

REVISTA AIDIS

de Ingeniería y Ciencias Ambientales:
Investigación, desarrollo y práctica.

PRESENCIA DE ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN CUERPOS DE AGUA SUPERFICIAL DE TAPACHULA, CHIAPAS, MÉXICO

PRESENCE OF ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN SURFACE WATERS OF TAPACHULA CHIAPAS, MEXICO

Recibido el 2 de septiembre de 2013; Aceptado el 28 de mayo de 2014

Abstract

This study investigated the presence of three non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs: naproxen [NPX], ketoprofen [KFN] and ibuprofen [IBF]), in surface water bodies receiving mostly untreated sewage from the city of Tapachula (South Mexico). Samples were taken during three sampling campaigns from two rivers (Coatán and Texcuyuapan), one urban stream (Coatancito), and one coastal lagoon (Barra San Simón), and the samples were analyzed by gas chromatography-mass spectrometry. Results showed high concentrations of NPX (17.83-142.50 $\mu\text{g L}^{-1}$), KFN (5.30-67.87 $\mu\text{g L}^{-1}$) and IBF (3.97-31.30 $\mu\text{g L}^{-1}$), present in most samples. Correlation analysis between target compounds and physicochemical parameters supported the view that sewage discharge is the main source of these pollutants. Furthermore, estimated hazard indexes suggested a potential threat to aquatic organisms (algae, daphnids and fish) due to high concentrations of NPX and IBF in surface water.

Key Words: Developing community, Emerging contaminants, Hazard index, Developing countries.

*Samuel Cruz-Esteban¹
Leopoldo Cruz-López¹
Edi A. Malo¹
Javier Valle-Mora¹
Dulce M. Infante-Matha¹
Antonio Santiesteban-Hernandez¹
Rubén Gutiérrez Hernández²
Ricardo Bello-Mendoza^{1,3}

¹ El Colegio de la Frontera Sur, Chiapas, México.

² Departamento de Ingeniería Química y Bioquímica, Instituto Tecnológico de Tapachula.

³ Department of Civil and Natural Resources Engineering, University of Canterbury, Christchurch, New Zealand.

*Autor correspondiente: El Colegio de la Frontera Sur Unidad Tapachula, Carretera Antigua Aeropuerto km 2.5, CP 30700 Tapachula, Chiapas. AP 36. Email: scruz@ecosur.edu.mx

Resumen

En este estudio se investigó la presencia de tres anti-inflamatorios no esteroideos (AINES: naproxeno [NPX], ketoprofeno [KFN] y el ibuprofeno [IBF], en cuerpos de agua superficial receptores de aguas residuales no tratadas de la ciudad de Tapachula (sur de México). Las muestras fueron tomadas durante tres campañas de muestreo en dos ríos (Coatán y Texcuyupan), una corriente urbana (Coatancito) y en una laguna costera (Barra San Simón). Las muestras se analizaron por cromatografía de gases-espectrometría de masas. Los resultados mostraron altas concentraciones de NPX (17.83 a 142.50 $\mu\text{g L}^{-1}$), KFN (5.30 a 67.87 $\mu\text{g L}^{-1}$) y IBF (3.97 a 31.30 $\mu\text{g L}^{-1}$), presente en la mayoría de las muestras. El análisis de correlación entre los compuestos de interés y los parámetros fisicoquímicos muestran que las descargas de aguas residuales son las principales fuentes de estos contaminantes. Por otra parte, los índices de riesgo estimados sugieren una posible amenaza para los organismos acuáticos (algas, microcrustáceos y peces) debido a las altas concentraciones del NPX e IBF en aguas superficiales.

Palabras clave: Desarrollo de la comunidad, contaminantes emergentes, índice de riesgo, países en vías de desarrollo.

Introducción

Cuando una persona o animal es sometido a un tratamiento médico, solo una parte del ingrediente activo del fármaco suministrado es metabolizado por su organismo (Ternes, 1998). La molécula del compuesto, ya sea en su forma original o metabolizada es eliminada por vías urinarias o por heces fecales. Estos desechos llegan a pequeños arroyos a través de drenajes o se integran directamente a los ríos, como lo hacen otros efluentes entre ellos los hospitalarios. Los ríos desembocan en lagunas costeras y en algunos casos directamente a los océanos (Verlicchi *et al.*, 2010).

En los países en vías de desarrollo es común el alto consumo de fármacos principalmente de los que se pueden obtener sin prescripción médica (automedicación) y la infraestructura para el tratamiento adecuado de las aguas residuales es insuficiente (Siemens *et al.*, 2007). Dentro de los fármacos que mayor uso presentan en nuestro país, se encuentran los anti-inflamatorios no esteroideos (Siemens *et al.*, 2007) (AINES: Ibuprofeno [IBF], Naproxeno [NPX], Ketoprofeno [KFN] y Diclofenaco entre otros), por lo que varios estudios han demostrado la presencia de estos compuestos en aguas residuales y ríos entre otros, debido a que no se cuenta con un método de eliminación eficiente de estos residuos y se desconocen los efectos adversos que pueden estar ocasionando al ambiente, principalmente al acuático (Samaras *et al.*, 2010).

En México son aún muy escasos los estudios realizados sobre la presencia y efectos de los fármacos en el ambiente. De manera similar, a la fecha no se ha evaluado la presencia de residuos de fármacos en aguas superficiales de la Costa de Chiapas (México) pese a que los ríos de esta zona reciben descargas de aguas residuales sin tratar y a que estos afluentes descargan en ecosistemas acuáticos frágiles y de alta importancia ecológica como son las lagunas costeras. El objetivo de este trabajo fue medir las concentraciones de NPX, IBF y KFN en aguas de los

principales ríos de la ciudad de Tapachula, el mayor asentamiento urbano en la Costa de Chiapas así como estimar el potencial de riesgo ecológico de estos fármacos a través de índices de riesgo.

Materiales y métodos

Reactivos y materiales

El IBF, NPX, y KFN, todo grado estándar, fueron suministrados por Sigma-Aldrich (E.E.U.U.). Se prepararon soluciones individuales de cada estándar en diclorometano a una concentración de 1000 mg L^{-1} y se mantuvieron a una temperatura de -18°C . Los disolventes utilizados, metanol (Sigma-Aldrich, E.E.U.U.), acetona (Honeywell, E.E.U.U.), hexano (EMD, E.E.U.U.) y diclorometano (J.T. Baker, E.E.U.U.), todos fueron grado HPLC. Para la extracción en fase sólida (EFS), se usaron cartuchos Oasis HLB 6cc (200 mg) (Waters, Irlanda). Se utilizó ácido sulfúrico grado residuo para la acidificación de las muestras (Faga Lab, México).

Área de estudio, muestreo y caracterización de las muestras

Se colectaron muestras de agua del cauce de dos de los principales ríos (Coatán y Texcuyuapan) que fluyen a través de la ciudad de Tapachula, Chiapas, México; así como de un arroyo (Coatancito) que se forma principalmente por descargas urbanas (Fig. 1). El río Coatán, el más caudaloso del área, desemboca en el Océano Pacífico y alimenta la laguna barra San Simón, que es parte de la reserva de la biosfera “La encrucijada”, ubicada en el municipio de Mazatán, Chiapas, en donde también se colectaron muestras.

Se realizaron tres campañas de muestreo en los meses de agosto a noviembre del 2012, periodo correspondiente a la temporada de lluvias para esta región. En cada sitio se colectaron muestras en dos frascos de vidrio color ámbar, una de 1 L para la extracción de los compuestos de interés y la otra de 500 mL para la medición de los parámetros de calidad del agua. En el punto H fue una muestra compuesta, se tomaron submuestras de los puntos H_1 , H_2 y H_3 , se mezclaron para obtener la muestra. Los frascos se transportaron en una hielera a 4°C hasta el laboratorio donde se determinó el contenido de sólidos suspendidos totales (SST) y la demanda química de oxígeno (DQO), de acuerdo a métodos estandarizados (APHA, 1998).

Además, se midió el contenido de carbono orgánico total (COT) por medio de un analizador automático ($\text{TOC-V}_{\text{CSH}}$, SHIMADZU E.E.U.U.), las muestras fueron prefiltradas a través de papel filtro de $8 \mu\text{m}$ para protección del equipo. De igual forma, se midieron *in situ* otros parámetros de calidad del agua: potencial de hidrógeno (pH), temperatura (T), conductividad (Cond), turbidez (Turb) y oxígeno disuelto (OD), empleando para ello un equipo portátil (Water checker U-10 Horiba, Japón).

Extracción en fase sólida (EFS) y análisis por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM)

Para la extracción de los compuestos de interés se utilizó el método de Camacho-Muñoz *et al.*, (2009). El análisis de los extractos se llevó a cabo en un cromatógrafo de gases (CP-3800) acoplado a un espectrómetro de masas (Saturn 2200) (Varian, E.E.U.U.) utilizando una columna capilar de vidrio fundido de 30 m de largo y 0.25 mm de diámetro (VF-5MS, Varian, E.E.U.U.). Las muestras se inyectaron en modo splitless. Como gas portador se usó helio de alta pureza con un flujo constante de 1 mL min⁻¹. Las rampas de temperatura fueron: 50°C durante 2 min, incremento a razón de 15°C min⁻¹ hasta 280°C y tiempo de espera de 10 min. El espectrómetro de masas operó por impacto electrónico (EI) a 70 eV. La transferencia de masas se llevó a cabo a una temperatura constante de 280°C, en tanto que la fuente de ionización se mantuvo a 180°C.

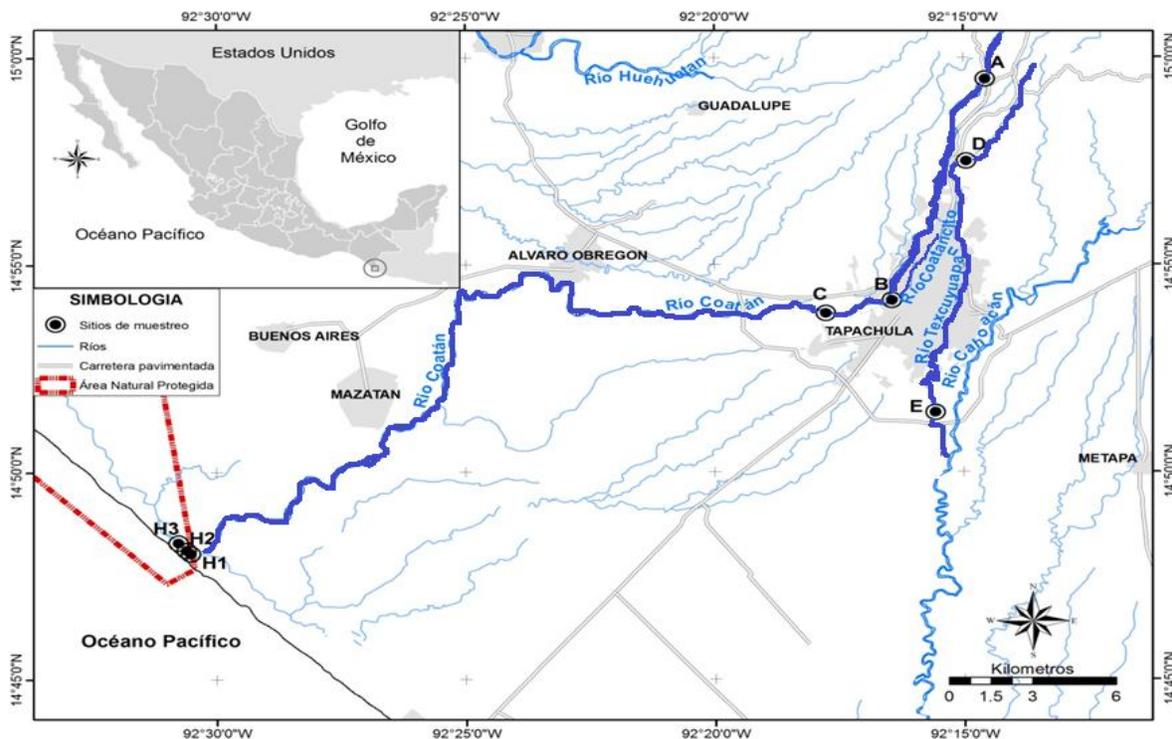


Figura 1: Área de estudio y ubicación de las estaciones de muestreo

La exploración de los espectros de masas se realizó en un rango de m/z 50-400, en modo de ionización simple (SIM). Los compuestos fueron identificados mediante comparación del tiempo de retención y del espectro de masas de cada analito. Todo esto se realizó siguiendo lo establecido por la guía EURACHEM, además se corrieron muestras testigos ó blancos, todos los análisis se realizaron por triplicado. El límite de detección de cada compuesto se determinó

inyectando soluciones con concentraciones que disminuyeron gradualmente hasta encontrar la concentración más baja detectada por el equipo, de la cual se inyectó diez repeticiones y se reporta el promedio. De la misma manera, el límite de cuantificación corresponde a la concentración más baja cuya área de respuesta pudo ser integrada por el equipo.

Evaluación del riesgo ambiental

El riesgo ambiental potencial de cada compuesto se evaluó por medio del cociente de riesgo (RQ, por sus siglas en Inglés) calculado a partir de la concentración encontrada en el ambiente (MEC, por sus siglas en Inglés) dividida por la concentración prevista que aún no causa ningún efecto (PNEC, por sus siglas en Inglés) a un organismo específico. Los valores de MEC que se utilizaron fueron los promedios de las concentraciones encontradas con más frecuencia y con menor variación. Las PNEC fueron obtenidas a partir de una revisión bibliográfica (Lindberg *et al.*, 2007). Se utilizaron concentraciones en las que se reportan los primeros efectos medibles al 50% de la población que ha sido expuesta (Concentración Efectiva [CE₅₀]). Se consideraron organismos representativos del ambiente acuático y de diferentes niveles tróficos: algas, crustáceos y peces. Las concentraciones CE₅₀ se dividieron entre 1,000 para obtener un estimado de las concentraciones tóxicas 1,000 veces menores a las reportadas, tal como lo han recomendado varios investigadores (ECB, 2003, Tauxe-Wuersch *et al.*, 2005; Gros *et al.*, 2010). Los valores de RQ mayores a uno implican un riesgo ecotoxicológico significativo para los organismos acuáticos (Lindberg *et al.*, 2007).

Resultados y discusiones

En la Tabla 1 se muestran los parámetros fisicoquímicos con datos de pH y temperaturas similares en todos los puntos, lo que no sucedió con la turbiedad, la cual varió de un punto a otro debido a las erosiones provocadas por las intensas lluvias que antecedieron a los días de muestreo.

Tabla 1: Valores promedio \pm desviación estándar de los parámetros fisicoquímicos medidos en las muestras de agua

Parámetro	Punto de muestreo					
	A	B	C	D	E	H
pH	7.58 \pm 0.20	7.53 \pm 0.07	7.85 \pm 0.04	7.34 \pm 0.21	7.44 \pm 0.01	7.84 \pm 0.25
Turbiedad	590.67 \pm 516	34 \pm 7	103 \pm 79.23	14.33 \pm 5.03	30.67 \pm 17.21	63.33 \pm 1.53
T (°C)	22.7 \pm 0.1	26.5 \pm 0.43	22.77 \pm 0.51	24.93 \pm 0.12	26.7 \pm 0.53	26.93 \pm 0.30
Cond (mS cm ⁻¹)	0.15 \pm 0.00	0.44 \pm 0.01	0.15 \pm 0.01	0.09 \pm 0.11	0.16 \pm 0.01	0.22 \pm 0.02
OD (mg L ⁻¹)	8.05 \pm 0.13	3.71 \pm 0.38	8.55 \pm 0.2	7.99 \pm 0.06	6.89 \pm 0.33	7.07 \pm 0.39
SST (mg L ⁻¹)	1.60 \pm 0.80	0.02 \pm 0.01	0.08 \pm 0.02	0.02 \pm 0.01	0.02 \pm 0.01	0.04 \pm 0.0
DQO (mg L ⁻¹)	42.08 \pm 39.62	48.08 \pm 9.15	22.96 \pm 1.70	23.37 \pm 14.51	25.07 \pm 9.98	14.55 \pm 7.12
COT (mg L ⁻¹)	2.44 \pm 1.40	10.56 \pm 0.83	8.38 \pm 7.25	10.52 \pm 14.46	4.93 \pm 1.92	4.47 \pm 2.59

El punto B, que corresponde al arroyo Coatancito, es el sitio que presenta los mayores niveles en todos los parámetros fisicoquímicos pero la menor concentración de OD, probablemente debido a las descargas urbanas que recibe en su trayecto a través de la ciudad, este comportamiento es similar en el río Texcuyuapan (punto D y E), solo que en tiempos de lluvias es favorecido por los arrastres pluviales, es la razón por la que no se presenta variaciones entre el punto D (aguas arriba) con el punto E (aguas abajo). La diferencia entre la DQO y el COT se le puede inferir al prefiltrado que se le realizaban a las muestras para protección del equipo.

En la Tabla 2 se muestran los parámetros de validación del método GC-MS, para identificar y cuantificar los analitos de interés, todos similares a los reportados por Tauxe-Wuersch *et al.* (2005) y Comeau *et al.* (2008). En un cromatograma típico (Fig. 2) se observa que los compuestos se separaron con buena resolución y no co-eluyeron, la identificación de los analitos de interés se realizó por comparación del tiempo de retención y los iones de confirmación.

Tabla 2: Parámetros de validación del método GC-MS

Compuesto	Tiempo de retención (min)	Ión de cuantificación (m/z)	Ión de confirmación (m/z)	Ecuación de calibración	R ²	LD	LC	Rec (%)
Ibuprofeno	12.09	161	206	y = 313117x-2E07	0.994	15	20	77.53
Naproxeno	15.57	185	230	y = 61180x+21079	0.994	20	50	100.4
Ketoprofeno	16.41	105	77, 177, 210	y = 60856x+1E06	0.993	20	50	96.73

LD= Límite de detección ($\mu\text{g L}^{-1}$), LC= límite de cuantificación ($\mu\text{g L}^{-1}$), Rec= Recuperación

En la Tabla 3 se muestran los AINEs que fueron encontrados en concentraciones mayores a las reportadas por Siemens *et al.*, (2007) y Metcalfe *et al.*, (2011) quienes incluyeron al IBF y NPX en sus estudios realizados en otros estados del país. También son superiores a las reportadas por Möder *et al.*, (2007), en un estudio realizado en el río Saale de Alemania. Kasprzyk-Hordern *et al.*, (2008) también encontraron IBF, KFN y NPX en dos ríos del Reino Unido. Así también, Stasinakis *et al.*, (2011) realizaron un estudio en uno de los ríos de Grecia que desembocan en el mar Egeo y encontraron IBF, NPX y KFN en aguas de río y en aguas residuales tratadas, aunque en concentraciones más bajas que las registradas en este trabajo. No obstante, otros autores también han reportado concentraciones similares a las registradas en este estudio. Petrovic *et al.*, (2005) realizaron una revisión sobre el monitoreo de fármacos en diferentes países (Francia, Grecia, Italia, Suecia, Alemania, Reino unido y Canadá) y encontraron reportes de presencia de IBF, NPX y KFN en concentraciones de 0.5 a 27.3, 0.30 a 5.22 y 0.2 a 0.38 $\mu\text{g L}^{-1}$, respectivamente.

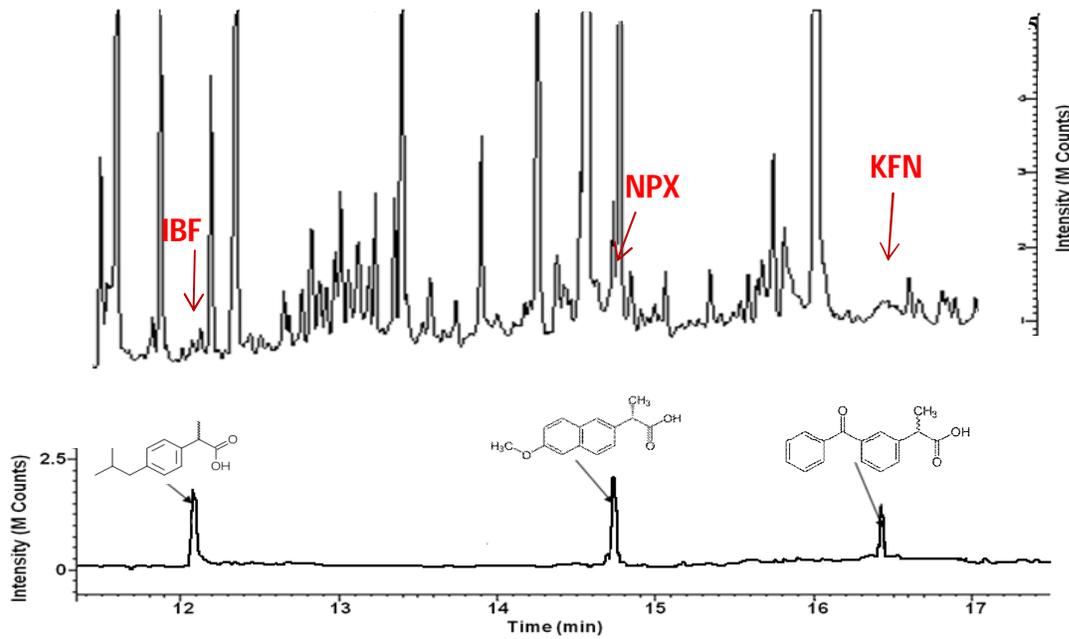


Figura 2: En la parte inferior se presenta un cromatograma de los compuestos de interés en mezcla, se inyectó 100 ng de IBF, NPX y KFN. En la parte superior se presenta el cromatograma de uno de los extractos

Camacho-Muñoz *et al.*, (2010a; 2010b) también reportaron haber encontrado AINEs en concentraciones de hasta $26.4 \mu\text{g L}^{-1}$ en aguas residuales tratadas y en ríos. En todos los puntos de muestreo se observó presencia de AINEs pero las mayores concentraciones se encontraron en el punto B (arroyo Coatancito), así como en los puntos C y E (aguas abajo de los ríos Coatán y Texcuyuapan) en donde se observó un aumento en las concentraciones de AINEs posiblemente debido a las descargas urbanas que ambos ríos reciben a su paso por la ciudad. Estas concentraciones pueden atribuirse al uso constante e inmoderado de fármacos.

El análisis de componentes principales (Fig. 3a) ayuda a confirmar lo que se ha inferido, el punto B es discriminado de los demás debido a las altas concentraciones que presenta de los tres fármacos investigados, y está estrechamente relacionado con el pH, COT, T y Cond y tienen una relación indirecta con el OD (Fig. 3b) por lo que podemos decir que la presencia de los analitos de interés tiene una posible relación con las altas descargas de aguas residuales.

Tabla 3. Concentración promedio \pm desviación estándar ($\mu\text{g L}^{-1}$) de cada compuesto de interés en los diferentes puntos de muestreo (n=3)

Compuesto	Punto de muestreo					
	A	B	C	D	E	H
Ibuprofeno	7.54 \pm 1.25	31.30 \pm 23.04	9.91 \pm 0.19	3.97 \pm 3.12	6.81 \pm 0.64	28.84 \pm 37.98
Naproxeno	<LD*	75.84 \pm 18.82	17.83 \pm 1.15	<LD	48.97 \pm 31.59	27.31 \pm 17.25
Ketoprofeno	<LD	8.37 \pm 6.04	5.87 \pm 3.89	<LD	8.39 \pm 6.75	11.68 \pm 2.15

*LD= Límite de detección

Los valores de CE_{50} que se utilizaron para el cálculo se presentan en la Tabla 4. Cabe mencionar que estos valores fueron también utilizados por Camacho-Muñoz *et al.*, (2010b) y Stasinakis *et al.*, (2011), quienes eligieron el valor más bajo después de realizar una revisión bibliográfica sobre la toxicidad aguda de estos compuestos. De acuerdo a los cocientes de riesgo obtenidos, el NPX presenta un alto riesgo a los tres organismos acuáticos, el IBF resultó no ser una amenaza para los crustáceos pero si para peces y algas, y el KFN no presenta riesgo alguno.

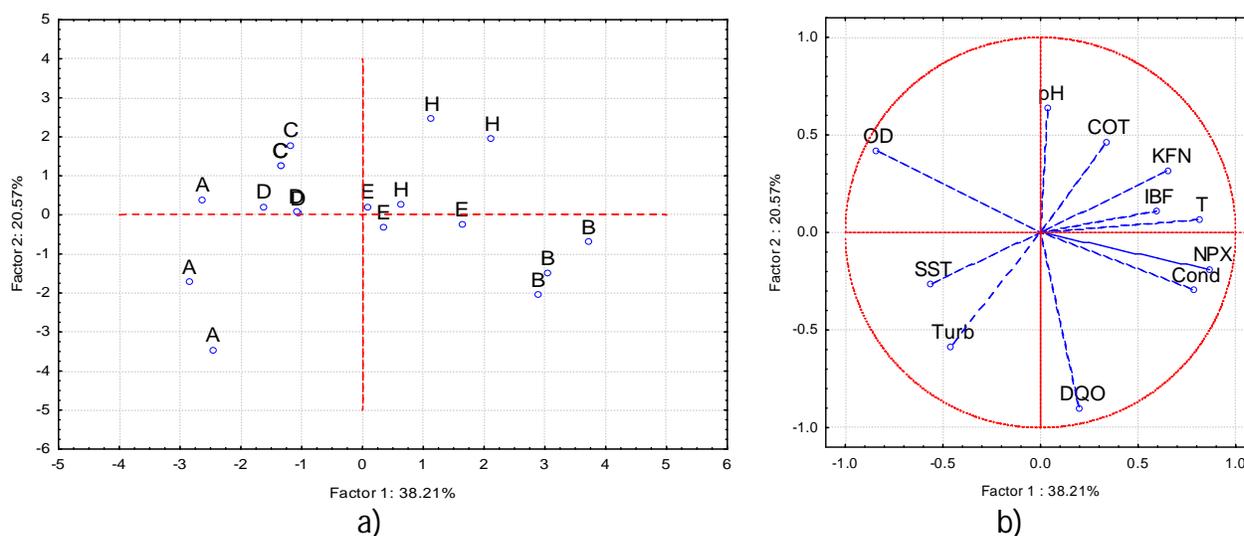


Figura 3: Gráficas de componentes principales para los puntos de muestreo (a) y para las cargas de compuestos y parámetros fisicoquímicos (b)

Tabla 4: Valores de CE_{50} y la relación de las MEC en el ambiente con CPNE de los compuestos de interés encontrados en las muestras

Compuesto	$CE_{50} \mu\text{g L}^{-1}$			MEC/PNEC		
	Peces	Microcrustáceos	Algas	Peces	Microcrustáceos	Algas
Ibuprofeno	5000	9060	4000	1.25	0.69	1.5
Naproxeno	34000	15000	22000	1.24	2.83	1.93
Ketoprofeno	32000	248000	164000	0.24	0.03	0.04

Conclusiones

El estudio realizado demostró la presencia de ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno en dos de los principales ríos de la ciudad Tapachula Chiapas, México. Así también se confirmó la presencia de estos compuestos en una de las lagunas costeras (Barra San Simón), que es parte de la reserva la biosfera “La encrucijada”. La evaluación del riesgo ambiental, utilizando cocientes de riesgo, mostró que la presencia de estos compuestos con excepción del KFN presenta un posible riesgo para los organismos acuáticos.

Bibliografía

- Camacho-Muñoz, D., Martín, J., Santos, J.L., Aparicio, I., Alonso, E. (2009) An affordable method for the simultaneous determination of the most studied pharmaceutical compounds as wastewater and surface water pollutants, *J Sep Sci*, **32**(5), 444-451.
- Camacho-Muñoz, M.D., Santos, J.L., Aparicio, I., Alonso, E. (2010a) Presence of pharmaceutically active compounds in Doñana Park (Spain) main watersheds, *J Hazard Mater*, **177**(1-3), 1159-1162.
- Camacho-Muñoz, M.D., Martín, J., Santos, J.L., Aparicio, I., Alonso, E. (2010b) Occurrence, temporal evolution and risk assessment of pharmaceutically active compounds in Doñana Park (Spain), *J Hazard Mater*, **183** (1-3), 602-608.
- Comeau, F., Surette, C., Brun, GL, Losier, R. (2008) The occurrence of acidic drugs and caffeine in sewage effluents and receiving waters from three coastal watersheds in Atlantic Canada, *Sci of the Total Environ*, **396**(2-3), 132-146.
- European Chemical Bureau (2003) Technical Guidance Document on Risk Assessment (Part II), Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for new notified substances, Commission Regulation (EC) No 1488/94 on Risk Assessment for existing substances, Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market , Part II, 99-106.
- Gros, M., Petrovic, M., Ginebreda, A., Barcelo, D. (2010) Removal of pharmaceuticals during wastewater treatment and environmental risk assessment using hazard indexes, *Environ Int*, **36**(5), 15-26.
- Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R.M., Guwy, A.J. (2008) The occurrence of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs in surface water in South Wales, UK. *Water Res*, **42**, 3498-3518.
- Lindberg, R.H., Bjorklund, K., Rendahl, P., Johansson, M.I., Tysklind, M., Andersson, B.A.V. (2007) Environmental risk assessment of antibiotics in the Swedish environment with emphasis on sewage treatment plants, *Water Res*, **41**, 613-619.

- Metcalfe, C.D., Beddows, P.A., Gold, B.G., Metcalfe, T.L., Li, H., Lavieren, H.V. (2011) Contaminants in the coastal karst aquifer system along the Caribbean coast of the Yucatan Peninsula, Mexico, *Environ Pollut*, **159**(4), 991-997.
- Möder, M., Braun, P., Lange, F., Schrader, S., Lorenz, W. (2007) Determination of endocrine disrupting compounds and acidic drugs in water by coupling of derivatization, gas chromatography and negative-chemical ionization mass spectrometry, *Clean*, **35**(5), 444-451.
- Petrovic, M., Hernando, M.D., Diaz-Cruz, M.S., Barcelo, D. (2005) Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the analysis of pharmaceutical residues in environmental samples: a review, *J Chromatogr A*, **1067**(1-2), 1-14.
- Samaras, V.G., Thomaidis, N.S., Stasinakis, A.S., Gatidou, G., Lekkas, T.D. (2010) Determination of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs in wastewater by gas chromatography-mass spectrometry, *Int J Environ Anal Chem*, **90**(3-6), 219-229.
- Siemens, J., Huschek, G., Sieb, C., Kaupenjohann, M. (2007) Concentrations and mobility of human pharmaceuticals in the world's largest wastewater irrigation system, México City-Mezquital Valley. *Water Res*, **42**(8-9), 2124-2134.
- Stasinakis, A.S., Mermigka, S., Samaras, V.G., Farmaki, E., Thomaidis, N.S. (2011) Occurrence of endocrine disruptors and selected pharmaceuticals in Aisonas River (Greece) and environmental risk assessment using hazard indexes, *Environ Sci Pollut Res*, **19**(5), 1574-83. doi: 10.1007/s11356-011-0661-7.
- Taxe-Wuersch, A., De Alencastro, L.F., Grandjean, D., Tarradellas, J. (2005) Occurrence of several acidic drugs in sewage treatment plants in Switzerland and risk assessment, *Water Res*, **39**, 1761-1772.
- Ternes, T.A. (1998) Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers, *Water Res*, **32**, 3245-3268.
- Verlicchi, P., Galletti, A., Petrovic, M., Barcelo, D. (2010) Hospital effluents as a source of emerging pollutants: an overview of micropollutants and sustainable treatment options, *J Hydrol*, **389**(3-4), 416-428.