.e. amenaza por efectos sinérgicos y antagónicos de la mezcla de compuestos).

8. CONCLUSIONES

Este estudio presenta de manera exploratoria la presencia y la potencial amenaza asociadas a los CFs encontrados en el río Cauca a su paso por la ciudad de Cali. Se evidenciaron concentraciones en el río hasta 22 veces más altas en la salida de la ciudad (Puente del Paso del Comercio) en comparación con la entrada de la ciudad (Puente del Hormiguero), lo que indica que la ciudad de Cali está generando un aporte importante de estos compuestos y cuya acumulación se ve incrementada cada vez que el río se encuentra con alguna descarga municipal. Esto se asocia al consumo generalizado que existe de estos CFs, a su introducción a través de las descargas de agua residual, comprobado en dos de sus principales efluentes (Canal Sur y PTAR-C, siendo PTAR-C la mayor aportante de CFs), y a la presunta característica de persistencia que permite que no se biodegraden de manera rápida.

En términos de presencia y concentración, los compuestos que se destacaron fueron: Gemfibrozil, Ibuprofeno, Naproxeno y Paracetamol, siendo este último el que tuvo las concentraciones más altas (hasta 27 µg/L en agua residual, y 2.4 µg/L en el río Cauca), en los puntos de Canal Sur, Paso del Comercio y PTAR-C. La alta concentración de los principales analgésicos y anti-inflamatorios, en especial del Paracetamol, se asocia con los brotes de Zika y Chikungunya que se reportaron en la ciudad entre el 2015 y 2016.

Se destaca la alta amenaza ambiental asociada al analgésico y anti-inflamatorio Ibuprofeno, como al regulador lipídico Gemfibrozil, que compartieron la primera posición en la priorización de CFs. Por su parte el Paracetamol, que presentó las concentraciones más altas, tanto en agua superficial como residual, presentó en general una amenaza ambiental insignificante en los sitios de muestreo sobre el río.

El subgrupo de analgésicos y anti-inflamatorios posee un mayor potencial de amenaza aditiva, no sólo por contar con cuatro compuestos con algún grado de amenaza, sino porque además estos compuestos presentaron altas ocurrencias, por ejemplo, el Naproxeno fue el único compuesto que presentó ocurrencia global del 100%; el Ibuprofeno y el Paracetamol presentaron ocurrencias globales muy altas, 92% y 88% respectivamente.

Partiendo de las características perjudiciales para el ambiente, se evidenció que los compuestos con mayor peligrosidad intrínseca fueron los CFs Ibuprofeno, Gemfibrozil, Claritromicina y Diclofenaco, mientras que el compuesto con peligrosidad insignificante fue la Gabapentina. Además, se constató que de los compuestos detectados, el aporte de mayor peligrosidad estuvo concentrado sobre los subgrupos farmacológicos de analgésicos y anti-inflamatorios y reguladores lipídicos.

Se evidenció que la estación de monitoreo que presentó la mayor amenaza ecológica, según los efectos aditivos de los distintos subgrupos farmacéuticos, fue el Puente del Paso del Comercio,

como consecuencia de los aportes hechos por los efluentes de PTAR-C y Canal Sur, siendo PTAR-C el de mayor amenaza aportada.

A pesar que este trabajo no contara con la fortuna de tener más de un muestreo que reflejara el comportamiento de los CFs en temporada de lluvia, se logró apreciar esta época tiene un impacto en la dinámica de estos compuestos, principalmente sobre el río, donde presuntamente el efecto de dilución disminuyó de manera considerable la concentración de los CFs y con ella la amenaza individual atribuida a cada compuesto.

La metodología seguida en el presente estudio es tomada como una aproximación para clasificar y categorizar fármacos sobre la base de su ocurrencia en cuerpos de agua superficiales, sus derivadas amenazas ambientales y su peligrosidad intrínseca asociada. Del mismo modo, esta priorización puede servir como un elemento de soporte para el mejoramiento de los sistemas de tratamiento de agua residual vigentes.

A la luz de los resultados presentados, se destaca que la planta de puerto mallarino capta agua que posee contaminación por CFs, reflejo de un deterioro en la calidad del río Cauca, esperamos que esta información sea el punto de partida para que las entidades responsables de la gestión hídrica a nivel local y regional, empiecen a tomar medidas para identificar, prevenir y remediar esta situación.

9. RECOMENDACIONES

Se recomienda poner a los CFs Ibuprofeno, Gemfibrozil y Naproxeno como foco de futuras investigaciones que dilucidan mejor su presencia y evalúen el riesgo que puedan provocar sobre la salud ambiental, proponiendo alternativas técnicas y tecnológicas para la mitigación de su amenaza sobre la biota acuática. Estos estudios deberán ser realizados bajo regímenes de muestreo compuestos e integrados en más de cinco jornadas de muestreo, para aproximar aún mejor los resultados encontrados a las condiciones reales. De igual manera, el riesgo evaluado deberá ser impartido a partir de información primaria de ecotoxicidad, con bioensayos autóctonos que permitan identificar vulnerabilidad de los organismos, sus tiempos de exposición y la amenaza intrínseca relacionada.

A pesar de que se logra tener un panorama exploratorio de lo que la ciudad aporta de manera directa en sus aguas residuales a través de la PTAR – Cañavalejo, no se evalúa la eficiencia lograda en su tren de tratamiento, por lo que se recomienda investigar a la PTAR-C en materia de remoción de CFs y sus principales mecanismos de tratamiento. Esto resultaría interesante para una PTAR con tratamiento primario que planea complementar su proceso de tratamiento posteriormente.

Estas investigaciones deberán ser efectuadas con participación tanto interdisciplinaria como interinstitucional, contemplando factores sociales culturales y económicos que puedan estar influenciando la incorporación de estos contaminantes en las fuentes superficiales, no sólo en el río Cauca, sino también en otros ambientes acuáticos de la ciudad de Cali.

Es importante también resaltar que, a partir de estudios a escala de laboratorio, para el tratamiento de un compuesto farmacéutico; por ejemplo en reactores biológicos secuenciales (SBR por sus siglas en inglés) nos podría aportar información acerca de la intervención de grupos tróficos de microorganismos específicos en su degradación, para tratamiento biológico de las aguas residuales y la eliminación simultánea de los contaminantes principales y los microcontaminantes específicos, como los farmacéuticos, que obligan a adoptar nuevos enfoques en materia de tratamiento de aguas residuales.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Andreozzi, R., Caprio, V., Ciniglia, C., Champdoré, M., Giudice, R. L., Marotta, R., Zuccato, E. (2004). Antibiotics in the environment: Occurrence in Italian STP. Fate and Preliminary Assessment on Algal Toxicity of Amoxicillin. *Environmental Science and Technology*. 38: 6832-6838.
- Banoub, J. (2014). Detection of Chemical, Biological, Radiological and Nuclear Agents for the Prevention of Terrorism. En G. G. Giorgi. *Mass Spectrometry and Tandem Mass* (págs. 17-22). Siena. Italy: Chemistry and Biology.
- Barceló, D., & Hansen, P. D. (2009). Biosensors for Environmental Monitoring of Aquatic Systems. En M. K.-M. Cristina Postigo. *Liquid Chromatography–Mass Spectrometry Methods for Analysis of Endocrine-Disrupting Chemicals in Wastewaters* (pág. 235). The Handbook of Environmental Chemistry.
- Bermúdez, A., Fernández, D., Álvarez, M. A., Simal, J., Nóvoa, J. C., Arias, M. (2013). Pollution of surface waters by metalaxyl and nitrate from non-point sources. *Science Total Environmental*. 461: 282-289.
- Bolong, N., Ismail, A. F., Salim, M. R., Matsuura, T. (2009). A review of the effects of emerging contaminants in wastewater and option for their removal. *Desalination*. 239: 46-229.
- Borecka, M., Siedlewicz, G., Halinski, L. P., Bialk-Bielinska, A. (2015). Contamination of the southern Baltic sea waters by the residues of selected pharmaceuticals: Method development and field studies. *Marine Pollution Bulletin*. 26: 1-2.
- Breton, H., Cociglio, M., Bressolle, F., Peyriere, H., Blayac, J. P., Hillaire-Buys, D. (2005). Liquid chromatography-electrospray mass spectrometry determination of carbamazepine, oxycarbazepine and eight of their metabolites in human plasma. *Journal of Chromatography*. 828: 80-90.
- Brun, G. L., Bernier, M., Losier, R., Doe, K., Jackman, P., Lee, H. (2006). Pharmaceutically active compounds in Atlantic Canadian sewage treatment plant effluents and receiving waters and potential for environment effects as measured by acute and chronic toxicity. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 25: 2163-2176.
- Calvey, T. N. & Williams, N. E. (2001). Drug action. En Calvey, T. N. & Williams, N. E., *Principles and practice of pharmacology for anesthetists*. 4a Ed. Blackwell Science. Oxford.
- Camara de Comercio de Cali - CCC (2011). Desempeño reciente de la economía vallecaucana y sus oportunidades comerciales. PDF Edition. Disponible en: <http://www.observatoriovalle.org.co/wp-content/uploads/2011/12/Desempe%C3%B1o-reciente-de-la-econom%C3%ADa-vallecaucana-y-sus-oportunidades-comerciales-Dr.-Roberto-Arango-Delgado.pdf> [Consultado en: Diciembre 29 del 2016].
- Carballa, M., Omil, F., Lema, J. (2005). Removal of cosmetic ingredients and pharmaceuticals in sewage primary treatment. *Water Research*. 39: 4790–4796.
- Cardona, O. D., van Aalst, M. K., Birkmann, J., Fordham, M., McGregor, G., Pérez, R., Pulwarty, R. S., Schipper, E. L., Sinh, B. T. (2012). Determinants of risk: exposure and vulnerability. En Field, C. B., *et al.*, *Managing the Risks of Extreme Events and Disasters to Advance Climate Change Adaption*. Cambridge University Press. Cambridge, UK and New York. NY. USA.
- Chen, M., Ohman, K., Metcalfe, C., Ikononou, M. G., Amatya, P. L., Wilson, J. (2006). Pharmaceuticals and endocrine disruptors in wastewater treatment effluents and in the water supply system of Calgary. Alberta. Canadá. *Water Quality Research Journal of Canada*. 41: 351-364.

- Chen, Y., Zhang, H., Luo, Y., Song, J. (2012). Occurrence and dissipation of veterinary antibiotics in two typical swine wastewater treatment systems in east China. *Environmental Monitoring and Assessment*. 184: 2205–2217.
- Choi, K., Younghee, K., Jeongim, P., Chan, K. P., MinYoung, K., Hyun, S. K., Pangyi, K. (2008). Seasonal variations of several pharmaceutical residues in surface water and sewage treatment plants of Han River. Korea. *Science of the Total Environment*. 405: 120-128.
- Consejo Nacional de Política Económica y Social - CONPES 3750 (2013). Importancia estratégica del proyecto “apoyo financiero al plan de inversiones en infraestructura para fortalecer la prestación de los servicios de acueducto y alcantarillado en el municipio de Santiago de Cali”. Bogotá.
- Cunningham, V. L., Binks, S. P., Olson, M. J. (2009). Human health risk assessment from the presence of human pharmaceuticals in the aquatic environment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 53: 49-45.
- Daughton, C. G. & Ruhoy, I. S. (2009). Environmental footprint of pharmaceuticals: the significance of factor beyond direct excretion to sewers. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 28: 2495-2521.
- Daughton, C. G. & Ternes, T. A. (1999). Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Agents of Subtle Change? *Environmental Health Perspectives*. 107: 907.
- Departamento Administrativo de Gestión del Medio Ambiente - DAGMA (2006). Documentación de los objetivos de calidad para los cuerpos de agua en jurisdicción. Cali. Colombia. PDF Edition. Disponible en: <http://www.cali.gov.co/publico2/documentos/dagma/objetivosdecalidad.pdf> [Consultado en: Diciembre 26 del 2015].
- Deschamps, E., Vasconcelos, O., Lange, L., Donnici, C. L., Coelho da Silva, M., Sales, A. J. (2012). Management of effluents and waste from pharmaceutical industry in Minas Gerais. Brazil. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 48: 4.
- Eguchi, K., Nagase, H., Ozawa, M., Endoh, Y. S., Goto, K., Hirata, K., Miyamoto, K., Yoshimura, H. (2004). Evaluation of antimicrobial agents for veterinary use in the ecotoxicity test using microalgae. *Chemosphere*. 57: 1733-1738.
- El Espectador (2015). Colombia no sabe consumir acetaminofén. *Reporte de prensa*. HTML Edition. Disponible en: <http://www.elespectador.com/noticias/salud/colombia-no-sabe-consumir-acetaminofen-articulo-562129> [Consultado en: Diciembre 31 del 2016].
- El País (2015). Tecnoquímicas consolida plan de expansión en el Valle y Cauca. *Reporte de prensa*. HTML Edition. Disponible en: <http://www.elpais.com.co/elpais/economia/noticias/tecnoquimicas-consolida-plan-expansion-valle-y-cauca> [Consultado en: Diciembre 29 del 2016].
- El País (2016). Los diez puntos críticos donde más basura le cae al río Cauca. *Reporte de prensa*. HTML Edition. Disponible en: <http://www.elpais.com.co/elpais/cali/noticias/diez-puntos-criticos-donde-basura-le-cae-rio-cauca> [Consultado en: Junio 30 del 2016].
- El Tiempo (2014). Primer caso de Chikungunya en Colombia llegó de Republica Dominicana. *Reporte de prensa*. HTML Edition. Disponible en: <http://www.eltiempo.com/estilo-de-vida/salud/primer-caso-de-chikungunya-en-colombia/14280680> [Consultado en: Diciembre 30 del 2016].
- Empresas Municipales de Cali - EMCALI (2015). Comunicación personal con funcionarios de EMCALI. Información de vertimientos de la ciudad de Cali al río Cauca. Cali. Valle.

- Environmental Protection Agency of United States – EPA (s.f.). Eco Risk Characterization: Hazard Quotient Approach Technical. HTML Edition. Disponible en: <http://www.epa.gov/region8/eco-risk-characterization#hq> [Consultado en: Enero 10 del 2016].
- Environmental Protection Agency of United States – EPA (s.f.a.). Predictive Models and Tools for Assessing Chemicals under the Toxic Substances Control Act (TSCA). EPI Suite™. HTML Edition. Disponible en: <https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suite-estimation-program-interface> [Consultado en: Enero 10 del 2016].
- Escher, B. I., Baumgartner, R., Koller, M., Treyer, K., Lienert, J., McArdell, C. S. (2011). Environmental toxicology and risk assessment of pharmaceuticals from hospital wastewater. *Water Research*. 45: 75–92
- European Commission (2003). Technical Guidance Document on Risk Assessment in Support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for New Notified Substances. Commission Regulation (EC) No 1488/94 on Risk Assessment for Existing Substances and Directive 98/8EC of the European Parliament and of the Council Concerning the Placing of Biocidal Products on the Market. Part II: Environmental Risk Assessment. Office for Official Publications of the European Communities. Luxembourg.
- Fent, K., Weston, A. A., Caminada, D. (2006). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology*. 76: 122-159.
- Ferrari, B., Mons, R., Vollat, B., Fraysse, B., Paxéus, N., Giudice, R. L., Pollio, A., Garric, J. (2004). Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment? *Environmental Toxicology and Chemistry*. 23: 1344-1354.
- Ferrari, B., Paxéus, N., Giudice, R. L., Pollio, A., Garric, J. (2003). Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibric acid and diclofenac. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 55: 359-370.
- Flippin, J., Huggett, D., Foran, C. (2007). Changes in the timing of reproduction following chronic exposure to ibuprofen in Japanese medaka. *Oryzias latipes*. *Aquatic Toxicology* 81: 73–78.
- Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research – FDA-CDER (1996). Guidance for Industry.
- Freidig, A. P., Dekkers, S., Verwei, M., Zvinavashe, E., Bessems, J. G. M., Van de Sandt, J. J. M. (2007). Development of a QSAR for worst case estimates of acute toxicity of chemically reactive compounds. *Toxicology Letters*. 170: 214-222.
- Furhman, P. (2012). Micro Pollutants and their Role in the Implementation of Water Management. *8th EWA Brussels Conference. Representation of the State of Baden-Württemberg*. Brussels. Bélgica. European Water Association. PDF Edition. Disponible en: http://www.ewa-online.eu/8th-ewa-brussels-conference-proceedings.html?file=tl_files/media/content/documents_pdf/Publications/Proceedings/Brussels-Conference/2012_8th_Brussels_Conference/EWA_8th_Brussels_5-Fuhrmann.pdf. [Consultado en: Enero 04 del 2016].
- Garcia, M., Quintana, Maria del C., Silva, Maria del P. (2009). Introducción a la cromatografía líquida en alta resolución (pág 18-20). Madrid. España: Universidad Autónoma de Madrid.

- Gheorghe, S., Petre, J., Lucaciu, I., Stoica, C., Nita-Lazar, M. (2016). Risk screening of pharmaceutical compounds in Romanian aquatic environment. *Environmental Monitoring and Assessment*. 188: 379.
- Glassmeyer, S. T., Hinchey, E. K., Boehme, S. E., Daughton, C. G., Ruhoy I. S., Conerly O., *et al.* (2009). Disposal practices for unwanted residential medications in the USA. *Environ International*. 35: 566–572.
- Glassmeyer, S. T., Kolpin, D. W., Furlong, E. T., Spurgeon, D. S., Lewis, D. F. (2008). Environmental presence and persistence of pharmaceuticals: an overview. En D. S. Aga. *Fate of Pharmaceuticals in the Environment and in Water Treatment Systems*. (pág 3-52). CRC Press. Taylor and Francis.
- Gómez, M. J., Sirtori, C., Mezcua, M., Fernández-Alba, A. R., Agüera, A. (2008). Photodegradation study of three dipyrone metabolites in various water systems: Identification and toxicity of their photodegradation products. *Water Research*. 42: 2698-2706.
- González, R. M., Rial, R., Cancho, B., González, C., Simal, J. (2011). A review on the fate of pesticides during the processes within the food-production chain. *Critical Review in Food Science and Nutrition*. 51: 99–114.
- Grabicova, K., Grabic, R., Blaha, M., Kumar, V., Cervený, D., Fedorova, G., Randak, T. (2015). Presence of pharmaceuticals in benthic fauna living in a small stream affected by effluent from a municipal sewage treatment plant. *Water Research*. 72: 145-153.
- Gras, L., Maestre, S. E., Mora, J. (2005). Introducción a la experimentación en química analítica (pág 146-147). Publicaciones de la Universidad de Alicante.
- Gros, M., Petrovic, M., Ginebreda, A., Barceló, D. (2010). Removal of pharmaceuticals during wastewater treatment and environmental risk assessment using hazard indexes. *Environmental International*. 36: 15 – 26.
- Grover, D. P., Zhou, J. L., Frickers, P. E., Readman, J. W. (2011). Improved removal of estrogenic and pharmaceutical compounds in sewage effluent by full scale granular activated carbon: Impact on receiving river water. *Journal of Hazardous Materials*. 185: 1005–1011.
- Guo, J., Selby, K. y Boxall, A. B. (2016). Comparing the sensitivity of chlorophytes, cyanobacteria and diatoms to major-use antibiotics. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 35: 2587-2596.
- Halling-Sorensen, B., Nors-Nielsen, S., Lanzky, P. F., Ingerslev, F., Holten, H. C., Jorgensen, S. E. (1998). Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment. A review. *Chemosphere*. 36: 357-393.
- Han, S., Choi, K., Kim, J., Ji, K., Kim, S., Ahn, B., Yun, J., Choi, K., Khim, J. S., Zhang, X., Giesy, J. P. (2010). Endocrine disruption and consequences of chronic exposure to ibuprofen in Japanese medaka (*Oryzias latipes*) and freshwater cladocerans *Daphnia magna* and *Moina macrocopa*. *Aquatic Toxicology*. 98: 256-264.
- Harada, A., Komori, K., Nakada, N., Kitamura, K., Suzuki, Y. (2008). Biological effects of PPCP on aquatic lives and evaluation of river waters affected by different wastewater treatment levels. *Water Science and Technology*. 58: 1541-1546.
- Heckmann, L. H., Callaghan, A., Hooper, H. L., Connon, R., Hutchinson, T. H., Maund S. J., Sibly, R. M. (2007). Chronic toxicity of ibuprofen to *Daphnia magna*: Effects on life history traits and population dynamics. *Toxicology Letters*. 172: 137-147.
- Heidler, J. & Halden, R. U. (2008). Meta-analysis of mass balances examining chemical fate during wastewater treatment. *Environmental Science and Technology*. 42: 6324–6332.

- Henríquez-Villa, D. (2012). Presencia de contaminantes emergentes en aguas y su impacto en el ecosistema. Productos farmacéuticos en la cuenca del río Biobío. Región del Biobío. Chile. . (Tesis de maestría). Universidad de Chile.
- Henschel, K. P., Wenzel, A., Diedrich, M., Fliedner, A. (1997). Environmental hazard assessment of pharmaceutical. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 25: 220-225.
- Hernando, M. D., Heath, E., Petrovic, M., Barceló, D. (2006). Trace-level determination of pharmaceutical residues by LC-MS/MS in natural and treated waters. A pilot-survey study. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 385: 985-991.
- Hernando, M. D., Mezcuá, M., Fernández-Alba, A. R., Barceló, D. (2005). Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents. surface waters and sediments. *Talanta*. 69: 334–342.
- Hernando, M. D., Petrovic, M., Fernández-Alba, A. R., Barceló, A. R. (2004). Analysis by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry and acute toxicity evaluation for beta-blockers and lipid-regulating agents in wastewater samples. *Journal of Chromatography A*. 1046: 133-140.
- Hug, S., & Gaut, B. (2015). The phenotypic signature of adaption to thermal stress in *Escherichia coli*. *BMC Evolutionary Biology*. 15:177.
- IMS Health (2011). Estudio de datos de distribución de drogas. Dynamic DDD. Colombia.
- Instituto Nacional de Salud – INS (2015). Chikungunya a semana 1 acumulado 2014 – 2015. Disponible en:
<http://www.ins.gov.co/Noticias/Chikungunya/Resumen%20Chikungu%C3%B1a%20SEMANA%20%2001%202015.pdf> [Consultado en: Diciembre 30 del 2016].
- Instituto Nacional de Salud – INS (2016). Zika. semanas epidemiológicas 32 de 2015 a 30 de 2016. Disponible en:
<http://www.ins.gov.co/Noticias/ZIKA/Casos%20zika%20por%20municipio%20semana%2030%202016.pdf> [Consultado en Diciembre 30 del 2016].
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA (2016). Listado de medicamentos de venta libre – OTC actualizado a Junio de 2016. PDF Edition. Disponible en:
<https://www.invima.gov.co/images/pdf/salas-especializadas/LISTADO DE MEDICAMENTOS DE VENTA LIBRE OTC.pdf> [Consultado en: Octubre 18 del 2016].
- Isidori, M., Lavorgna, M., Nardelli, A., Parrella, A., Previtera, L., Rubino, M. (2005). Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products. *Science of the Total Environment*. 348: 93-101.
- Isidori, M., Nardelli, A., Pascarella, L., Rubino, M., Parrella, A. (2007). Toxic and genotoxic impact of fibrates and their photoproducts on non-target organisms. *Environmental International*. 33: 635-641.
- Jaramillo, M. F. (2014). Potencial de Reuso de Agua Residual Domestica como Estrategia para el Control de la Contaminación en el Valle Geografico del Río Cauca. (Tesis de maestría). Universidad del Valle. Colombia.
- Jobling, S., Coey, S., Whitmore, J. G., Kime, D. E., Van Look, K. J. W., McAllister, B. G., Beresford, N., Henshaw, A. C., Brighty, G., Tyler, C. R., Sumpter, J. P. (2002). Wild intersex roach (*Rutilus rutilus*) have reduced fertility. *Biology Reproduction*. 67: 515-524.

- Jones, D.S., Barnthouse, L. W., Suter, G. W., Efromson, R. A., Field, J. M., Beauchamp, J. J. (1999). Ecological risk assessment in a large river-reservoir: 3. Environmental Toxicology and Chemistry. 18: 599–609.
- Kahle, M., Buerge, I. J., Müller, M. D., Poiger, T. (2009). Hydrophilic anthropogenic markers for quantification of wastewater contamination in ground and surface water. Environmental Toxicology and Chemistry. 28: 2528-2536.
- Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R. M., Guwy, A. J. (2009). The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters. Water Research. 43: 363–380.
- Kidd, K. A., Paterson, M. J., Rennie, M. D., Podemski, C. L., Findlay, D. L., Blanchfield, P. J., Liber, K. (2014). Direct and indirect responses of a freshwater food web to a potent synthetic oestrogen, Philosophical Transactions. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 369.
- Kim, P., Park, Y., Ji, K., Seo, J., Lee, S., Choi, K., Kho, Y., Park, J., Choi, K. (2012). Effect of chronic exposure to acetaminophen and lincomycin on Japanese medaka (*Oryzias latipes*) and freshwater cladocerans *Daphnia magna* and *Moina macrocopa* and potential mechanisms of endocrine disruption. Chemosphere. 89: 10-18.
- Kumar, R., Lee, J., y Cho, J. (2012) Fate, occurrence, and toxicity of veterinary antibiotics in environment. Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry. 55-56: 701–709.
- Kummerer, K. (2004). Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks. 2a Ed. Springer. Berlin Heidelberg. New York.
- Lancini, G., Parenti, F. y Gallo, G. G. (1995). Resistance of Microorganisms to Antibiotics. En Lancini, Parenti y Gallo. *Antibiotics A Multidisciplinary Approach*. (pág. 85-106). Springer US.
- Lanzky, P. F. & Halling-Sorensen, B. (1997). The toxic effect of the antibiotic metronidazole on aquatic organisms. Chemosphere. 35: 2553-2561.
- Li, Z., Lu, G., Yang, X., Wang, C. (2012). Single and combined effects of selected pharmaceuticals at sublethal concentrations on multiple biomarkers in *Carassius auratus*. Ecotoxicology. 21: 353-361.
- Liguoro, M., Leva, V., Bona, M. D., Radaelli, G. (2012). Sublethal effects of Trimethoprim on four freshwater organisms. Ecotoxicology and Environmental Safety. 82: 114-121.
- Lin, A., Yu, T. y Lin, C. (2008). Pharmaceutical contamination in residential, industrial and agricultural waste streams: Risk to aqueous environments in Taiwan. Chemosphere. 74:131–141.
- Llanos, E. (2000). Tratamiento y uso de aguas residuales: Una estrategia para el futuro del saneamiento. Planta de Tratamiento de Aguas Residuales de Cañaveralejo PTAR-C Santiago de Cali. 43vo Congreso Nacional de ACODAL. PDF Edition. Disponible en: <http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/acodal43/planta.pdf> [Consultado en: Diciembre 17 del 2015].
- López, J., Dennis, R., y Moscoso, M. (2009). Estudio sobre la automedicación en una localidad de Bogotá. Revista de salud pública. 11: 432 – 442.
- Luo, Y., Guo, W., Ngo, H. H., Nghiem, L. D., Hai, F. I., Zhang, J., Liang, S., Wang, X. C. (2014). A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment. Science of the Total Environment. 473–474: 619–641.
- Luo, Y., Guo, W., Ngo, H.H., Nghiem, L. D., Hai, F. I., Zhang, J., Liang, S., Wang, X. C. (2014). A review of the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment. Science of the Total Environment. 473-474: 619-641.

- Madureira, T. V., Cruzeiro, C., Rocha, M. J., Rocha, E. (2011). The toxicity potential of pharmaceuticals found in the Douro River estuary (Portugal) – experimental assessment using a zebrafish embryo test. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 32: 212-217.
- Mendoza, A., Aceña, J., Pérez, S., López de Alda, M., Barceló, D., Gil, A., Valcárcel, Y. (2015). Pharmaceutical and iodinated contrast media in a hospital wastewater: A case study to analyse their presence and characterise their environmental risk and hazard. *Environmental Research*. 140: 225–241.
- Migliore, L., Brambilla, G., Grassitellis, A., Dojmi di Delupis, G. (1993). Toxicity and bioaccumulation of sulphadimethoxine in *Artemia* (Crustacea. Anostraca). *International Journal of Salt Lake Research*. 2: 141-152.
- Minguez, L., Pedelucq, J., Farcy, E., Ballandonne, C., Budzinski, H., Halm-Lemeille, M. (2016). Toxicities of 48 pharmaceuticals and their freshwater and marine environmental assessment in northwestern France. *Environmental Science and Pollution Research*. 23: 4992-5001.
- Ministerio del Ambiente y Desarrollo Sostenible (2015). Resolución 0631 del 2015. PDF Edition. Disponible en: http://www.fenavi.org/images/stories/estadisticas/article/3167/Resolucion_0631_17_marzo_2015.pdf [Consultado en: Diciembre 28 del 2015].
- Montagner, C. & Jardim, W. (2011). Spatial and Seasonal Variations of Pharmaceuticals and Endocrine Disruptors in the Atibaia River. São Paulo State (Brazil). *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 22: 1452-1462.
- National Center of Biotechnology Information – NCBI (s.f.). PubChem database. HTML Edition. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> [Consultado en: Junio 25 del 2016].
- Observatorio Nacional de Salud – ONS (2013). Boletín No 1. Enfermedad cardiovascular. Principal causa de muerte en Colombia. HTML Edition. Instituto Nacional de Salud. Disponible en: http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/ons/boletin%201/boletin_web_ONS/boletin1.html [Consultado en: Diciembre 31 del 2016].
- Observatorio Nacional de Salud – ONS (2015). Informe técnico. Carga de enfermedad por enfermedades crónicas no transmisibles y discapacidad en Colombia. 5ta Ed. Instituto Nacional de Salud. PDF Edition. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/ons/SiteAssets/Paginas/publicaciones/5to%20Informe%20ONS%20v-f1.pdf> [Consultado en: Diciembre 31 del 2016].
- Oliveira, R., McDonough, S., Ladewig, J. C., Soares, A. M., Nogueira, A. J., Domingues, I. (2013). Effects of oxytetracycline and amoxicillin on development and biomarkers activities of zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 36: 903-912.
- Organización Mundial de la Salud – OMS (2016). Resistencia a los antimicrobianos. *Nota descriptiva*. HTML Edition. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/> [Consultado en: Diciembre 30 del 2016].
- Organization for Economic Cooperation and Development - OECD (s.f.). Guidelines for the Testing of Chemicals. PDF Edition. (ISSN 1607-310X). Disponible en: http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals_chem_guide_pkg-en [Consultado en: Enero 10 del 2016].

- Park, S. & Choi, K. (2008). Hazard assessment of commonly used agricultural antibiotics on aquatic ecosystems. *Ecotoxicology*. 17: 526-538.
- Pavan, M. & Worth, A. P. (2006). Review of QSAR Models for Ready Biodegradation. European Commission. Directorate – General Joint Research Centre Scientific and Technical Reports. Institute for Health and Consumer Protection. PDF Edition. Disponible en: https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/laboratories-research/predictive_toxicology/doc/QSAR_Review_Biodegradation.pdf [Consultado en: Junio 29 del 2016].
- Pérez, S. & Barceló, D. (2007). Fate and occurrence of X-ray contrast media in the environment. *Analytical Bioanalytical Chemistry*. 387: 1235-1246.
- Randhir, P. Deo (2014). Pharmaceuticals in the Surface Water of the USA: A review. *Current Environmental Health Reports*. 1:113–122.
- Rocco, L., Frenzilli, G., Zito, G., Archimandritis, A., Peluso, C., Stingo, V. (2012). Genotoxic effects in fish induced by pharmacology agents present in the sewage of some Italian water-treatment plants. *Environmental Toxicology*. 27: 18-25.
- Rosal, R., Rodea-Palomares, I., Boltes, K., Fernández-Piñas, F., Leganés, F., Gonzalo, S., Petre, A. (2010). Ecotoxicity assessment of lipid regulators in water and biologically treated wastewater using three aquatic organisms. *Environmental Science and Pollution Research*. 17: 135-144.
- Sacchetti, M. (2014). Thermodynamics of water-solid interactions in crystalline and amorphous pharmaceutical materials. *Journal of pharmaceutical sciences*. 103: 2772-2783.
- Sahu, N. K., Bari, S. B. y Kohli, D. V. (2012). QSAR studies of some substituted 1,3-diaryl propenone derivatives as *Plasmodium falciparum* growth inhibitors. *Lett. Drug Des. Discov*; 9:1–10.
- Salinas, J. M. (2011). Retos a futuro en el sector de acueducto y alcantarillado en Colombia. Comisión Económica para América Latina y el Caribe – CEPAL.
- Santos, L., Araújo, A., Fachini, A., Pena, A., Deleru-Matos, C., Montenegro, M. (2010). Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Journal of Hazardous Materials*. 175: 45–95.
- Schwaiger, J., Ferling, H., Mallow, U., Wintermayr, H., Negele, R. D. (2004). Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. *Aquatic Toxicology*. 68: 141-150.
- Schwarzenbach, R., Escher, B. I., Fenner, K., Hofstetter, T. B., Johnson, A. C., von Gunten, U., Wehrli, B. (2007). The challenge of micropollutants in aquatic systems. *Science*. 313: 1072-1077.
- Siebel, A. M., Piato, A. L., Schaefer, I. C., Nery, L. R., Bogo, M. R., Bonan, C. D.. (2013). Antiepileptic drugs prevent changes in adenosine deamination during acute seizure episodes in adult zebrafish. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 104: 20-26.
- Silva, B., Jelic, A., López, J., Mozeto, A., Petrovic, M., Barceló, D. (2011). Occurrence and distribution of pharmaceuticals in surface water, suspended solids and sediments of the Ebro river basin. Spain. *Chemosphere*. 85: 1331-1339.
- Steger-Hartmann, T., Lange, R., Schweinfurth, H., Tschampel, M., Rehmann, I. (2002). Investigations into the environmental fate and effects of iopromide (ultravist), a widely used iodinated X-ray contrast medium. *Water Research*. 36: 266-274.

- Stockholm County Council (2014). Environmentally classified pharmaceuticals. PDF Edition. Disponible en: http://www.janusinfo.se/Global/Miljo_och_lakemedel/Miljobroschyr_2014_engelsk_webb.pdf [Consultado en: Junio 29 del 2016].
- Straub, J. O. & Stewart, K. M. (2007). Deterministic and probabilistic acute-based environmental risk assessment for naproxen for western Europe. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 26: 795-806.
- Superintendencia de Servicios Públicos Domiciliarios (2013). Informe técnico sobre sistemas de tratamiento de aguas residuales en Colombia. Departamento Nacional de Planeación.
- Thomas, K. V. & Hilton, M. J. (2004). The occurrence of selected human pharmaceutical compounds in UK estuaries. *Marine Pollution Bulletin*. 49: 436-444.
- Varcárcel, Y., González, A. S., Rodríguez-Gil, J. L., Gil, A., Catalá, M. (2011). Detection of pharmaceutically active compounds in the rivers and tap water of the Madrid region (Spain) and potential ecotoxicological risk. *Chemosphere*. 84:1336-1348.
- Verma, J., Khedkar, V. M. y Coutinho, E. C. (2010). 3D-QSAR in drug design – a review. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 10: 95-115.
- Wang, C., Shi, H., Adams, C.D., Gamagedara, S., Stayton, I., Timmons, T., Ma, Y. (2010) Investigation of pharmaceuticals in Missouri natural and drinking water using high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Water Research*. 45: 1818-1828.
- Watanabe, H., Tamura, I., Abe, R., Takanobu, H., Nakamura, A., Suzuki, T., Hirose, A., Nishimura, T., Tatarazako, N. (2016). Chronic toxicity of an environmentally relevant mixture of pharmaceuticals of three aquatic organisms (alga, daphnid and fish). *Environmental Toxicology*. 35: 996-1006.
- Wilson, M. J. & Maliszewska-Kordybach, B. (2000). *Soil Quality. Sustainable Agriculture and Environmental Security in Central and Eastern Europe*. Kluwer Academic Publishers. Pulawy. Poland.
- Wollenberger, L., Halling-Sorensen, B. y Kusk, K. O. (2000). Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to *Daphnia magna*. *Chemosphere*. 40: 723-730.
- Yamashita, N., Yasojima, M., Nakada, N., Tanaka, H. (2006). Effects of antibacterial agents, levofloxacin and clarithromycin on aquatic organisms. *Water Science and Technology*. 53: 65-72.
- Zhang, W., Zhang, M., Lin, K., Sun, W., Xiong, B., Guo, M., Cui, X., Fu, R. (2012). Eco-toxicological effect of Carbamazepine on *Scenedesmus obliquus* and *Chlorella pyrenoidosa*. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 33: 344-352.
- Zhao, J., Ying, G., Liu, Y., Chen, F., Yang, J., Wang, L., Yang, X., Stauber, J., Warnei, M. (2010). Occurrence And A Screening-Level Risk Assessment Of Human Pharmaceuticals In The Pearl River System. South China. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 29:1377–1384.

11. ANEXOS

El **Anexo 1** presenta las distintas concentraciones de presencia de los CFs encontrados para las cinco jornadas y los cinco sitios de muestreo. El **Anexo 2** presenta los distintos cocientes de peligrosidad HQ calculados a partir de la información de presencia, para las cinco jornadas y los cinco sitios de muestreo.

Anexo 1. Concentración de compuestos farmacéuticos por estación y jornada de muestreo

COMPUESTOS (µg/L)	SCREENING - 16/09/2015					MUESTREO 1 - 21/10/2015					MUESTREO 2 - 25/11/2015					MUESTREO 3 - 02/03/2016					MUESTREO 4- 11/05/2016				
	AGUA SUPERFICIAL			AGUA SUPERFICIAL TRIBUTARIOS	AGUA RESIDUAL	AGUA SUPERFICIAL			AGUA SUPERFICIAL TRIBUTARIOS	AGUA RESIDUAL	AGUA SUPERFICIAL			AGUA SUPERFICIAL TRIBUTARIOS	AGUA RESIDUAL	AGUA SUPERFICIAL			AGUA SUPERFICIAL TRIBUTARIOS	AGUA RESIDUAL	AGUA SUPERFICIAL			AGUA SUPERFICIAL TRIBUTARIOS	AGUA RESIDUAL
	P.HORMIGUERO	PM-BOCATOMA	P.PASO DE COMERCIO	CANAL SUR	PTAR-C	P.HORMIGUERO	PM-BOCATOMA	P.PASO DE COMERCIO	CANAL SUR	PTAR-C	P.HORMIGUERO	PM-BOCATOMA	P.PASO DE COMERCIO	CANAL SUR	PTAR-C	P.HORMIGUERO	PM-BOCATOMA	P.PASO DE COMERCIO	CANAL SUR	PTAR-C	P.HORMIGUERO	PM-BOCATOMA	P.PASO DE COMERCIO	CANAL SUR	PTAR-C
10,11-Dihidro-10,11-dihidroxycarbamazepina	0.018	0.021	0.11	0.47	0.91	0.02	0.035	0.12	0.56	0.84	<LD	0.019	0.044	0.19	0.43	0.025	0.03	0.094	0.1	1.1	<LD	<LD	0.017	0.13	0.81
Carbamazepina	<LD	<LD	0.017	0.081	0.14	<LD	<LD	0.012	0.05	0.1	<LD	<LD	0.013	<LD	0.06	<LD	<LD	0.022	0.061	0.18	<LD	<LD	<LD	<LD	0.18
Gabapentin	<LD	<LD	0.048	0.31	0.4	<LD	<LD	0.041	0.21	0.3	<LD	<LD	0.022	0.094	0.16	<LD	0.014	0.038	0.15	0.4	<LD	<LD	<LD	<LD	0.43
Gemfibrozil	0.051	0.026	0.25	1.5	4	0.023	0.11	0.46	2.1	5.8	0.011	0.037	0.14	0.83	6.5	0.014	0.041	0.27	0.51	4.1	<LD	<LD	0.05	0.13	3.7
Ácido Fenofíbrico	<LD	<LD	0.014	<LD	0.19	<LD	<LD	<LD	<LD	0.1	<LD	<LD	<LD	<LD	0.082	<LD	<LD	<LD	<LD	0.15	<LD	<LD	<LD	<LD	0.1
Diclofenaco	<LD	<LD	0.027	0.092	0.24	<LD	<LD	0.027	0.13	0.2	<LD	<LD	0.085	<LD	0.11	<LD	<LD	0.02	<LD	0.23	<LD	<LD	<LD	<LD	0.14
Ibuprofeno	0.012	0.023	0.36	1.5	3.1	0.019	0.041	0.35	1.6	2.8	0.01	0.037	0.14	0.56	1.4	0.013	0.03	0.26	0.58	3.5	<LD	<LD	0.037	0.23	2.8
Ketoprofeno	<LD	<LD	<LD	<LD	0.075	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0.11	<LD	<LD	<LD	<LD	0.062
Naproxeno	0.034	0.034	0.63	1.9	4.9	0.04	0.073	0.57	2.2	4.5	0.03	0.057	0.21	0.72	2.8	0.035	0.1	0.56	0.84	7.4	0.014	0.027	0.086	0.39	9.6
Paracetamol	0.028	0.013	1.7	11	0.52	0.11	0.36	2.4	14	25	0.067	0.41	2.1	3.5	27	0.02	<LD	<LD	2.1	1.7	0.019	0.12	0.48	3.5	<LD
Amoxicilina	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0.16	<LD	<LD	<LD	0.033	<LD
Claritromicina	<LD	<LD	0.024	0.065	0.43	<LD	<LD	<LD	0.055	0.063	<LD	<LD	<LD	<LD	0.093	<LD	<LD	0.013	<LD	0.15	<LD	<LD	<LD	<LD	0.58
Dehidrato-Eritromicina A	<LD	<LD	0.012	<LD	0.099	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0.083	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD
Dicloxacilina	0.023	0.024	0.15	<LD	0.19	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD
Metronidazol	<LD	<LD	0.036	0.05	0.51	<LD	<LD	0.047	0.23	0.4	<LD	<LD	0.024	0.072	0.62	<LD	<LD	0.028	0.053	0.81	<LD	<LD	0.01	0.067	1.4
Sulfametoxazol	0.012	0.015	0.068	0.44	0.58	<LD	0.021	0.062	0.43	0.43	<LD	<LD	0.034	0.14	0.56	0.017	0.024	0.069	0.18	0.55	<LD	<LD	<LD	0.042	0.47
Trimetoprima	0.006	0.006	0.028	0.1	0.22	<LD	<LD	0.019	0.1	0.15	<LD	<LD	0.006	0.035	0.2	<LD	<LD	0.025	<LD	0.24	<LD	<LD	<LD	0.012	0.2
Tilosina	<LD	<LD	<LD	<LD	0.089	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD

Anexo 2. Cocientes de peligrosidad

GRUPO	COMPUESTOS	SCREENING - 16/09/2015					MUESTREO 1 - 21/10/2015					MUESTREO 2 - 25/11/2015					MUESTREO 3 - 02/03/2016					MUESTREO 4 - 11/05/2016				
		AGUA SUPERFICIAL			A.S.T.*	A.R.*	AGUA SUPERFICIAL			A.S.T.*	A.R.*	AGUA SUPERFICIAL			A.S.T.*	A.R.*	AGUA SUPERFICIAL			A.S.T.*	A.R.*	AGUA SUPERFICIAL			A.S.T.*	A.R.*
		P.HORMIGUERO	PM-BOCATOMA	P.PASO DE COMERCIO	CANAL SUR	PTAR-C	P.HORMIGUERO	PM-BOCATOMA	P.PASO DE COMERCIO	CANAL SUR	PTAR-C	P.HORMIGUERO	PM-BOCATOMA	P.PASO DE COMERCIO	CANAL SUR	PTAR-C	P.HORMIGUERO	PM-BOCATOMA	P.PASO DE COMERCIO	CANAL SUR	PTAR-C	P.HORMIGUERO	PM-BOCATOMA	P.PASO DE COMERCIO	CANAL SUR	PTAR-C
I	10,11-Dihidro-10,11-dihidroxycarbamazepina	0.086	0.10	0.52	2.24	4.33	0.095	0.17	0.57	2.67	4.00	0.048	0.090	0.21	0.90	2.05	0.12	0.14	0.45	0.48	5.24	0.048	0.048	0.081	0.62	3.86
I	Carbamazepina	0.004	0.004	0.007	0.032	0.056	0.004	0.004	0.004	0.020	0.040	0.004	0.004	0.005	0.004	0.024	0.004	0.004	0.0088	0.024	0.072	0.004	0.004	0.004	0.004	0.072
I	Gabapentina	1E-05	1E-05	5E-05	0.0003	0.0004	1E-05	1E-05	4E-05	2E-04	0.0003	1E-05	1E-05	2.2E-05	0.00009	0.0002	1E-05	1E-05	3.8E-05	0.00015	0.0004	1E-05	1E-05	1E-05	1E-05	4E-04
I	Gemfibrozil	1.34	0.68	6.58	39.47	105.2	0.61	2.89	12.1	55.26	152.6	0.29	0.97	3.68	21.84	171.0	0.37	1.08	7.11	13.42	107.8	0.26	0.26	1.32	3.42	97.36
I	A. Fenofibrico	0.001	0.001	0.002	0.001	0.027	0.001	0.001	0.001	0.001	0.014	0.001	0.001	0.001	0.001	0.012	0.001	0.001	0.001	0.001	0.021	0.001	0.001	0.001	0.001	0.014
I	Diclofenaco	0.10	0.10	0.27	0.92	2.40	0.10	0.10	0.27	1.30	2.00	0.10	0.10	0.85	0.10	1.10	0.10	0.10	0.20	0.10	2.30	0.10	0.10	0.10	0.10	1.40
I	Ibuprofeno	1.20	2.30	36.0	150.0	310.0	1.90	4.10	35.0	160.0	280.0	1.00	3.70	14.00	56.00	140.0	1.3	3.00	26.00	58.00	350.0	1.00	1.00	3.70	23.00	280.0
I	Ketoprofeno	0.001	0.001	0.001	0.001	0.008	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.012	0.001	0.001	0.001	0.001	0.006
I	Naproxeno	0.103	0.103	1.91	5.76	14.84	0.12	0.22	1.73	6.67	13.64	0.09	0.17	0.64	2.18	8.48	0.11	0.30	1.70	2.55	22.42	0.042	0.08	0.26	1.18	29.09
I	Paracetamol	0.0002	0.0001	0.015	0.096	0.0045	1E-03	3E-03	0.021	0.12	0.22	6E-04	0.004	0.0183	0.03059	0.24	2E-04	9E-05	9E-05	0.0183	0.015	0.0002	0.001	0.004	0.030	9E-05
IV	Amoxicilina	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.72	0.09	0.09	0.09	0.15	0.09
IV	Clarithromicina	0.04	0.04	0.098	0.27	1.76	0.04	0.04	0.04	0.22	0.26	0.04	0.04	0.04	0.04	0.38	0.04	0.04	0.05306	0.04	0.61	0.04	0.04	0.04	0.04	2.37
IV	Dehidrato-Eritromicina A	0.001	0.001	0.002	0.001	0.016	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.013	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
IV	Dicloxacilina	0.0075	0.0078	0.049	0.006	0.062	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006
IV	Metronidazol	4E-05	4E-05	1E-04	0.0002	0.002	4E-05	4E-05	2E-04	9E-04	0.001	4E-05	4E-05	9.6E-05	0.0003	0.0025	4E-05	4E-05	0.00011	0.00021	0.0032	4E-05	4E-05	4E-05	0.0003	0.005
IV	Sulfametoxazol	0.001	0.0017	0.008	0.049	0.064	0.001	0.002	0.007	0.048	0.048	0.001	0.001	0.00378	0.016	0.062	0.002	0.003	0.00767	0.020	0.0611	0.001	0.001	0.001	0.0047	0.052
IV	Trimetoprima	2E-05	2E-05	9E-05	0.0003	0.0007	2E-05	2E-05	6E-05	0.0003	0.0005	2E-05	2E-05	1.9E-05	0.00011	0.0006	2E-05	2E-05	8E-05	2E-05	0.0008	2E-05	2E-05	2E-05	4E-05	6E-04
IV	Tilosina	0.002	0.002	0.002	0.002	0.0178	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002

A.S.T.= Agua superficial tributarios; A.R.= Agua residual