



Técnicas aplicadas a la remoción de fármacos, usados en el tratamiento del covid-19: Una revisión

Techniques applied to the elimination of drugs, used in the treatment of covid-19: A review

Técnicas aplicadas à eliminação de drogas, utilizadas no tratamento de covid-19: Uma revisão

Josep Maikoll Zamora-Vélez ^I
jzamora0006@utm.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-1195-7268>

Manuel Rodríguez-Díaz ^{III}
joan.rodriguez@utm.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-3791-8849>

Lenin Steven Vera-Saltos ^{II}
lvera4003@utm.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-7884-3919>

Yunet Gómez-Salcedo ^{IV}
ygomez@utm.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-6614-8644>

Correspondencia: jzamora0006@utm.edu.ec

Ciencias técnicas y aplicadas
Artículos de revisión

***Recibido:** 15 de julio de 2021 ***Aceptado:** 31 de julio de 2021 ***Publicado:** 10 de agosto de 2021

- I. Egresado de la Carrera de Ingeniería Química, Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador.
- II. Egresado de la Carrera de Ingeniería Química, Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador.
- III. Licenciado en Química, Magister en Análisis de Procesos en la Industria Química, Doctor en Área de Concentrado de Química Analítica, Departamento de Procesos Químicos, Facultad de Ciencias Matemáticas, Físicas y Químicas, Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Manabí, Ecuador.
- IV. Ingeniera Química, Magister en Ingeniería Ambiental, Departamento de Procesos Químicos, Facultad de Ciencias Matemáticas, Físicas y Químicas, Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Manabí, Ecuador.

Resumen

El objetivo principal de este trabajo es identificar las técnicas aplicadas en la remoción de fármacos usados para el tratamiento del COVID-19, presentes en matrices acuosas. Los fármacos de mayor uso en el tratamiento de esta enfermedad son la Cloroquina, Azitromicina e Interferón. La Oxidación Electro-Fenton, permitió la eliminación total del fármaco Cloroquina. La Azitromicina presentó un mayor porcentaje de remoción del 87,36% con el sistema biológico con un proceso Sonoquímico. Finalmente, el Interferón tuvo un porcentaje de eliminación del 96,6% utilizando el proceso de Coagulación. Por último, se estableció una comparación, analizando ventajas y desventajas de cada técnica, para la selección de las más convenientes.

Palabras claves: Técnicas; fármacos; tratamiento; COVID-19.

Abstract

The main objective of this work is to identify the techniques applied in the elimination of drugs used for the treatment of COVID-19, present in aqueous matrices. The drugs most used in the treatment of this disease are Chloroquine, Azithromycin and Interferon. Electro-Fenton oxidation allowed the total elimination of the drug Chloroquine. Azithromycin presented a higher percentage of removal of 87.36% with the biological system with a sonochemical process. Finally, the Interferon had an elimination percentage of 96.6% through the Coagulation process. Finally, a comparison was established, analyzing the advantages and disadvantages of each technique, for the selection of the most convenient one.

Keywords: Techniques; drugs; treatment; COVID-19.

Resumo

O objetivo principal deste trabalho é identificar as técnicas aplicadas na remoção de fármacos utilizados no tratamento da COVID-19, presente em matrizes aquosas. Os medicamentos mais utilizados no tratamento dessa doença são a cloroquina, a azitromicina e o interferon. A oxidação por eletro-Fenton permitiu a eliminação total do fármaco Cloroquina. A azitromicina apresentou maior percentual de remoção de 87,36% com o sistema biológico com processo Sonochemical. Finalmente, o Interferon teve um percentual de eliminação de 96,6% pelo processo de Coagulação.

Por fim, foi feita uma comparação, analisando as vantagens e desvantagens de cada técnica, para a seleção da mais conveniente.

Palavras-chave: Técnicas; drogas; tratamento; COVID-19.

Introducción

Los contaminantes emergentes, como los fármacos, son uno de los problemas ambientales más preocupantes a escala global. Con el pasar de los años, se incrementó la presencia de antibióticos y anti-inflamatorios en ríos, lagos, océanos e inclusive en corrientes de agua potable. Las plantas de tratamiento de aguas residuales aún no cuentan con la tecnología adecuada para remover concentraciones de fármacos dentro del rango de ng/L. Por ello surge la necesidad de desarrollar nuevas tecnologías que sean efectivas, de bajo costo y amigables con el ambiente [1].

Los hospitales consumen una gran cantidad de agua (16–50 L/h) y, en consecuencia, generan elevados volúmenes de aguas residuales que contienen fármacos, desinfectantes, microorganismos patógenos con resistencia antibiótica y elementos radiactivos [1]. Por lo que su gestión es un desafío ingente para la ingeniería ambiental [2]. A pesar de este hecho, los efluentes hospitalarios son habitualmente vertidos a la red de saneamiento sin recibir tratamiento previo y, por tanto, estos contaminantes han sido detectados en las estaciones depuradoras de aguas residuales urbanas [1]. Dada la ineficacia de las plantas depuradoras para la eliminación de dichos compuestos y microorganismos, éstos alcanzan finalmente los ecosistemas acuáticos [3], lo que representa un importante problema ambiental y de salud pública [4]. Diferentes tratamientos físico-químicos como la coagulación [5] la combinación de coagulación-floculación y flotación [6] han sido evaluados para tal fin. Aunque dichos procesos permiten reducir la carga orgánica de los efluentes residuales, no son eficaces en la eliminación de patógenos y de compuestos emergentes como fármacos o fragancias, y requieren el tratamiento adicional de los lodos generados.

Un método potencial para la eliminación de fármacos en aguas es la adsorción. Se reportan estudios que emplean diversos adsorbentes tales como kerolita, materiales lignocelulósicos, zeolita, calcita, alúmina y carbón activado. Los compuestos lignocelulósicos y el carbón activado constituyen las alternativas más eficientes desde el punto de vista ambiental y económico [7].

Desde el inicio de la pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2, los hospitales y otras instalaciones de atención médica brindan una posibilidad de supervivencia para las más de 143 millones de personas afectadas, a través del suministro de medicamentos como la Cloroquina

(CLQ), Azitromicina (AZT) e Interferón (IFN), entre otros. En la actualidad la presencia de fármacos en las aguas residuales aumenta significativamente, la pandemia generada por el virus SARS-CoV-2 [8] ocasiona una crisis sanitaria y medio ambiental. El uso de fármacos para el tratamiento de la enfermedad COVID-19 crece exponencialmente en consecuencia del contagio masivo [9].

Un estudio transversal retrospectivo sugiere que el bloqueo del COVID-19 en Alemania se asoció con un aumento significativo en el comportamiento de compras en las farmacias para diferentes mercados, incluido fármacos psicotrópicos, neurológicos y cardiovasculares [10]. Las compras de medicamentos anti-demenciales aumentaron en un 16% entre la semana 11 y la semana 12. El aumento fue del 43% para antagonistas de la vitamina K, 39% para los inhibidores de la ECA y 37% para los betabloqueantes [10]. Anti-Parkinson y tranquilizantes (ambos 24%), seguidos de antiepilépticos (23%) [10].

El objetivo de esta investigación es identificar las técnicas aplicadas en la remoción de fármacos usados para el tratamiento del COVID-19, presentes en aguas residuales. Considerando ventajas y desventajas que conduzcan a la selección de las más convenientes.

Fármacos utilizados para el tratamiento del covid-19

El SARS-CoV-2 es un nuevo virus que se inició en la ciudad de Wuhan, China, caracterizado por una velocidad de transmisión alta, comparada con otros virus respiratorios de la misma familia. El 30 de enero del 2020 el director General de la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote del COVID-19 como una emergencia de salud pública de importancia internacional, de conformidad con el reglamento Sanitario Internacional [11]. Un estudio de Wang et al [12] se publicó en marzo de 2020, cuando la infección por COVID-19 estaba alcanzando dimensiones epidémicas en Wuhan, China, y fue seguida inmediatamente por unos 20 estudios, de origen chinos también, con reportes de las neumonías atípicas de la enfermedad COVID-19. No eran ensayos aleatorizados de largo alcance, pero sus resultados indujeron a las autoridades sanitarias chinas a recomendar oficialmente Cloroquina e Hidroxicloroquina para el tratamiento de la infección. También se encontraron resultados beneficiosos en un estudio francés [13] (en ese momento la enfermedad ya se había extendido a Europa) relacionados al efecto de Hidroxicloroquina, reforzado por Azitromicina, en la reducción o eliminación de la carga viral en los pacientes.

Actualmente se están realizando estudios clínicos con varios fármacos para probar su eficacia y seguridad para tratar los síntomas del SARS-CoV-2. Los sujetos infectados han recibido terapias no aprobadas con Cloroquina, Hidroxicloroquina, Azitromicina, Interferón, Esteroides, Anticuerpos Monoclonales, Anti – Inhibidores de IL-6 y otros medicamentos aprobados para diferentes infecciones, como el ébola, la malaria, la influenza, la mielofibrosis, la hipertensión, la artritis reumatoide y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) [14], [18].

Agentes antipalúdicos

Cloroquina

La Cloroquina es un inhibidor potente de la mayoría de coronavirus, incluido el SARS-CoV y el MERS-CoV. Se ha demostrado que el medicamento alcaliniza los endosomas celulares, lo cual entorpece algunos pasos de la replicación viral que requieren un pH bajo, como la fusión virus-endosoma y el despojo de la cápside vírica. Además, la Cloroquina tiene un efecto inmunomodulador favorable para la eliminación viral, al reducir la producción de citocinas proinflamatorias y activar los linfocitos T CD8 + anti-SARS-CoV-2 [19].

Hidroxicloroquina

La Hidroxicloroquina tiene actividad antiviral in vitro, sin embargo, la eficacia clínica en enfermedades virales no está establecida [20]. Los mecanismos de acción incluyen la glucosilación de la enzima convertidora de Angiotensina-2, que disminuye el ingreso del SARS-CoV-2 a las células; el deterioro de la acidificación de los endosomas, que interfiere el tráfico viral en las células; y los efectos inmunomoduladores, que pueden atenuar la tormenta de citoquinas en la enfermedad severa. No obstante, algunos autores señalan que las acciones inmunosupresoras pueden ser perjudiciales en el tratamiento de una enfermedad viral [20].

En un estudio in vitro sobre el SARS-CoV-2, la Cloroquina se introdujo como un potente tratamiento profiláctico y terapéutico que interfiere con el glicosilación de receptores celulares virales [21]. Por el brote de SARS-CoV-2, un equipo que examina la Cloroquina en células Vero E6 indicó que podría bloquear potencialmente la infección por virus [22]. Además, otro estudio in vitro fue diseñado para comparar los efectos antivirales de la Hidroxicloroquina y Cloroquina. Los datos totales sugirieron que, aunque la Hidroxicloroquina puede inhibir eficazmente el SARS-CoV-2, su actividad anti-SARS-CoV-2 es menos potente que la Cloroquina [23]. En contraste,

Dongyang Liu [24] y sus colegas encontraron Hidroxicloroquina más potente que la Cloroquina basado en su mitad máxima concentración efectiva (CE50), evaluada como 0,72 μM y 5,47 μM para Hidroxicloroquina y Cloroquina, respectivamente. Un ensayo clínico abierto no aleatorizado dirigido a 36 pacientes con COVID-19 prescribió 600 mg/día de Hidroxicloroquina durante seis días. El setenta por ciento de los pacientes se curaron virológicamente en comparación con el 12,5% en el grupo de control, el día 6 [25].

Antibacterianos

Azitromicina

La Azitromicina es un agente antimicrobiano macrólido que actúa contra una amplia gama de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. La Azitromicina se dirige al sub-ribosoma bacteriano, mediante la unión a su ARNr 23s, lo que lleva a la inhibición de su ensamblaje, que da como resultado el bloqueo de la síntesis de proteínas bacterianas [26], [27]. Tiene una acción directa sobre las células epiteliales bronquiales para mantener su función, reducir la secreción de moco y facilitar la función pulmonar. Por su carácter de base débil, se acumula intracelularmente en vesículas endosomales y lisosomas, lo que podría incrementar los niveles de pH y potencialmente bloquear la endocitosis y/o la diseminación genética viral de los lisosomas, limitando así la replicación viral [28]. Se ha sugerido como un candidato adecuado para el tratamiento conjunto con Hidroxicloroquina para el COVID-19. En un estudio in vitro en células Vero E6, se emplearon concentraciones de Hidroxicloroquina y de Azitromicina donde se reportó la inhibición de la replicación viral para 5 μM de Hidroxicloroquina en combinación con Azitromicina a 10 μM [29]. Otro estudio, que siguió a 80 pacientes durante al menos seis días, sugirió 200 mg de sulfato de Hidroxicloroquina oral, tres veces al día combinado con 500 mg de Azitromicina. La carga de ARN viral disminuyó rápidamente. Todos los participantes del grupo fueron curados virológicamente al día 6. La mayoría de los pacientes, 81,3%, se recuperaron y solo el 15% requirió oxígeno terapia [30].

Inmunomoduladores

Interferón

Los Interferones IFN descubiertos por virólogos en 1957 son esenciales componentes del sistema inmunológico contra infecciones virales [31]. La mayoría de las células producen IFN de tipo I (α y β) como respuesta directa a los virus, mientras que los de tipo II (λ) es producido por células T asesinas naturales (NK) activadas. Dificultan la replicación viral, incluida la entrada viral, desprendimiento, ARNm síntesis, síntesis de proteínas y, posteriormente, reducir la carga viral [32].

Los Interferones activan las enzimas citoplasmáticas que afectan la traducción del ARN mensajero viral y la síntesis proteica. El uso propuesto en COVID-19 se basa en trabajos in vitro y en observaciones clínicas en SARS, MERS y otras variedades de coronavirus, donde se ha documentado que la enfermedad está mediada tanto por la replicación viral como por la respuesta inflamatoria del anfitrión. Se han probado los dos tipos I y III de interferón que mostraron actividad in vitro [33]. Clínicamente, la terapia con Interferón ha sido aprobada para varios tipos de cáncer, enfermedades autoinmunes y hepatitis B y C [34].

Se han realizado numerosos estudios sobre MERS-CoV y SARS-CoV, in vitro. Un in vitro realizado en 2003 evaluó el Interferón recombinante contra el SARS-CoV y mostró su protección inhibitoria y profiláctica, reportando las 18 UI/mL como EC50 [35]. Aunque se sugirió que los Interferones son sistémicamente eficientes en el SARS y MERS-CoV, por ejemplo, mejorando la función pulmonar o retrasando mortalidad, generalmente no lograron mejorar significativamente la enfermedad en humanos [36], [37].

Técnicas de remoción

En esta investigación se encontraron diferentes técnicas de remoción, aplicadas bajo diferentes condiciones y concentraciones, que resultan en un elevado porcentaje de remoción de los fármacos analizados, presentes en matrices acuosas.

Oxidación Electro-Fenton

En el trabajo realizado por Sondos Midassi [38], se investigó la degradación de la Cloroquina, mediante la oxidación Electro-Fenton. Debido a la importancia de la generación de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) durante la oxidación de Electro-Fenton, los efectos del pH, la densidad de

corriente y el caudal de oxígeno molecular O₂, fueron investigados. La generación de H₂O₂ se mejoró aumentando la densidad de corriente hasta 60 mA/cm², con un caudal de O₂ de 80 mL/min, a pH 3,0. Se utilizó un filtro de carbono como cátodo y de diamante dopado con boro (BDD) como ánodo. La oxidación Electro-Fenton-BDD logró el total agotamiento de la Cloroquina del agua, es decir 100% de remoción y eliminación del 92% del carbono orgánico total.

Biorreactor de membrana

En esta investigación Magnus Lindross [39], empleó un biorreactor de membrana de flujo continuo que contenía células de E. Coli melanizadas para la adsorción de Cloroquina. Con una carga baja de células (10 g/L) y una alta concentración de Cloroquina en el afluente (0,1 mM), la Cloroquina se adsorbió hasta la saturación después de 26 ± 2 volúmenes de reactor tratados (39 ± 3 L). La concentración promedio de efluente durante las primeras 20 h fue de 0.0018 mM, correspondiente a 98,2% de remoción. Esto muestra el potencial de las células melanizadas para el tratamiento de aguas residuales convencionales o aguas altamente concentradas, de fuentes como hospitales o plantas de producción del medicamento.

Filtro de carbón activado biológico avanzado

Según Luca Sbardella [40], la combinación de un filtro de carbón activado biológico (BAC) junto con una unidad de ultrafiltración (UF) se evaluó como un tratamiento avanzado para la eliminación de compuestos farmacéuticamente activos, específicamente la Azitromicina, a escala piloto, en dos fases diferentes. Durante los primeros 9200 volúmenes de lecho (BV), es decir, antes de la saturación del carbón activo granular, se eliminó el 63% de la Azitromicina. La segunda fase se caracterizó por el deterioro del desempeño general durante el período comprendido entre 9200 y 13,800 BV. La remoción promedio calculada a lo largo del período experimental (0-13,800 BV) fue de 51%.

Sistema biológico con un proceso Sonoquímico

Efraím A.Serna-Galvisa [41], realizaron en esta investigación la combinación de un sistema biológico con un proceso Sonoquímico. Se evaluó el tratamiento de aguas residuales hospitalarias con presencia de compuestos farmacéuticamente activos y una cantidad moderada de materia

orgánica asociado principalmente a componentes biodegradables. Los tratamientos biológicos de las aguas residuales se basan en la capacidad de un surtido conjunto de microorganismos que son capaces de degradar la materia orgánica para su propio crecimiento. La introducción de ondas de sonido a frecuencias mayores de 16 kHz en un medio acuoso, permite, a través del fenómeno de cavitación, generar micro burbujas que durante su colapso producen temperaturas y presiones suficientemente elevadas para destruir contaminantes en el agua, lo que permite una mejoría en el proceso. De esta manera se aplicó un tratamiento biológico convencional a las aguas residuales hospitalarias y después de 36 h, dicho proceso eliminó principalmente sustancias biodegradables, pero tuvo una acción limitada sobre el producto farmacéutico Azitromicina. El agua biotratada resultante se sometió al proceso Sonoquímico (375 kHz y 88 W/L), que debido a sus efectos químicos (ataques de radicales) y físicos (desagregación de sólidos en suspensión) indujo una degradación considerable de la Azitromicina hasta un 74,92%. Posteriormente, Fe²⁺ (5 ppm) y luz UVC (4 W) se agregaron al sistema Sonoquímico (que genera el proceso sono-foto-Fenton), lo que aumentó hasta un 87,36 % la eliminación de Azitromicina en las aguas residuales hospitalarias.

Ozonación Continua

Para esta investigación realizada por I.C.Iakovides [42], se evaluó la eliminación de una mezcla de ocho antibióticos (Ampicilina, Azitromicina, Eritromicina, Claritromicina, Ofloxacina, Sulfametoxazol, Trimetoprima y Tetraciclina) de las aguas residuales urbanas por ozonización operada en modo continuo a diferentes tiempos de retención hidráulica. La eficacia de la ozonización depende en gran medida de la dosis de ozono y del tiempo de contacto. La eliminación de los compuestos originales de los antibióticos seleccionados a niveles por debajo de sus límites de detección se logró con un tiempo de retención hidráulica de 40 min y una dosis de ozono específica de 0,125 gO₃/gDOC. Para los tiempos de retención hidráulica inferiores a 10 min y 20 min, con una dosis de ozono de 0,125 gO₃/gDOC, solo Sulfametoxazol, Ofloxacina y Tetraciclina se degradaron rápidamente, mientras que Ampicilina, Azitromicina, Claritromicina, Eritromicina y Trimetoprima se degradaron hasta 84, 73, 98, 70 y 96%, respectivamente. Al aumentar gradualmente la dosis de ozono, se demostró que la eliminación de los compuestos originales de todos los antibióticos aumentaba ligeramente para ambos tiempos de retención hidráulico de 10 y 20 min.

Lodos Activos

El tratamiento biológico es el proceso más utilizado en aguas residuales y se fundamenta en la utilización de microorganismos (sobre todo bacterias heterótrofas facultativas), que crecen en el agua residual, convirtiendo la materia orgánica disuelta en productos más simples como nuevas bacterias, dióxido de carbono y agua [44]. Ya en 1999, T.A.Ternes [45], encontró que la eliminación de Interferón mediante este proceso era del 83%. También A C Johnson [46] sugirió una eliminación constante de Interferón de más del 85%, aplicando este tratamiento.

Coagulación

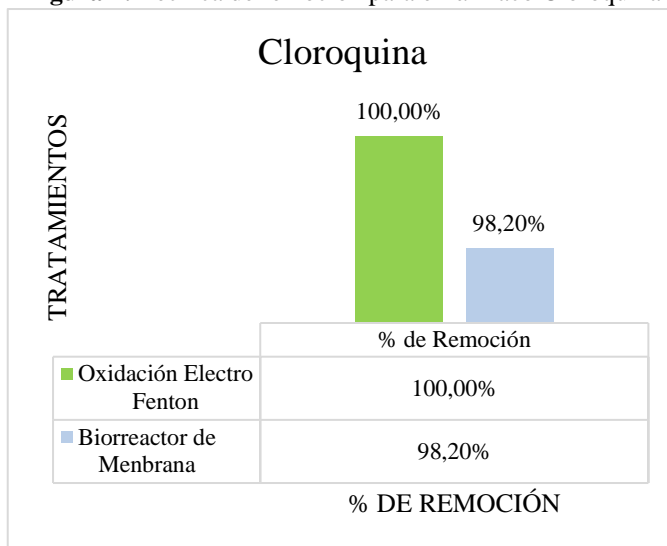
Se obtuvo una alta eficiencia de eliminación de Interferón, con el uso de cualquiera de los coagulantes que resultó en una alta tasa de eliminación del 96,4% de las plantas de tratamientos de aguas residuales [47]. La coagulación neutraliza cargas y forma una masa gelatinosa que atrapa (o une) partículas, aumentando su tamaño de modo que puede quedar atrapada en el filtro o sedimentar y en la que se utilizó $[\text{FeCl}]_3$ convencional (4 mg Fe (III)/L) y un coagulante natural aislado de semilla de frijol (37,5 $\mu\text{L/L}$). Las eficiencias de remoción inusualmente altas podrían ser el resultado del mayor contenido de materia orgánica efluente coloidal que puede ser eliminado por coagulación y al mismo tiempo asociado con micro contaminante vía complejante o enlace de hidrógeno.

Técnicas con un mayor porcentaje de remoción

A continuación, se detallan los resultados de los diferentes porcentajes de remoción de los fármacos; Cloroquina, Azitromicina e Interferón en las figuras se grafican las diferentes técnicas investigadas, cada una con su particularidad, pero con potencialidad de reducción de la concentración de los contaminantes emergentes en algunos casos parcialmente y en otros una remoción total.

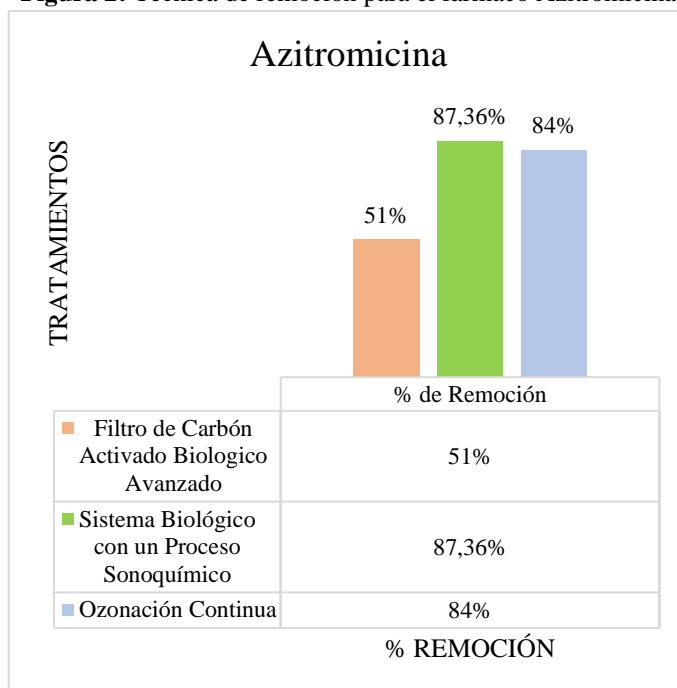
En la figura 1 se puede observar los tratamientos utilizados para la remoción del fármaco Cloroquina con sus respectivos porcentajes.

Figura 1: Técnica de remoción para el fármaco Cloroquina



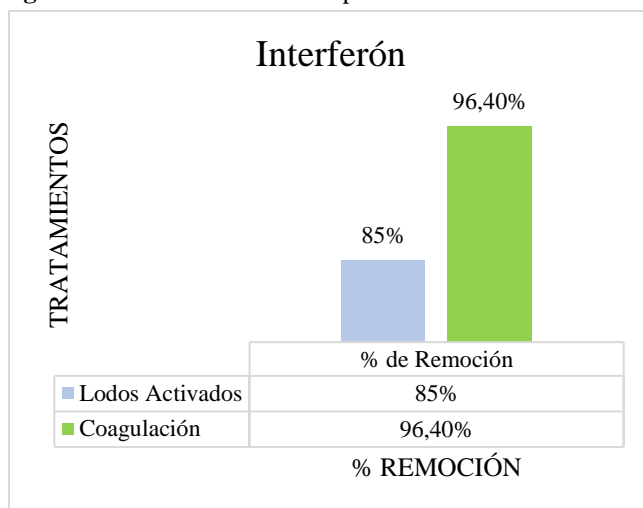
En la figura 2 se puede observar los porcentajes de remoción de cada tratamiento para el fármaco Azitromicina.

Figura 2: Técnica de remoción para el fármaco Azitromicina



En la figura 3 se presentan los tratamientos utilizados para el fármaco Interferón con sus respectivos porcentajes de remoción.

Figura 3: Técnica de remoción para el fármaco Azitromicina



Ventajas y desventajas de las técnicas de remoción

En esta investigación se están considerando aspectos económicos y técnicos que conduzcan a la selección de las ventajas y desventajas más conveniente de las técnicas de remoción.

Tabla 1: Técnica De Oxidación Electro-Fenton

Ventajas	Desventajas
Gran aplicabilidad. Se ha empleado con éxito en la degradación de contaminantes presentes en efluentes petroquímicos y puede ser utilizado para el tratamiento de fangos y suelos contaminados [48], [49].	En ocasiones, no se consigue la mineralización completa del contaminante [54]. El hierro y H ₂ O ₂ residual pueden contaminar el medio receptor [49], [54].
Los reactivos utilizados son abundantes, comercialmente asequibles y de fácil manejo [50], [55], [51].	Requiere de un ajuste de pH antes y después del tratamiento, así como de un tratamiento posterior para eliminar el hierro residual en el efluente [50], [51].
No existen limitaciones en la transferencia de masa [52] y los reactores utilizados son sencillos de operar [53].	Formación de complejos de hierro estables [55].
No precisa de fuente de energía para producir radicales OH y las reacciones de oxidación pueden llevarse a cabo en condiciones de presión y temperatura ambiente [50], [51].	

Como se puede evidenciar la técnica de oxidación electro- Fenton es una muy buena opción como técnicas eficientes, accesible por su aplicabilidad, reactivos de fácil obtención y tiene pocas desventajas en condiciones controladas.

Tabla 2: Técnica De Biorreactor De Membrana

Ventajas	Desventajas
La filtración por membrana garantiza una calidad de agua tratada independientemente de la decantabilidad del fango. Las membranas retienen los sólidos en suspensión y sustancias coloidales, lo que permite su reutilización para diversos usos [56].	Elevado costo de implantación y explotación [56].
La planta es más compacta, al prescindir del decantador secundario y reactor biológico mucho más pequeño (se puede reducir hasta 1/3) [56].	Las altas concentraciones de fango pueden influir de forma negativa en el rendimiento de la membrana, aumentando el TPM (Transmembrane Pressure) o disminuyendo el flujo a través de la membrana [56].
Elevada calidad y altos niveles de desinfección del agua tratada [57].	Acumulación de sustancias toxicas en el biorreactor [56].
La oferta de nutrientes en el biorreactor respecto a la biomasa puede ser regulada, de forma que se generan tiempos de permanencia prolongados de la biomasa y de los nutrientes en el sistema, minimizando así la formación de lodos excedentes [55].	Ensuciamiento de membranas [58].

La técnica de remoción de Biorreactor de Membrana es una alternativa eficaz para eliminar contaminantes dentro de los efluentes, pero poco factible por su elevado costo de implementación.

Tabla 3: Técnica De Filtro De Carbón Activado Biológico Avanzado

Ventajas	Desventajas
Presentan mayor flexibilidad en las características del medio [59].	Requiere más área para instalación [59].
Son lavados con menor frecuencia y se puede tener mejor estratificación [59].	Requiere un costo de inversión inicial más alto [59].
Utilizan más capacidad de adsorción del carbón [59].	Generación de toxinas [59].
Puede proveer una barrera adicional previniendo la penetración microbial [59].	Formación de biofilm en las redes de distribución [59].

El filtro de carbón activado biológico avanzado, es ideal como una alternativa de remoción que a pesar de tener una gran capacidad de adsorción su elevado costo y área para la instalación son uno de los inconvenientes más grandes que presenta.

Tabla 4: Técnica Del Sistema Biológico Con Un Proceso Sonoquímico

Ventajas	Desventajas
La irradiación ultrasónica genera especies químicas activas, que no requieren productos químicos adicionales, sin la producción de productos nocivos [60].	La falta de selectividad de reacción y el reactor a gran escala [60].
Mayor tasa de absorción [60].	La tasa de disipación afectara al número, tamaño y tiempo de vida de las burbujas en el medio líquido [60].
La irradiación ultrasónica se ha utilizado en muchas reacciones químicas para mejorar la cinética y selectividad [60].	Alta frecuencia de irradiación causa erosión de la superficie de los transductores en operaciones continuas y alta magnitud de potencia [60].
Disminuye considerablemente el tiempo de las reacciones y también aumenta el tiempo de reacción [60].	Un solo transductor ultrasónico no es efectivo para operaciones a gran escala [60].

La técnica del sistema biológico con un proceso Sonoquímico a pesar de ser una de las alternativas más eficientes para remover concentraciones de fármacos en aguas residuales su alto costo de instalación y complejidad de operación son uno de los inconvenientes que conducen a la no selección de los mejores procesos en el plano económico y técnico.

Tabla 5: Técnica De Ozonación Continua

Ventajas	Desventajas
El ozono es más eficaz que la utilización del cloro para la desinfección o destrucción de virus y bacterias [61].	La baja dosificación puede no desactivar efectivamente algunos virus, esporas o quistes [61].
No existen residuos peligrosos que necesiten ser removidos después del proceso de ozonización porque el ozono se descompone rápidamente [61].	El proceso de ozonización no es económico para las aguas residuales con altas concentraciones de sólidos suspendidos (SS), demanda bioquímica del oxígeno (DBO), demanda química de oxígeno, o carbono orgánico total [61].
El proceso de ozonización eleva la concentración de oxígeno disuelto (OD) del efluente. El incremento (OD) puede eliminar la necesidad de re aireación y también puede incrementar el nivel de (OD) en la corriente de agua receptora [61].	El ozono es muy reactivo y corrosivo, requiriendo así de materiales resistentes a la corrosión tales como el acero inoxidable [61].
Después del proceso de ozonización, los microorganismos no crecen nuevamente, a excepción de aquellos que están protegidos por las partículas en la corriente de agua residual [61].	El ozono es extremadamente irritante y posiblemente tóxico, así que los gases de escape que salen de la cámara de contacto deben ser destruidos para evitar que los trabajadores estén expuestos a ellos [61].

La eficiencia de la técnica de Ozonación continua es una gran alternativa para remover fármacos presentes en los efluentes, pero su alto costo de operación es una de las desventajas que presenta dicho proceso.

Tabla 6: Técnica De Lodos Activados

Ventajas	Desventajas
Es un proceso que se emplea en el tratamiento de aguas residuales industriales [62].	Altos costos de diseño, construcción, operación y mantenimiento [62].
Se ha originado variaciones al proceso original, lo cual representa alto grado de flexibilidad para tratamiento de diversos tipos de aguas residuales [62].	El proceso es sensible a sólidos suspendidos y a metales [62].
Puede tolerar cargas orgánicas altas, comparados con otros procesos de tratamiento biológico [62].	Generalmente los lodos de exceso contienen metales y compuestos orgánicos recalcitrantes [62].
El régimen de mezcla completa presenta ventaja ya que el tanque de aireación provee un amortiguador, en el que se suavizan hasta cierto punto las oleadas de las descargas [62].	Problemas con el almacenamiento de lodos residuales [62].

Una técnica de fácil implementación y manejo como la de lodos activos la convierte en una técnica ideal, pero la acumulación de los lodos residuales y su vertimiento en el medio ambiente ocasionando así un impacto negativo es sin duda uno de los grandes problemas.

Tabla 7:Técnica De Coagulación

Ventajas	Desventajas
Simplicidad y rentabilidad [63].	Se requiere del uso de productos químicos [63].
Separa muchos tipos de partículas del agua [63].	Se requiere personal calificado para el diseño (por ejemplo, construcción de cámaras y dosificación de productos químicos) [63].
Mejora el proceso de filtración [63].	Es necesario realizar mantenimiento del sistema [63].
Requiere de equipos simples y de fácil operación [63].	Se transfieren compuestos tóxicos a la fase sólida, con la formación de un lodo que debe ser tratado posteriormente [63].

La técnica de coagulación es sin duda una de las mejores opciones para remover fármacos presentes en los efluentes por su simplicidad, rentabilidad y fácil manejo de operación.

Las desventajas que presenta el proceso, en condiciones controladas siguen convirtiendo a esta técnica como una de las más ideales.

Desde el punto de vista económico, técnico y ambiental el proceso de Oxidación Electro-Fenton, Ozonación y Coagulación que se utilizaron para la remoción de fármacos presentes en aguas

residuales, resultaron ser los más convenientes, por su aplicabilidad, fácil manejo y amigabilidad con el medio ambiente.

Conclusiones

Las técnicas aplicadas para la remoción de fármacos presentes en matrices acuosas son alternativas muy eficaces al momento de querer remover algún contaminante del agua. De acuerdo a la literatura, para esta investigación las técnicas que presentaron un mayor porcentaje de remoción de los fármacos usados para el tratamiento del COVID-19 como la Cloroquina, Azitromicina e Interferón fueron, la Oxidación Electro-Fenton, el Sistema biológico con un proceso Sonoquímico y la Coagulación respectivamente.

- La Oxidación de Electro-Fenton usando cátodo de filtro de carbono y ánodo BDD demostró ser un proceso óptimo para la eliminación completa del fármaco Cloroquina, y la eliminación del 92% de carbono orgánico total en condiciones operativas no optimizadas.
- La aplicación de un Proceso Biológico seguido de un Sonoquímico demostró ser una combinación útil para tratar las aguas residuales hospitalarias. Ambos sistemas se complementaron entre ellos.
- Por su parte la Coagulación también mostro ser una alternativa eficaz para tratar matrices acuosas contaminadas, removiendo gran porcentaje de los fármacos presentes en los efluentes.

Al analizar la información recopilada se puede observar que los fármacos han aumentado significativamente debido a la pandemia generada por el virus SARS-CoV-2 causando un progresivo aumento de fármacos en matrices acuosas y con ello ocasionando una crisis sanitaria y medio ambiental. Por otro lado se han fundamentado técnicas de remoción las cuales ayudarían favorablemente en la reducción del exceso de contaminantes emergentes.

Referencias

1. Gautam A.K., Kumar S. and Sabumon P.C. (2007) Preliminary study of physico-chemical treatment options for hospital wastewater. *J. Environ.Manage.*, 83: págs. 298-306.

2. A. Kumari, NS Maurya, B. Tiwari, (2020) Escenario de tratamiento de aguas residuales hospitalarias en todo el mundo, en: *Curr. Dev. Biotechnol. Bioeng.* Elsevier: págs. 549–570.
3. Santos JL., Aparicio I., Callejón M., Alonso E. (2009) Occurrence of pharmaceutically active compounds during 1-year period in wastewaters from four wastewater treatment plants in Seville (Spain). *J. Hazard. Mater.*, 164: págs. 1509-1516.
4. Baquero F., Martínez J. and Cantón R. (2008) Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 19: págs. 260-265.
5. Gautam A.K., Kumar S. and Sabumon P.C. (2007) Preliminary study of physico-chemical treatment options for hospital wastewater. *J. Environ. Manage.*, 83: págs. 298-306.
6. Suarez S., Lema J.M. and Omil F. (2009) Pre-treatment of hospital wastewater by coagulation-flocculation and flotation. *Bioresour. Technol.*, 100: págs. 2138- 2146.
7. Ludvik J, Zuman P. (2000) Adsorption of 1, 2, 4-triazine pesticides metamitron and metribuzin on lignin. *Microchem J.* 64: págs. 15–20.
8. Kitajima M, Ahmed W, Bibby K, Carducci A, Gerba CP, Hamilton KA, et al. (2020) SARS-CoV-2 in wastewater: State of the knowledge and research needs. *Sci Tot Environ*; 1390: págs.7-6.
9. Mao K, Zhang K, Du W, Ali W, Feng X, Zhang H. (2020) The potential of wastewater-based epidemiology as surveillance and early warning of infectious disease outbreaks. *Current Opinion in Environmental Science & Health*; 17: págs. 1-7.
10. Karel Kosteva, S. L. (2020). Panic buying or good adherence? Increased pharmacy purchases of drugs from wholesalers in the last week prior to Covid-19 lockdown . Elsevier , 1: págs. 1-3.
11. de Carvajal, A. C. C., Parra, A. R., Silano, M. F., Briceño, M. M. B., Rosales, M. R., Sánchez, C. C., ... & López, J. F. O. (2020). Nuevo coronavirus (SARS-COV-2): una amenaza global. *Medicina Interna*, 36(1): págs. 3-15
12. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M., Shi Z., Hu Z., Zhong W., Xiao (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Págs. 269–271.
13. Gautret P., Lagier J.-C., Parola P., Huang V.T., Meddeb L., Mailhe M., Doudier B., Courjon J., Giordanengo V., Vieira V.E., Dupont H.T., Honoré S., Colson P., Chabriere

- E., La Scola B., Rolain J.-M., Broqui P., Raoult D. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized trial. *Int. J. Antimicrob. Agents*; 56: págs 105949–105953.
14. PB Madrid, RG Panchal, TK Warren, AC Shurtleff, AN Endsley, CE Green, A. Kolokoltsov, R. Davey, ID Manger, L. Gilfillan, S. Bavari, MJ Tanga (2016) Evaluación de inhibidores del virus del Ébola para la reutilización de fármacos, *ACS Infect. Dis.* 1: págs. 317 – 326.
 15. Jiahong Tan, Y. Y. (2021). A retrospective comparison of drugs against COVID-19. Elsevier, 1: págs. 1-7.
 16. L. Tanenbaum, DL Tuffanelli. (1980) Agentes antipalúdicos: cloroquina, hidroxicloroquina y quinacrina, *Arch. Dermatol.* 116, págs. 587 – 591.
 17. Yushi Murai, H. K. (2021). A case of COVID-19 diagnosed with favipiravir-induced drug fever based on a positive drug-induced lymphocyte stimulation test. Elsevier, 1: págs. 1-4.
 18. A. Markham, Baricitinib (2017) Primera aprobación mundial, *Medicamentos* 77: págs. 697 – 704.
 19. Ojeda, L. A.-P.-C.-G.-R. (2020). Propuestas de tratamiento de la infección por SARS-CoV-2: análisis de la evidencia. *Medicina Interna de México*, págs. 670-687.
 20. Pimentel, J. &. (2020). Cloroquina y sus derivados en el manejo de la COVID-19: una revisión sistemática exploratoria. *Biomédica*, 40(Suppl 2), págs. 80-81
 21. Vincent, M.J., Bergeron, E., Benjannet, S., Erickson, B.R., Rollin, P.E., Ksiazek, T.G., Seidah, N.G., Nichol, S.T., (2005). Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 333, págs. 69-70.
 22. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., (2020a). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. págs. 1061–1069.
 23. Liu, J., Cao, R., Xu, M., Wang, X., Zhang, H., Hu, H., Li, Y., Hu, Z., Zhong, W., Wang, M., (2020a). Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 6, págs. 1–6.

24. Yao, X., Ye, F., Zhang, M., Cui, C., Huang, B., Niu, P., Liu, X., Zhao, L., Dong, E., Song, C., (2020b). In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin. Infect. Dis.* 71, págs. 732–739.
25. Gautret, P., Lagier, J.-C., Parola, P., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., Courjon, J., Giordanengo, V., Vieira, V.E., Dupont, H.T., (2020a). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents* 56, págs. 105-949.
26. Champney, W.S., Miller, M., (2002). Inhibition of 50S ribosomal subunit assembly in *Haemophilus influenzae* cells by azithromycin and erythromycin. *Curr. Microbiol.* 44, págs. 418–424.
27. Parnham, M.J., Haber, V.E., Giamarellos-Bourboulis, E.J., Perletti, G., Verleden, G.M., Vos, R., (2014). Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol. Ther.* 143, págs. 225–245.
28. Thomas A. Ternesa (2003). Ozonation: a tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from wastewater? Elsevier, págs.1976–1982.
29. Andreani, J., Le Bideau, M., Duflot, I., Jardot, P., Rolland, C., Boxberger, M., Wurtza, N., Rolain, J.-M., Colson, Ph, La Scola, B., Didier Raoult, D., (2020). In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microb. Pathog.* 145, pág. 21–22.
30. Gautret, P., Lagier, J.-C., Parola, P., Meddeb, L., Sevestre, J., Mailhe, M., Doudier, B., Aubry, C., Amrane, S., Seng, P., (2020b.) Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: a pilot observational study. *Trav. Med. Infect. Dis.* 34, págs. 101-663.
31. Meng, Z., Wang, T., Li, C., Chen, X., Li, L., Qin, X., Li, H., Luo, J., (2020). An Experimental Trial of Recombinant Human Interferon Alpha Nasal Drops to Prevent Coronavirus Disease 2019 in Medical Staff in an Epidemic Area. *MedRxiv*. Preprint. págs 202-204.

32. Sainz Jr., B., Mossel, E.C., Peters, C., Garry, R.F., (2004). Interferon-beta and interferon-gamma synergistically inhibit the replication of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV). *Virology* 329, págs. 11–17.
33. Ojeda, L. A.-P.-C.-G.-R. (2020). Propuestas de tratamiento de la infección por SARS-CoV-2: análisis de la evidencia. *Medicina Interna de México*, págs- 670-687.
34. Mantlo, E.K., Bukreyeva, N., Maruyama, J., Paessler, S., Huang, C., (2020). Potent antiviral activities of Type I interferons to SARS-CoV-2 infection. *Antivir. Res.* 179, págs. 104-811.
35. Cinatl, J., Morgenstern, B., Bauer, G., Chandra, P., Rabenau, H., Doerr, H., (2003). Treatment of SARS with human interferons. *Lancet* 362, págs. 293–294.
36. Sallard, E., Lescure, F.-X., Yazdanpanah, Y., Mentre, F., Peiffer-Smadja, N., Florence, A., Yazdanpanah, Y., Mentre, F., Lescure, F.-X., Peiffer-Smadja, N., (2020). Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antivir. Res.* 178, págs. 104791.
37. Lokugamage, K.G., Hage, A., de Vries, M., Valero-Jimenez, A.M., Schindewolf, C., Dittmann, M., Rajsbaum, R., Menachery, V.D., (2020). Type I interferon susceptibility distinguishes SARS-CoV-2 from SARS-CoV. *J. Virol.* págs. 1-8
38. Sondos Midassi, A. B. (2020). Efficient degradation of chloroquine drug by electro-Fenton oxidation. Elsevier , págs. 1-11.
39. Magnus Lindroos, D. H. (2019). Continuous removal of the model pharmaceutical chloroquine from water using melanin-covered Escherichia coli in a membrane bioreactor. Elsevier , págs. 74-80.
40. Luca Sbardella, J. C.-R. (2018). Advanced biological activated carbon filter for removing pharmaceutically active compounds from treated wastewater. Elsevier, págs. 521-528.
41. Efraím A.Serna-Galvisa, J. S.-A.-C.-L.-P. (2019). Effective elimination of fifteen relevant pharmaceuticals in hospital wastewater from Colombia by combination of a biological system with a sonochemical process. Elsevier, págs. 623-632.
42. I.C.Iakovides, b.-K. ,.-K. (2019). Continuous ozonation of urban wastewater: Removal of antibiotics, antibiotic-resistant Escherichia coli and antibiotic resistance genes and phytotoxicity. Elsevier , págs. 333-347.

43. Thomas A. Ternesa, J. (2003). Ozonation: a tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from wastewater? Elsevier, págs. 1976–1982.
44. L.Clouzota, P. D. (2010). Membrane bioreactors for 17 α -ethinylestradiol removal. Elsevier, págs. 81-85.
45. T.A.Ternes, U. M.-D. (1990). Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants I. Investigations in Germany, Canada and Brazil. Elsevier, págs. 81-90.
46. A C Johnson, J. P. (2001). Removal of endocrine-disrupting chemicals in activated sludge treatment works. Elsevier, págs. 697-703.
47. Minja Bogunović, I. I.-T. (2020). Removal of selected emerging micropollutants from wastewater treatment plant effluent by advanced non-oxidative treatment - a lab-scale case study from Serbia. Elsevier, págs. 1-47
48. Pignatello, J.J., Oliveros, E., & MacKay, A. (2006). Advanced Oxidation Processes for Organic Contaminant Destruction Based on the Fenton Reaction and Related Chemistry. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology* 36 (1), págs. 1-84.
49. Levchuk, I., Bhatnagar, A., & Sillanpää, M. (2014). Overview of technologies for removal of methyl tert-butyl ether (MTBE) from water. *Science of The Total Environment* págs. 476-477, 415-433.
50. Bautista, P., Mohedano, A.F., Gilarranz, M.A., Casas, J.A., & Rodríguez, J.J. (2007). Application of Fenton oxidation to cosmetic wastewaters treatment. *Journal of Hazardous Materials* 143 (1- 2), págs. 128-134.
51. Litter, M.I., & Quici, N. (2010). Photochemical advanced oxidation processes for water and wastewater treatment. *Recent Patents on Engineering* 4, págs. 217-241.
52. Rubio-Clemente, A., Torres-Palma, R.A., & Peñuela, G.A. (2014). Removal of polycyclic aromatic hydrocarbons in aqueous environment by chemical treatments: A review. *Sciences of The Total Environment* 478, págs. 201-225.
53. Burbano, A.A., Dionysiou, D.D., & Suidan, M.T. (2008). Effect of oxidant-to-substrate ratios on the degradation of MTBE with Fenton reagent. *Water Research* 42 (12), págs. 3225-3239.
54. Babuponnusami, A., & Muthukumar, K. (2014). A review on Fenton and improvements to the Fenton process for wastewater treatment. *Journal of Environmental Chemical Engineering* 2 (1), págs. 557-572.

55. Dopar, M., Kusic, H., & Koprivanac, N. (2011). Treatment of simulated industrial wastewater by photo-Fenton process. Part I: The optimization of process parameters using design of experiments (DOE). *Chemical Engineering Journal* 173(2), págs. 267-279
56. Vásquez, R. E. (2015). Estudio de biorreactor de membrana para el tratamiento de aguas residuales urbanas. *Escuela Politécnica Superior*, págs.1-99.
57. Langlais, B., y otros. (1992). Test on Microfiltration as a tertiary Treatment Downstream of Fixed Bactery Filtration. s.l. : Water, Sciencie and Technology, págs.1-10
58. Meng, F., y otros. (2009). Recent Advances in Membrane Bioreactors (MBRs): Membrane Fouling and Membrane Material. s.l. : Water Research, págs. 1-7
59. Grease, S. L. (1987). Granular Activated Carbon Filter - Adsorber Systems. . *Awwa*, 64-74.
60. Seyedali Asgharzadehahmadi, A. A. (2016). Sonochemical reactors: Review on features, advantages and limitations. *Elsevier*, págs.302-314.
61. Stover. E, C. H. (2012). Manual de diseño : Desinfeccion de aguas residuales municipales. *Elsevier*, págs. 1-9.
62. María Esther Arcos Serrano, G. F. (1993). Procesos biologicos de tratamiento para la estabilizacion de residuos liquidos toxicos. *Cenapred*, págs. 1-101.
63. Félicien Mazille, D. S. (2018). Coagulación, floculación y separación. *Gass Perspective* , págs. 1-3.