UNIVERSIDAD NACIONAL DE MOQUEGUA

ESCUELA PROFESIONAL DE INGENIERâA AMBIENTAL

"DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE MÉTODO DE ANÁLISIS CROMATOGRÁFICO PARA LA DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE RESIDUOS DE IVERMECTINA EN EL EFLUENTE DE LA PTAR OMO MOQUEGUA"

TESISTA:

Bach. ELVIS JACK COLQUE AYMA

ASESOR:

FRANZ ZIRENA VILCA

Para optar el Título Profesional de:

INGENIERO AMBIENTAL

MOQUEGUA – PERÚ

2023

UNAM
UNIVERSIDAD NACIONAL DE MOQUEGUA

UNIVERSIDAD NACIONAL DE MOQUEGUA
UNAM
FEDATARIO

ESCUELA PROFESIONAL DE INGENIERÍA AMBIENTAL

Folio Nº 034

ACTA DE SUSTENTACIÓN

I. Modalidad:

Tesis	:	X
Trabajo de Suficiencia Profesional	:	
Otro:	:	

II. Documento de aprobación para la sustentación:

Resolución de Facultad N°. 367 - 2022 - FACIA - UNAM

Fecha: 28/12/2022

III. El jurado ha dictaminado la (el) Tesis, TITULADO:

"Desarrollo y Validación de Método de Análisis Cromatográfica Para la Detección y Cuantificación de Residuos de Ivermectina en el Efluente de la PTar OMO Moquegua"

Bachiller: Elvis Jack Colque Ayma

Asesor Principal: Dr. Franz Zirena Vilca

Co-Asesor: .....

IV. Se dictamina:

Como: Aprobado por Unanimidad la sustentación de manera:

Presencial [X] Virtual [ ]

Con nota: Quince (15) por lo que; Sí [X] No [ ]

Opta el Título Profesional de INGENIERO AMBIENTAL.

Siendo las 12:05 horas, del 29 de diciembre del año 2022 se procede con la firma en conformidad de lo dictaminado por el Jurado.

M.Sc. Mario Roman Flores Roque
Presidente

MSc. Rodolfo Sanchez Valencia
Primer Miembro

M.s.c. Suly Alicia Ceballos Apaza
Segundo Miembro

Elvis Jack Colque Ayma
42541123
Bachiller

DEDICATORIA

Especialmente a mi madre y padre por todo el apoyo incondicional durante todo el proceso de formación profesional.

AGRADECIMIENTO

Quiero brindar todo mi agradecimiento a la Universidad Nacional de Moquegua y a la escuela profesional de ingeniería ambiental, que junto a todos sus docentes me impartieron un conjunto de conocimientos los cuales me sirvieron para poder desarrollarme profesionalmente, y en especial a mi gran maestro, mentor y asesor Franz Zirena Vilca, quien con paciencia y la gran confianza depositada en mí, me sirvieron para poder crecer profesionalmente y a la vez sentir esa pasión única por la ciencia e investigación, muchas gracias mi gran maestro.

Al mismo tiempo aprovecho para agradecer a Mario Colque y a mi madre Hilda Ayma Flores, por todo el cariño y coraje que me ha transmitido durante este proceso; luchadora en todo sentido y la mejor maestra que tengo. Llegando a la conclusión de que "a veces los superhéroes no llevan capa… tu madre mía eres prueba de ello". Asimismo, agradezco también a katherin mi única y valiente hermana y a mi super amiga katerin Ccalla, quienes han estado alentándome constantemente a no rendirme y siempre conseguir lo que nos proponemos y sin importar cuanto tarde. Solo queda decirles que ¡lo logramos! Ahora vamos por más…

Al laboratorio de Contaminantes Orgánicos y Ambiente del IINDEP de la UNAM, y al proyecto denominado "PRESENCIA DE RESIDUOS DE ANTIBIÓTICO EN EL RÍO OSMORE, EN AGUA POTABLE DE LAS CIUDADES DE ILO Y MOQUEGUA Y SU RELACIÓN CON LA SALUD EN LA POBLACIÓN" aprobado con RESOLUCIÓN DE COMISIÓN ORGANIZADORA N° 0310-2020-UNAM, proyecto por el cual se pudo implementar el laboratorio tanto con equipos e insumos. Los cuales me permitieron poder desarrollar mi proyecto de tesis y con el apoyo y cooperación de todos sus integrantes del grupo de investigación que lo conforman.

Agradecer al financiamiento canon "IV CONCURSO DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENCIÓN DEL TÍTULO PROFESIONAL CON FINANCIAMIENTO DE CANON MINERO, SOBRE CANON Y REGALÍAS MINERAS, UNAM-2021, aprobado mediante Resolución de Comisión Organizadora N° 1155-2021-UNAM", con el cual se pudo realizar la compra de solventes y reactivos, así como la pasantía de capacitación a la universidad de SAO PAULO BRASIL-CENA centro de energía nuclear en la agricultura.

Un extenso agradecimiento a la EPS Moquegua S.A, por permitirme el ingreso a sus instalaciones y poder realizar el monitoreo respectivo en la planta de tratamiento de agua residual Omo.

Al Dr. Juan Luis Ccamapaza Aguilar, por su apoyo durante el reconocimiento de los puntos de muestreo en la PTAR Omo.

RESUMEN

Este estudio desarrolló y validó un método de análisis cromatográfico para detectar y cuantificar la presencia de residuos de Ivermectina en el efluente de agua residual de la PTAR Omo Moquegua. Realizando un monitoreo durante 5 días tanto para el afluente como efluente. No obstante, este estudio incluyo un antiparasitario (Ivermectina) el cual se determinó mediante un Cromatógrafo liquido de ultra alto rendimiento (UHPLC) acoplado a un detector de arreglo de diodos (DAD), asimismo, se realizó los requisitos necesarios para validar el método, los cuales son: selectividad, linealidad, límite de detección, límite de cuantificación y recuperación. Los mismo que a su vez, muestran resultados eficientes, los cuales garantizan ser selectivos para el antiparasitario detectado en un tiempo de retención de 3.1 min; la linealidad otorgo un coeficiente de correlación de 0.00095 ($r < 0.99$); con límite de detección desde 0.003 $\mu g\ mL^{-1}$; con límite de cuantificación desde 0.01 $\mu g\ mL^{-1}$ y una recuperación promedio del 90% (Con fortificación 0.1 $\mu g\ mL^{-1}$). De modo que, se cumplió de manera eficiente con el proceso de validación de método cromatográfico. No obstante, enseguida se realizó la detección de Ivermectina en planta de tratamiento de agua residual. Demostrando presencia de Ivermectina en afluente con una concentración máxima de hasta 0.19 $\mu g\ L^{-1}$ (para el día 1) y efluente con 0.086 $\mu g\ L^{-1}$ (para el día 4). Los mismos que, han demostrado un proceso de remoción de hasta 64 % (Día 1) y un mínimo de 13 % (Día 03); presentando ineficiencia de remoción para la IVM. De modo que, es inevitable el ingreso de estas aguas residuales con concentraciones no degradadas de Ivermectina a las aguas superficiales, generando severos riesgos ambientales; por ende, es necesarios implementar nuevos procesos de tratamiento capaces de mejorar la remoción del antiparasitario de la Ivermectina.

Palabras claves: Cromatografía, Antiparasitarios, Ivermectina, Validación.

INDICE

I Planteamiento de problema 19

1.1 Descripción y formulación del problema 19

- Interrogante general 21
- Interrogantes especificas 22

1.2 Objetivos 22

1.2.1 Objetivo general 22

1.2.2 Objetivos específicos 22

1.3 Justificación e importancia 23

1.4 Hipótesis 24

1.4.1 Hipótesis general 24

1.4.2 Hipótesis especificas 24

1.5 Variables 25

II Marco teórico 26

2.1 Antecedentes de estudio 26

2.1.1 Nacional 26

2.1.2 Internacional 27

2.2 Bases teóricas 29

2.2.1 Coronavirus 2019 (COVID 19) 29

2.2.2 Medicamentos 33

2.2.3 Antimicrobianos 34

- Efectos eco toxicológicos de la Ivermectina 36
- Mecanismos de acción de la Ivermectina 37

2.2.4 Planta de tratamiento de agua residual 38

2.2.5 Presencia de antibiótico en el ambiente 44

2.2.6 Cromatografía 45

2.3 Definiciones de términos 46

III Metodología 47

3.1 Tipo y nivel de investigación 47

3.1.1 Tipo de investigación 47

3.1.2 Nivel de investigación 47

3.2 Ámbito temporal y espacial 47

3.2.1 Temporal 47

3.2.2 Espacial 47

3.3 Población y muestra 50

3.4 Instrumentos 50

3.4.1 Instrumentos para la colección de datos 50

A. Materiales 50

B. Equipos 51

C. Indumentaria de protección 51

D. Reactivos 52

3.5 Procedimiento 52

3.5.1 Desarrollo y validación 52

3.5.2 Selectividad 52

3.5.3 Determinación del límite de detección (LD) 54

3.5.4 Determinación del límite de cuantificación (LQ) 55

3.5.5 Linealidad 56

3.5.6 Prueba de recuperación 59

3.5.7 Técnicas e instrumentos para la recolección de datos (Análisis de datos) 62

3.5.8 Detectar y cuantificar residuos de Ivermectina en el efluente de la PTAR Omo Moquegua 63

- Flujograma del método de validación para IVM 67

IV Resultados y discusión 68

4.1 Resultados 68

4.1.1 Desarrollo analítico 68

4.1.2 Selectividad del método 70

4.1.3 Linealidad del sistema 71

4.1.4 Límite de detección 73

4.1.5 Límite de cuantificación 75

4.1.6 Recuperación del método 76

4.1.7 Existe presencia de ivermectina en el efluente de la PTAR Omo Moquegua 80

4.2 Discusión 88

V Conclusiones 93

VI Recomendaciones 95

VII Referencias 96

VIII Anexos 110

Índice de Tablas

Tabla 1 *Operacionalización de variables* 25

Tabla 2 *Estructura química de la Ivermectina* 35

Tabla 3 *Ubicación de los puntos de monitoreo de la PTAR Omo Moquegua* 50

Tabla 4 *Evaluación de la selectividad* 53

Tabla 5 *Evaluación de los parámetros de desempeño correspondiendo a la selectividad.* 54

Tabla 6 *Evaluación de los parámetros de desempeño correspondiendo al intervalo lineal.* 57

Tabla 7 *Cálculo de la recta de regresión lineal* 58

Tabla 8 *Curva de calibración de las concentraciones 0.01, 0.5, 1, 2 y 4 respectivamente* 59

Tabla 9 *Evaluación de los parámetros de desempeño correspondiendo a la recuperación* 60

Tabla 10 *Recuperación para contenido en alimentos y agua* 61

Tabla 11 *Porcentaje del criterio de aceptación* 61

Tabla 12 *Recuperación para residuos y contaminantes en alimentos y agua* 62

Tabla 13 *Características de la columna empleada* 68

Tabla 14 *Cálculo de la curva empleada para la calibración de la Ivermectina* . 72

Tabla 15 *Resultados del límite de detección para IVM* 74

Tabla 16 *Resultados del límite de cuantificación para IVM*..... 75

Tabla 17 *Porcentaje de recuperación* 77

Tabla 18 *Repetibilidad del método para la recuperación de Ivermectina*..... 79

Tabla 19 *Prueba de normalidad de Shapiro Wilk*..... 80

Tabla 20 *Prueba estadístico de U de Mann Whitney (prueba no paramétrica)* .. 80

Tabla 21 *Concentración de Ivermectina encontrado en el afluente y efluente*.... 83

Tabla 22 *Tabla representativa de la estadística realizada* 83

Tabla 23 *Tabla representativa del porcentaje de remoción* 85

Tabla 24 *Resumen de datos tomados en campo*..... 87

Tabla 25 *Matriz de consistencia*..... 110

Tabla 26 *Equipos, materiales y reactivos* 112

Índice de Figuras

Figura 1 *Mapa de Ubicación de los puntos para la extracción de muestras de la PTAR Omo.* 49

Figura 2 *Representación del pico cromatográfico de la Ivermectina*..... 70

Figura 3 *Espectro cromatográfico del analito de ivermectina a una concentración de 1µg* mL^{-1} 71

Figura 4 *Correlación entre el área y las concentraciones de preparaciones a distintas concentraciones del analito de IVM* 72

Figura 5 *Señal ruido obtenido con la concentración mínima y la señal ruido obtenida de la leída cromatográfica* 74

Figura 6 *BloxPlot representativo de las concentraciones de ivermectina en Afluente y Efluente de la PTAR Omo Moquegua* 84

Figura 7 *Porcentaje de remoción de ivermectina por la planta de tratamiento de agua residual Omo Moquegua*..... 85

Figura 8 *Gráfico representativo de las concentraciones de pH* 86

Figura 9 *Representación de las temperaturas tomadas durante el monitoreo* 87

Figura 10 *Solicitud de permiso para el ingreso a la PTAR Omo* 119

Figura 11 *Registro de cadena de custodia* 120

Figura 12 *Registro de datos de campo*..... 121

Figura 13 *Figura representativa de la señal ruido obtenida de la concentración más baja de la curva de calibración* 123

Figura 14 *Ajustes realizados al sistema para la realización de la detección de la IVM* 130

Figura 15 *Control del porcentaje a ingresar para los solventes utilizados en la fase móvil* 130

Figura 16 *Integración y calibración de la curva asignada para la realización de la linealidad* 131

Índice de fotografias

Fotografía 1 *Llenado de datos y registro de la ubicación a tomar la muestra* . 122

Fotografía 2 *Planta de tratamiento de agua residual Omo Moquegua*..... 122

Fotografía 3 *Puesta de viales al concentrador de muestras con gas nitrógeno* 124

Fotografía 4 *Muestras de viales contenidas con 10 ml de MEOH + la concentración del analito de ivermectina desconocido en las muestras previo a ser evaporados con N*..... 124

Fotografía 5 *Paso por el Manifold las muestras de agua residual a través de un cartucho de Silice C18, con ayuda de una bomba al vacío.* 125

Fotografía 6 *Muestra de agua residual filtrada utilizando un embudo buchner y un Kitasato* 125

Fotografía 7 *Equipo multiparámetro de campo (pH, temperatura, OD y Cond) del personal encargado de la EPS Omo Moquegua* 126

Fotografía 8 *Equipo multiparámetro perteneciente al laboratorio de la escuela profesional de ingeniería ambiental* 126

Fotografía 9 *Equipo de brazo telescópico utilizado para la recolección de muestras en lugares de difícil acceso* 127

Fotografía 10 *Ubicación del efluente de las aguas tratadas por la PTAR Omo* 127

Fotografía 11 *Ubicación del afluente de las aguas residuales ingresante a la PTAR Omo* 128

Fotografía 12 *Colecta de muestra del ingreso de las aguas tratadas (Afluente)* 128

Fotografía 13 *Sensor de caudal marca VEGAMET 841* 129

Fotografía 14 *Velocidad aproximada de la salida del agua tratada (Efluente)* 129

ABREVIATURAS

ACN: Acetonitrilo

ECDC: Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades

DAD: Detector de Arreglo de Diodos

OMS: Organización mundial de la salud

FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación

FDA: Administración de alimentos y medicamentos

GPS: Sistema de Posicionamiento Global

UHPLC: Cromatografía Liquida de Ultra Alto Rendimiento

IVM: Ivermectina

LC-DAD: Cromatografía Liquida Acoplado a detector de diodos

LDM: Límite de Detección del Método

PTAR: Planta de Tratamiento de Aguas Residuales

RSD: Desviación Estándar Relativa

SPE: Extracción en Fase Solida (SPE sigla en inglés)

AFL: Afluente

EFL: Efluente

DDD: Dosis diaria definida

ARB: Bacterias resistentes a los antibióticos

Introducción

La aparición de la pandemia, ha provocado gran tensión en cuanto al ambiente y a la salud de las personas; al mismo tiempo, surge una serie de opciones capaces de poder contrarrestar el COVID 19. Es así que, el uso constante de Ivermectina comienza a incrementarse; esto debido a su alta capacidad antiviral para una serie de virus e incluido el COVID (Caly et al. 2020). De modo que, se realizaron estudios sobre la utilización de Ivermectina para tratar el SARS- COV-2, otorgando resultados positivos durante 48 horas (Caly, Wagstaff, and Jans 2012). Pero, se rechazó su uso debido a su capacidad de tener propiedades inflamatorias y que estas a su vez, influya como una posible respuesta excesiva lo cual ocasione daños severos a la salud de las personas (Mehta et al. 2020)(MINSA 2017).

De modo que, estos casos se ven reflejados en países europeos y americanos, así como también en nuestro país, donde se puede evidenciar que, productos farmacéuticos en efluentes de PTARs muestran niveles en ppb (partes por billón). No obstante, surge una preocupación sobre el uso excesivo de fármacos y que estos residuos de antibióticos a su vez fueran a parar a sistemas de alcantarillado a través de excreta y orina (Nieto-Juárez, Torres-Palma, A.M. Botero-Coy, et al. 2021). Ocasionando por consiguiente su llegada a plantas de tratamiento de agua residual (Mehta et al. 2020); así como también, de ocasionar la generación del incremento de concentraciones de hasta 0.25 $\mu g\ L^{-1}$ de antibióticos como la Azitromicina presentes en sedimentos de plantas de tratamiento de agua residual (Gibs et al. 2013). Es así que, debido a su capacidad de amplio espectro como la Ivermectina, este pueda generar resistencia antimicrobiana, los cuales a su vez tiendan a no ser degradadas por completo y se depositen en matrices de agua, generando así posibles riesgos en la biota acuática (Kumari and Kumar 2021).

Por otro lado, investigaciones actuales informan sobre la presencia de algunos fármacos como la Hidroxicloroquina, Azitromicina e Ivermectina los cuales se encuentran presentes en el medio ambiente (Nippes et al. 2021); los que a su vez mediante estudios y monitoreos realizados en EEUU afirman encontrar concentraciones de Azitromicina de entre $14.900 \pm 1700\ pg\ mL^{-1}$ (Koch et al. 2005); Asimismo, monitoreos realizados en el Perú en las PTARs de los departamentos de puno, cuzco y lima; evidencian concentraciones de Azitromicina, ciprofloxacino y

otros medicamentos de hasta 1.87 μg L^{-1} (Nieto-Juárez, Torres-Palma, A.M. Botero-Coy, et al. 2021); no obstante, lo mismo ocurre con el uso indiscriminado de la Ivermectina, este último aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para uso en animales mas no en personas (Caly et al. 2020); Pero, otorga resultados positivos en pruebas in vitro, el cual permita ser utilizado como un remedio eficaz para el COVID – 19. En perspectiva, el presente proyecto desarrolló y validó un método de análisis cromatográfico para detectar y cuantificar la presencia de residuos de Ivermectina en el efluente de agua residual de la PTAR Omo Moquegua.

I Planteamiento de problema

1.1 Descripción y formulación del problema

La aparición de la pandemia del coronavirus 2019 (COVID-19) comienza a afectar al mundo a principios del 2020 y esta tiene una extensión muy rápida. Por lo que, a comienzos del 2021 se evidencia aproximadamente 2,7 millones de casos confirmados y una gran cifra de decesos, respectivamente (Elsaid et al. 2021). Por otro lado, investigaciones sobre opciones de tratamiento y una amplia lista de medicamentos disponibles para afrontarlo están apareciendo; de forma que, estos también están presentes en ensayos clínicos y protocolos de uso compasivo que se basan en pruebas in vitro (Chedid et al. 2021). Cabe señalar que, esta lista incluye antimicrobianos con actividad potencial contra COVID-19 como la Ivermectina, siendo este un antiparasitario aprobado por la FDA (Food and Drug Administration). Asimismo, muchos de estos ya se utilizan en ensayos clínicos en Marsella (Francia), EEUU y en la Unión Europea. No obstante, son estos los países que se encuentran en un nivel alto en consumo de antibióticos durante décadas y según los datos del ECDC (Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades) el consumo medio de agentes antibacterianos desde 1997 al 2005 asciende a 19,5 de dosis diaria definida (DDD) por 1.000 habitantes y debido a ello, hoy en día aún se encuentra en aumento (Ammon 2020). En consecuencia, algunas instalaciones de aguas residuales informan un incremento en el nivel de carga orgánica con productos químicos persistentes que se forman como producto indirecto de plantas de tratamientos (Fijalkowski et al. 2017); no obstante, esta creciente producción de lodos conduce a un aumento preocupante de la relación entre lodos totales generados y lodos gestionados.

Ciertamente se provocó una crisis sin precedentes tanto en los sistemas y los recursos de atención sanitaria a nivel mundial. Esto implica la importancia de la prevención y el control de la infección mediante medidas como la higiene personal, el autoaislamiento y el uso intensivo de fármacos. Dando como resultado una mayor exposición de los pacientes a los antimicrobianos que a menudo se utilizan de forma subóptima o inapropiada (Rawson et al. 2020). Además, muchos artículos científicos con opciones de tratamiento y una lista de medicamentos disponibles para ayudar y prevenir el COVID-19 están apareciendo. Al mismo tiempo, Varios

agentes son utilizados en ensayos clínicos y protocolos de uso compasivo y muchos de ellos se basan en experiencia clínica. Por otro lado, se evidencia el surgimiento de antecedentes sobre el impacto del brote en la angustia psicológica y los síntomas de la enfermedad mental en las personas; evidenciando que los síntomas de ansiedad, depresión y el estrés auto informado son reacciones psicológicas más comunes, las que generan la automedicación y el consumo de antibióticos injustificados (Gras et al. 2020); lo cual es muy contradictorio a lo que define la OMS (organización mundial de la salud) quien define a la automedicación responsable como "la práctica de las personas para tratar dolencias y afecciones con medicamentos aprobados otorgando así su seguridad y efectividad" (COVID-2021). En Estados Unidos, la Azitromicina e Ivermectina se les considera como agentes antimicrobianos de amplio espectro; considerándolos viables y aprobados para uso en personas. Por ese motivo, es muy probable que se encuentren en plantas de tratamiento de aguas residuales, donde su amplio espectro de actividad antimicrobiana puede conducir al desarrollo de la resistencia bacteriana (Koch et al. 2005). Es preciso señalar que, publicaciones actuales informan sobre los efectos eco toxicológicos de algunos de los fármacos reposicionados que se utilizan para COVID-19; considerando que, las aguas superficiales y subterráneas pueden estar contaminados con algunos medicamentos antivirales que son difíciles de eliminar, tal es el caso del uso indiscriminado de Ivermectina, originados por paginas sin sustento médico (Kumari and Kumar 2021).

Es evidente el consumo excesivo de fármacos y por ende su posible arribo de estos residuos a las plantas de tratamiento de agua residuales (PTARs), que a su vez se convierten en una fuente dispersora de contaminantes emergentes como los antibióticos y su posible resistencia antimicrobiana; no obstante, algunas PTARs durante el proceso de tratamiento convencional, son capaces de reducir significativamente el ARB (bacterias resistentes a los antibióticos); sin embargo, no son lo suficientemente eficientes en su eliminación (Pazda et al. 2019) y como consecuencia, ocasionan su acumulación en lodos y se convierten en fuentes de emisiones tardías de ARG (genes de resistencia a los antibióticos). Es preciso señalar que, debido a su metabolismo en personas, algunas quinolonas ingeridas por ellas no se degradan después de ser excretadas (Chen et al. 2021) y se transportan por microorganismos presentes en los sedimentos; de modo que, se exponen en el

medio ambiente durante un tiempo prolongado y dan lugar a concentraciones de nano gramos (Hiller et al. 2019). No obstante, una considerable cantidad de antibióticos continúan y siguen siendo expuestos en los sistemas de alcantarillado previo a su descarga en las PTARs y que en muchos casos la tecnología no es lo suficientemente eficiente para eliminarlos. Es así que, surge una tensión alarmante en estas aguas receptoras y que a su vez comprometen gravemente la salud de las personas y el medio ambiente.

Investigaciones actuales informan sobre la presencia de algunos fármacos como Hidroxicloroquina, Azitromicina e Ivermectina los cuales se encuentran presentes en el ambiente (Nippes et al. 2021); de tal forma que, estudios realizados en el noreste de Kansas EEUU afirman encontrar concentraciones considerables de Azitromicina 14.900 ± 1700 pg/ml (Koch et al. 2005). Asimismo, un análisis de antibióticos en una PTAR en Kansas entre los meses de marzo a junio del 2020, donde los resultados cromatográficos evidencian un incremento de Ivermectina con concentraciones entre 10 a 40 ng / L durante las primeras semanas de marzo (Nason et al. 2021). Por otro lado, Los monitoreos en las PTARs de países europeos sobre 53 antibióticos, consideran a la Azitromicina e Ivermectina dentro de los 12 antibióticos con mayor presencia y con concentraciones que oscilan hasta 598 ng / L (Rodriguez-Mozaz et al. 2020), generando así una alarmante situación. No obstante, en el Perú en las PTARs de los departamentos de Puno, Cuzco y Lima; evidencian concentraciones de Azitromicina hasta 1.87 μg / L (Nieto-Juárez, Torres-Palma, A.M. Botero-Coy, et al. 2021), lo mismo, ocurre en el uso indiscriminado de la Ivermectina, este último aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) (Caly et al. 2020) como un remedio eficaz para el COVID – 19. Es por ello que, se desarrolló y validó un método de análisis cromatográfico para detectar y cuantificar residuos de Ivermectina en el efluente de agua residual de la PTAR Omo Moquegua.

- **Interrogante general**

¿El método de análisis cromatográfico desarrollado y validado permitirá detectar y cuantificar residuos de Ivermectina en el efluente de la PTAR Omo Moquegua?

- **Interrogantes especificas**

¿El método de análisis cromatográfico acoplado a un sistema UHPLC-DAD es selectivo y específico para la detección y cuantificación de Ivermectina en agua residual?

¿El método de análisis cromatográfico acoplado a un sistema UHPLC-DAD para la detección y cuantificación de Ivermectina en agua residual es lineal, muestra un coeficiente de correlación $r \geq 0.99$ para la detección y cuantificación de Ivermectina?

¿El método de análisis cromatográfico acoplado a un sistema UHPLC-DAD para la detección y cuantificación de Ivermectina muestra un límite de detección y un límite de cuantificación 0,01 y 0,1 $\mu g\ mL^{-1}$ respectivamente?

¿El método de análisis cromatográfico acoplado a un sistema UHPLC-DAD para la detección y cuantificación de Ivermectina en agua residual presenta un porcentaje de recuperación entre 70 y 120 %?

¿Existe presencia de Ivermectina en el efluente de la PTAR Omo Moquegua?

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo general

- Desarrollar y validar un método de análisis cromatográfico para la detección y cuantificación de residuos de Ivermectina en el efluente de la PTAR Omo Moquegua.

1.2.2 Objetivos específicos

- Determinar la selectividad y especificidad del método analítico para la detección y cuantificación de Ivermectina usando un sistema UHPLC-DAD.

- Determinar la linealidad del método analítico para la detección y cuantificación de Ivermectina usando un sistema UHPLC-DAD.

- Determinar el límite de detección y cuantificación de Ivermectina usando un sistema UHPLC-DAD.

- Determinar el porcentaje de recuperación del método de análisis para la determinación y cuantificación de Ivermectina en agua residual.

- Detectar y cuantificar residuos de Ivermectina en el efluente de la PTAR Omo Moquegua.

1.3 Justificación e importancia

Se tiene en cuenta que estos contaminantes emergentes, en los últimos años vienen siendo un tema altamente importante. Es así que, actualmente muchas de las investigaciones tomaron mucho interés por estos contaminantes durante esta pandemia. Al mismo tiempo, investigaciones a nivel mundial evidencian la presencia de estos fármacos como la Ivermectina en plantas de tratamiento de aguas residuales; en donde, cuya presencia ha causado alteraciones negativas en el ecosistema y en la salud de las personas.

No obstante, es evidente la carencia de eficiencia que existe en las plantas de tratamiento de aguas residuales en nuestro país; que, si bien es cierto durante el periodo de degradación, no tienden a remover por completo dichas moléculas. Es así que dichas aguas con concentraciones aun sin remover, son vertidas a aguas superficiales (ríos, lagos y mar), tal es el caso de la PTAR Omo, el cual vierte sus aguas al Rio Osmore y son justamente estas aguas rio abajo, las tomadas como fuente de agua potable para la población.

Los estudios e investigaciones realizados en nuestro país con relación a la presencia de antibióticos presentes en plantas de tratamiento de aguas residuales, son muy escasos. No obstante, muchas de las técnicas y metodologías como es el caso de la cromatografía liquida acoplada a detectores DAD, requieren de mayores estudios, debido a los pocos trabajos realizados en esta línea de investigación de contaminantes orgánicos emergentes. Asimismo, es necesario difundir esta técnica de cromatografía liquida en nuestro país, con el objetivo de estar a la vanguardia frente a los posibles problemas que estos contaminantes podrían ocasionar con su

presencia en matrices de aguas y suelo, y que estos a su vez tiendan a afectar de manera negativa a la vida acuática y a la salud de las personas. Es así que, es de mucha importancia el desarrollo y la validación de un método de análisis cromatográfico para la detección y cuantificación de residuos de Ivermectina en el efluente de la PTAR Omo Moquegua.

1.4 Hipótesis

1.4.1 Hipótesis general

El método analítico desarrollado y validado es adecuado para la detección y cuantificación de residuos de Ivermectina en el efluente de la PTAR Omo Moquegua.

1.4.2 Hipótesis especificas

- El método de análisis cromatográfico acoplado a un sistema UHPLC-DAD es selectivo y específico para la detección y cuantificación de Ivermectina en agua residual.

- El método de análisis cromatográfico acoplado a un sistema UHPLC-DAD para la detección y cuantificación de Ivermectina en agua residual es lineal, muestra un coeficiente de correlación (r) ≥ 0.99 para la detección y cuantificación de Ivermectina.

- El método de análisis cromatográfico acoplado a un sistema UHPLC-DAD para la detección y cuantificación de Ivermectina muestra un límite de detección y un límite de cuantificación 0.01 y 0.1 µg mL-1 respectivamente.

- El método de análisis cromatográfico acoplado a un sistema UHPLC-DAD para la detección y cuantificación de Ivermectina en agua residual presenta un porcentaje de recuperación entre 70 y 120 %.

- Existe presencia de Ivermectina en el efluente de la PTAR Omo Moquegua.

1.5 Variables

Tabla 1

Operacionalización de variables

Variables	Concepto	Indicación
Selectividad/Especificidad	El grado en que el método puede cuantificar el analito en presencia de otros analitos.	Para demostrar que no existe interferencias que afecten los resultados de la valoración
Linealidad	Es la capacidad para obtener resultados de análisis que son directamente proporcionales a la concentración de un analito en muestra.	C.V. ≤ 20% r ≥ 0.99 t intercepto < t tab t pendiente > t tab
Límite de detección	Es la cantidad más pequeña en el analito en la muestra que pueda detectarse.	LD= 3.3 * S/B
Límite de cuantificación	Es la cantidad más pequeña del analito que se puede determinar cuantitativamente.	LQ= 10 * S/B
Recuperación	Es entendido como la recuperación entre los ensayos.	Las recuperaciones optimas son desde 70 a 120%

II Marco teórico

2.1 Antecedentes de estudio

2.1.1 Nacional

Nieto-Juárez, Torres-Palma, A. M. Botero-Coy, et al. (2021), trataron sobre la remoción de sustancias farmacéuticas en plantas de tratamiento de aguas residuales municipales de Perú, así como también el impacto de estos compuestos en las aguas superficiales que reciben aguas residuales tratadas. Para ello, se analizaron muestras de PTARs de Lima, Cusco, Puno y Juliaca (Altiplano Peruano), así como de aguas superficiales (confluencia de los ríos Torococha y Coata en Juliaca). En este estudio se analizaron un total de 38 fármacos objetivo y se determinaron mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS / MS). Y donde, alrededor del 60 y el 75% de los productos farmacéuticos objetivo podrían cuantificarse en aguas superficiales y PTARs, respectivamente. El Acetaminofén fue el fármaco que se encontró en la concentración más alta y estuvo presente en todas las muestras de aguas residuales tratadas alcanzando valores promedio superiores a 100 μg / L en el departamento de Puno. El fármaco antiepiléptico Gabapentina de hasta 11,85 μg / L y los antibióticos Claritromicina, Trimetoprima, Ciprofloxacina, Sulfametoxazol y Azitromicina desde 1,86 a 4,47 μg / L en la PTAR de Lima. No obstante, en aguas superficiales, la concentración más alta correspondió también al Acetaminofén (28,70 μg / L) seguido del Sulfametoxazol (4,36 μg / L). En cuanto a la remoción de productos farmacéuticos, los datos de este trabajo mostraron que la PTAR de Cusco fue más eficiente que la PTAR de Lima. Sin embargo, muchos productos farmacéuticos presentaban concentraciones en las aguas residuales tratadas similares o incluso superiores a las de las aguas residuales afluentes. El riesgo ecológico ambiental de los productos farmacéuticos se evaluó con base en el Cociente de Riesgo (RQ) calculado en el agua residual tratada y el agua superficial a partir de los datos de concentración encontrados en las muestras. De modo que, tres antibióticos (Claritromicina, Ciprofloxacina y Clindamicina) y el analgésico acetaminofén suponían un alto riesgo ambiental (RQ ≥ 1) en el medio acuático. En el río, todos los antibióticos (excepto el Norfloxacino), así como los compuestos analgésico-antiinflamatorios acetaminofeno, diclofenaco, representaban un alto

riesgo ambiental (RQ ≥ 1). Con base en los datos reportados en este trabajo por primera vez en muestras de aguas residuales de Perú, Se puede deducir que los procesos de tratamiento aplicados en importantes ciudades de este país, no son lo suficientemente eficientes para remover productos farmacéuticos en aguas residuales. De forma que, como consecuencia se esperan graves riesgos ambientales asociados a la presencia de productos farmacéuticos en aguas residuales tratadas y aguas superficiales.

2.1.2 Internacional

Wang et al. (2021), recolectaron muestras de aguas residuales de diferentes puntos de dos PTARs y dos fábricas farmacéuticas en el este de China. Treinta y siete antibióticos dentro de las cuatro clases de fluoroquinolonas (FQ), macrólidos (MAC), sulfonamidas (SA) y tetraciclinas (CT) fueron analizados. Entre los antibióticos investigados, se detectaron 19 a 33 de los 37 compuestos objetivo al menos una vez en las aguas de las PTARs, con un rango aproximado de 12,7 μ / L. En las muestras de aguas residuales recolectadas de fábricas farmacéuticas, estaban presentes hasta 34 antibióticos con frecuencias de detección de hasta el 100%, mostrando concentraciones generalmente más altas (hasta 19,0 μ / L) que las de la PTAR. Las Fluoroquinolonas y Sulfonamidas fueron las familias de antibióticos dominantes, que representaron más del 90% de la concentración total de antibióticos en las aguas residuales. Además, la eliminación de antibióticos por anaeróbico-anóxico-óxico (A2O), biorreactor de membrana (MBR) y lodos activados convencionales (LAC) se evaluaron los sistemas. El sistema MBR exhibió el mejor desempeño, principalmente debido a los procesos de biodegradación y sorción durante los tratamientos biológicos. En particular, se detectaron sistemáticamente varios antibióticos Sulfonamidas (Sulfametoxipiridazina, Sulfametazina) y Fluoroquinolonas (Cinoxacina, Enoxacina) a niveles de concentración de μ / L en las muestras de efluentes. Las pruebas de resistencia a los antibióticos cultivables y la evaluación de riesgos indicaron que los efluentes contaminados con antibióticos facilitarían el desarrollo de bacterias resistentes y presentarían una alta toxicidad para los organismos no objetivo en el medio acuático. En general, los hallazgos sugirieron una necesidad

urgente de mejorar las tecnologías de tratamiento de aguas residuales para la eliminación simultánea de diferentes clases de antibióticos.

Rodriguez-Mozaz et al. (2020), realzaron el primer estudio de este tipo realizado a nivel internacional en Europa durante dos años consecutivos (2015 y 2016). Dentro de los 53 antibióticos monitoreados se detectaron 17 al menos una vez en el efluente final de la PTAR, es decir: Ciprofloxacino, Ofloxacino, Enrofloxacino, Orbifloxacino, Azitromicina, Claritromicina, Sulfapiridina, Sulfametoxazol, Trimetoprim, Ácido Nalidíxico, Ácido Oxicolínico, Ácido Pipexínico. Clindamicina, Metronidazol, Ampicilina y Tetraciclina. Los países que exhibieron las concentraciones medias de antibióticos en efluentes más altos fueron Irlanda y los países del sur Portugal y España. mientras que los países del norte (Noruega, Finlandia y Alemania) y Chipre mostraron una concentración total más baja. Los datos de presencia de antibióticos en los efluentes finales se utilizaron para evaluar su impacto en el medio acuático. Tanto la concentración ambiental pronosticada sin efecto (PNEC-ENVs) como las PNEC basadas en concentraciones inhibitorias mínimas (PNEC-MICs) fueron consideradas para la evaluación del impacto sobre las comunidades microbianas en los sistemas acuáticos y sobre la evolución de la resistencia a los antibióticos, respectivamente. Con base en este análisis, se proponen tres compuestos, Ciprofloxacina, Azitromicina y Cefalexina, como marcadores de contaminación por antibióticos, ya que ocasionalmente podrían suponer un riesgo para el ambiente.

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Coronavirus 2019 (COVID 19)

Esto comienza a mediados de diciembre de 2019, donde muchos de los hospitales de la ciudad de Wuhan, en la provincia de Hubei, en el interior de China, comenzaron a detectarse varios casos de neumonía. Resultando que los primeros pacientes se habían enfermado a principios de diciembre. El caso que llamo más la atención fue el de un paciente de 41 años que había sido ingresado 5 días antes, y en donde los médicos identificaron oficialmente un nuevo virus. Este perteneciente a la clase "coronavirus", la misma clase a la que pertenecen Los virus del SARS (Síndrome Respiratorio Agudo Severo) y del MERS (Síndrome Respiratorio de Oriente Medio). De modo que, Inicialmente se conoció como "nuevo coronavirus de 2019". El brote ocasiono un severo impacto en China y posteriormente se extendió al resto del mundo, lo que ha llevado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declarar la infección como "pandemia" el 11 de marzo de 2020. Muchas estrategias de contención fueron aplicadas varios países del mundo, pero dando como resultados diferentes en su eficacia, hasta el punto de que la letalidad del virus parece variar mucho en diferentes países. Al mismo tiempo, la búsqueda de vacunas y fármacos para un contagio tan amplio viene generando una considerable actividad de investigación. No obstante, los resultados no sugieren que el virus sea derrotado a la brevedad por el uso de fármacos (Mastrandrea and Zola 2020).

Mientras tanto, se ha informado, que hay pacientes con resultados positivos a la infección vírica, pero aun así pueden volver a recaer. Esto se debe a que no todos los virus se eliminan, ya que algunos siguen y permanecen latentes en el cuerpo durante un periodo de tiempo determinado sin causar ningún efecto negativo antes de comenzar a multiplicarse de nuevo. Esto explica por qué algunos virus son tan mortíferos e infecciosos; de manera que, estos virus pueden mutar y combinarse con otra célula infectada. Por eso, es fundamental la presencia de vacunas los cuales frenen y eliminen completamente el virus que posiblemente siga presente en el cuerpo. Por lo tanto, todo el mundo se encuentra esperando frenar por completo la curva del brote de coronavirus y poder recuperarnos de los impactos sufridos en la economía, salud, tecnología entre otros (Thomas Hobbes Moore & Thomas Heng

2019). Es así que, se vino recomendando algunas acciones para su control, tales como:

2.2.1.1 Higiene personal

La salud, como necesidad y derecho fundamental de los ciudadanos, está entrañablemente ligada al rendimiento escolar, a la calidad de vida y a la productividad económica. En este sentido, uno de los aspectos que debe ser atendido, fomentado y promocionado desde el hogar, la escuela, los establecimientos de salud y otras organizaciones, es el desarrollo de hábitos de higiene personal, social y ambiental, que conduzcan al cuidado al mantenimiento y prevención de la salud. Por lo tanto, es necesario desarrollar en la familia, en la escuela y en la comunidad conocimientos y habilidades sobre este importante tema, con el fin de favorecer actitudes para el cumplimiento y promoción de hábitos de higiene, con la participación de todos los actores de la sociedad en campañas de difusión y promoción para impulsar un cambio positivo en todos los ámbitos de la vida (Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia 2015). No obstante, en la actualidad surgieron nuevos hallazgos con respecto a la higiene personal y las prácticas saludables contra COVID-19 por nivel educativo en donde investigaciones realizadas, alrededor del 90 % de personas se quedaban en casa a pedido de las autoridades. Al mismo tiempo, también se revela que más del 80 % ejercieron acciones de limpieza y desinfección de superficies de manera rutinaria. De forma que, la higiene personal ha aumentado durante la pandemia y están dispuestos a continuar con estas instrucciones del ministerio de salud (Altaher et al. 2021).

Cabe resaltar que, una población alfabetizada, bien educada, disciplinada y obediente y en donde las medidas que otras naciones imponían por decreto estatal podían ser adoptadas voluntariamente por los ciudadanos. Si todo el mundo se auto aislara, trabajara desde casa, no viajara, llevara equipo de protección cuando la proximidad fuera inevitable, entre otros, se podría prescindir de las leyes y reglamentos que dan a conocer tales medidas. Gracias a sus relaciones de confianza entre el Estado y la población, un breve ejemplo, fue lo ocurrido con los suecos, que pensaron que habían resuelto el dilema de la pandemia, pudiendo evitar que la autoridad tomara medidas drásticas. Las medidas que promulgaron fueron

significativamente menos estrictas que en países asiáticos, pero también en Italia, España y Francia, e incluso en Alemania y el Reino Unido, donde las cosas habían sido más laxas (Organización Mundial de la Salud (OMS) 2020).

2.2.1.2 Autoaislamiento

A principios del año 2020 desde las oficinas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sorprendió al mundo entero una declaración de "pandemia" provocada presuntamente por una especie de corona virus. A partir de ese momento, por instrucciones de la OMS comenzaron a tomarse prácticamente en todos los países miembros de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) medidas restrictivas como el autoaislamiento, El cual se tiene entendido como la prevención personal y social en cuanto a prevenir situaciones en las que uno podría contagiarse. al mismo tiempo, es una medida para poder detener propagaciones de enfermedades las cuales pueden suscitarse por diversos motivos. Este impacto ha generado acciones de aislamiento con el fin de mantener alejado de los demás y evitar ser contagiado (Araiza 2020).

Cabe destacar que, partiendo de los datos probatorios que ponen de manifiesto la rareza de un virus que puede cultivarse en muestras respiratorias tras nueve días de la aparición de síntomas, en pacientes con leve enfermedad, que por lo general es acompañado con niveles crecientes de anticuerpos y de la desaparición de los síntomas, parece seguro poner fin al aislamiento de pacientes que necesitan permanecer aislados durante más de 13 días basándose en criterios clínicos y den resultados repetidos de prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). Es importante señalar que los criterios clínicos establecen que los síntomas de los pacientes deben haber desaparecido por lo menos durante tres días antes de poner fin al aislamiento, con un mínimo tiempo de aislamiento de 13 días desde la aparición de síntomas (Organización Mundial de la Salud (OMS) 2020).

2.2.1.3 Fármacos empleados para COVID 19

La pandemia de COVID-19 ha causado una grave amenaza para la salud pública y con ello perdidas sin precedentes para la economía mundial. Al mismo tiempo, La atención científica mundial se ha centrado en el reposicionamiento de múltiples fármacos para identificar intervenciones para la prevención y su posible

cura para el COVID-19 (Yang and Wang 2020). Por otro lado, tanto en países americanos como europeos ha sido notable la utilización de medicamentos antivirales (170%), Hidroxicloroquina (387%) y antibióticos (57%), que fueron los tratamientos más aplicados contra COVID-19. Asimismo, el uso indiscriminado de paracetamol mostró un aumento notable de un 198% (Galani et al. 2021). Cabe señalar que, se han generado enfoques de medicina y con ello nuevas hipótesis farmacológicas para el tratamiento con COVID-19. Si bien algunos de los medicamentos identificados in-silico (hecho a simulación) ya están siendo evaluados en ensayos clínicos y en otros casos han sido propuestos por expertos buscando la efectividad en pacientes con COVID-19. No obstante, esta metodología In-Silico tiene muchas limitaciones, y con ella incluida la necesidad de probar y validar fármacos que posiblemente han sido identificados. En efecto, los beneficios potenciales, así como también los posibles riesgos de reacciones adversas, que principalmente ocurre debido a la acción de múltiples objetivos de compuestos utilizados deberían ser evaluados cuidadosamente. Además, de tener una traducción eficiente, así como los aspectos farmacocinéticos que posiblemente podrían afectar la aplicabilidad clínica de los medicamentos reutilizados (Sibilio et al. 2021).

2.2.1.4 Uso subóptimo e inapropiado de medicamentos para tratamiento COVID 19

La automedicación ha ocasionado impactos negativos como positivos en la salud de las personas, lo cual se ha reflejado evidentemente durante la pandemia de COVID-19. Estudios evaluaron la prevalencia de fármacos automedicados utilizados para síntomas respiratorios, usados como preventivos de COVID-19. De este modo, otorgo una percepción del alivio de los síntomas y las variables demográficas que promueven la automedicación en el Perú. No obstante, esta automedicación provoco la utilización intensiva de fármacos como (Acetaminofén, Ibuprofeno, Azitromicina, Hidroxicloroquina y Penicilina); donde los resultados a pacientes encuestados, demuestran que los motivos de su consumo fue que la persona informó que tenían resfriado y gripe. Así como también, una de las razones a su utilización podría atribuirse a su amplio uso como analgésicos y antipiréticos. Es preciso mencionar que, las personas en el Perú consumían estas drogas sin presentar ningún síntoma, lo cual en su momento se reflejaba la importancia de la

automedicación (Quispe-Cañari et al. 2021). De modo que, la automedicación es un problema de salud muy importante y especialmente durante la pandemia de COVID-19. Al mismo tiempo, es necesaria la creación de conciencia, y este no solo sea dirigido para los trabajadores de la salud sino también para todas las personas en general; primordialmente en los riesgos, donde la mayoría de las personas se encuentran involucradas, ya que debido al peligro potencial de la automedicación podría subestimarse la importancia que esta tiene. Al mismo tiempo, tener en cuenta los estudio sobre cómo las diferencias étnicas y las creencias religiosas podrían influir en la automedicación (Onchonga, Omwoyo, and Nyamamba 2020).

2.2.2 Medicamentos

Desde que la medicina se tornó curativa con los bacteriostáticos y antibióticos, hace aproximadamente poco más de setenta años; los seres humanos entramos en una nueva fase y que pudiera denominarse la edad del medicamento. Hasta entonces los medicamentos no pasaban de ser sintomáticos, pero algunos, como los analgésicos, anestésicos, sedantes y otros, así como los derivados naturales o sintéticos de la quina, habían sentado ya sus posiciones en la terapéutica en el siglo XX; no obstante, algunos autores como Alfredo Jácome Roca, introdujeron la farmacología como una ciencia que, a su vez tomó sus raíces en fisiopatología, química, bacteriología y la inmunología que habían abierto la era de la "medicina etiopatológica", al decir de Laín Entralgo, medicina que aún se perpetúa en nuestros días (Roca 2003).

Es definida también como un agente destinado al uso en el diagnóstico, la mitigación, el tratamiento o prevención de enfermedades presentes en los seres humanos y animales según la Food and Drug Administration (FDA). Donde las cualidades más asombrosas de los medicamentos son las múltiples diversidades de acciones y efectos que pueden ocasionar al organismo. Al mismo tiempo, esta cualidad permite su uso selectivo en el tratamiento de afecciones raras y comunes que pueden afectar a prácticamente a todos los órganos, tejidos y células presentes en el cuerpo. No obstante, algunos fármacos tienden a estimular selectivamente el músculo cardíaco, el sistema nervioso central o el tracto gastrointestinal, mientras que otros medicamentos tienen el efecto contrario. Los fármacos tienen la función de hacer que la sangre sea más coagulable o menos coagulable; al mismo tiempo,

de aumentar el contenido de hemoglobina de los eritrocitos y aumentar el volumen sanguíneo (Allen, Popovich, and Ansel 2011). Asimismo, este constituye una importancia determinante de la salud de las personas, aunque solo fuera porque de ellos depende en buena medida la capacidad que hoy tiene la Medicina de interrumpir o modificar el curso natural de las enfermedades, de prevenirlas o, en cualquier caso, de hacer su peso más liviano. Por otro lado, se ha estimado que aproximadamente cerca del 30 % de todas las hospitalizaciones están relacionadas con el uso de medicamentos (enfermedades no tratadas, inadecuada selección del medicamento, reacciones adversas, incumplimiento, interacciones, uso de fármacos sin una indicación apropiada y sobredosis), situándolos entre las cinco primeras causas de morbilidad en el mundo desarrollado (Ernst and Grizzle 2001).

2.2.3 Antimicrobianos

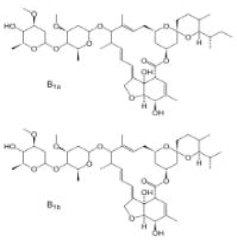
Se definen como medicamentos que destruyen microorganismos o impiden su desarrollo; Estos fármacos, se dividen en Antibacterianos, Antivirales, Antimicóticos, Antimicobacterianos, Antiparasitarios y Antirretrovirales. En los últimos años se ha incrementado la resistencia de los microorganismos hacia estos medicamentos y uno de los factores es la falta de conocimiento de los médicos sobre ellos. No obstante, es necesario conocer cómo actúan estos medicamentos y en lo principal los antibacterianos ya que son los más utilizados en la práctica médica; así mismo, tener en cuenta en cada una de las situaciones en las que se debe aplicar cada uno (Iván and Matute 2008). Por otra parte, existen múltiples guías antimicrobianas que tratan de facilitar el abordaje de las infecciones comunitarias. Sin embargo, son muy escasas las iniciativas dirigidas a unificar actuaciones comunes para los profesionales que trabajan en Atención Primaria o en un centro médico, para que los criterios de instauración y selección de antibioterapia sean los mismos que al ámbito asistencial (Martino and Baena 2011) y donde La participación, no sólo de reconocidos expertos, sino que la representación en los capítulos de todas las categorías profesionales implicadas en la atención a los procesos infecciosos abordados, sea una vía esencial para lograr una mejor aplicabilidad de las recomendaciones en la práctica real.

2.2.3.1 Ivermectina

La Ivermectina (IVM) es un antiparasitario, con propiedades Nematicidas y Ectoparasiticidas; posee un grupo de agentes antiparasitarios Endodecticidas y sumamente activas. Asimismo, son aisladas por fermentación del microorganismo del suelo por Streptomyces Avermitilis y es una lactona macrocíclica que se deriva de las Avermectinas. No obstante, Fue aprobada en 1997 por la Food and Drug Administration (FDA) para Estrongilidiasis y en Escabiosis costrosa, en pacientes afectados de SIDA. Asimismo, en la Medicina Humana ha sido utilizada en niños desde los 5 años de edad en adelante, para el manejo de Ecto y Enteroparasitosis. Recientemente, se han ido recopilando sus efectos viricidas sobre Flavivirus, Dengue, Zica, Chikunguña, entre otros. Es así que, hoy en día se ha convertido a la Ivermectina en un inhibidor del virus causante por el COVID 19. Recientemente, se ha propuesto otro mecanismo de acción, asumiendo su papel como agente Ionóforo; y donde este presenta internamente muchos átomos de oxígeno, y son indispensables para unir cationes y transportarlos a través de bicapas Fosfolipídicas (membranas celulares; cápside Fosfolipídica del virus) y como resultado, determinaría un desequilibrio iónico entre el entorno externo e interno, con la consiguiente lisis osmótica (Hirsch 2021).

Tabla 2

Estructura química de la Ivermectina

Nombre	Antibiótico número -CAS	Formula molecular	Peso molecular (g/mol)	Fórmula química
Ivermectina	70288-86-7 71827-03-7		875.10	C47H74O14

Nota: Adaptado por *ChemSpider*, Royal Society of Chemistry (http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.16736314.html?rid=8239a7bd-d299-4cf0-bc47-9762ceb490c4&page_num=0).

El uso de fármacos debido al virus COVID-19 ha declarado una serie de antibióticos candidatos que pueden ser útiles para el tratamiento y la prevención del virus. La Ivermectina (IVM) ha ganado mucha popularidad debido a un sólido trasfondo de aplicaciones contra un amplio espectro de patógenos. Además, muchos estudios han demostrado conseguir resultados prometedores, los ensayos clínicos exhaustivos de su eficacia en el tratamiento y la prevención del SARS-COV-2 aún están justificados. De forma que, Se podrían desarrollar estrategias útiles para analizar el uso proyectado de IVM en coronavirus. Pudiéndose hacerse mediante la conclusión de ensayos clínicos en curso y el cultivo de lecciones y manejos de IVM en la práctica veterinaria. La toxicidad potencial y el análisis cuidadoso de la dosificación, requiere con urgencia antes de declararlo como un candidato a fármaco anti-SARS-CoV-2. Por tanto, es necesario conocer los antecedentes y las amenazas potenciales asociadas con el uso no autorizado de IVM como fármaco profiláctico o como opción de tratamiento contra el virus COVID-19 (Zaheer et al. 2021).

- **Efectos eco toxicológicos de la Ivermectina**

Estos miembros de la familia de las Ivermectinas, son clasificados como productos naturales altamente efectivos, pero a la vez tóxicos, los cuales son utilizados como productos farmacéuticos tanto en humanos como en animales y su influencia indirecta que tienen estas moléculas para la protección de cultivos. La Ivermectina es un compuesto de esta familia más utilizados, siendo la Abamectina el único compuesto que se utiliza tanto para la protección de cultivos como para fines farmacéuticos. por otro lado, Las Avermectinas son producidas por los Actinomicetos Streptomyces Avermitilis que se encuentran presentes en el suelo y que, a pesar de tener una estructura química más compleja, se fabrican mediante síntesis a gran escala para uso comercial. Sin embargo, el alcance de los efectos de ecotoxicidad detalla que las Avermectinas tienen vidas medias cortas y sus residuos pueden eliminarse mediante diferentes métodos de procesamiento de alimentos. No obstante, estos pueden persistir en el agua, el suelo, los sedimentos y en los

productos alimenticios. Por lo que, es necesario seguir desarrollando las prácticas de gestión que reducen los riesgos potenciales asociados con la ecotoxicidad de estos compuestos altamente tóxicos para el ambiente (Bai and Ogbourne 2016). Por otro lado, algunas investigaciones detallan la presencia de IVM en las heces de animales, evidenciando que, debido a su escaso potencial de eliminación de estos antibióticos representaría una importante fuente de contaminación ambiental y su posible efecto a largo plazo con dosis bajas de fármacos y el comportamiento de las mezclas de medicamentos veterinarios y otras sustancias químicas en los ecosistemas (Bártíková, Podlipná, and Skálová 2016).

- **Mecanismos de acción de la Ivermectina**

Los compuestos de esta clase son unidos selectivamente y poseen afinidad con canales de Ion cloruro, los cuales son regulados por el glutamato los cuales se encuentran ubicados en las células musculares y en los nervios. De modo que, esta conduce a la generación de aumento en la permeabilidad en la membrana celular con los iones cloruro, generando hiperpolarización de las células nerviosas, dando como resultado una parálisis y eliminación del parasito. Asimismo, estos también pueden interactuar con algunos reguladores de canales cloruro, así como también los que son interactuados por el neurotransmisor acido gamma-aminobutírico (GABA). Asimismo, el mecanismo de resistencia a la ivermectina, no se encuentra completamente determinado; además, su aparición es asociada a las modificaciones del canal cloruro. Es preciso mencionar que, estos en un principio son absorbidos a través del intestino, alcanzando niveles elevados en poco tiempo. No obstante, estos residuos en concentraciones elevadas se encuentran en grasa e hígado, con algunos metabolitos polares menores. Asimismo, la ivermectina se excreta casi completamente en heces en al menos 12 días y menos del 1al 2 % se excreta por la orina. Por otra parte, es evidente que la llegada de este contaminante emergente a fuentes de aguas y que a través de la ingesta de aguas contaminadas con dichas concentraciones asociadas a otras sustancias, tiendan a generar alteraciones negativas en la salud de las personas (CALMIVET 2016).

2.2.3.2 Inhibición antimicrobiana

Existe una amplia diversidad de familias y grupos de antimicrobianos. mediante mecanismos por donde los compuestos con actividad antibacteriana inhiben el crecimiento de bacterias, los cuales son muy variados. Asimismo, La pared celular puede verse afectada en la síntesis o en el transporte de sus precursores (*Bacitracina, Mureidomicinas*). Los principales derivados que afectan a la membrana citoplasmática son las Polimixinas y Ladaptomicina. La síntesis proteica puede bloquearse debido a su amplia variedad estructural de compuestos que afectan a algunas de las fases del proceso como: la activación, iniciación y la fijación del complejo aminoácido - ARN al ribosoma. Por otro lado, El metabolismo de los ácidos nucleicos puede verse afectado en la ARN polimerasa o en el proceso de enrollamiento - desenrollamiento del ADN (Quinolonas); no obstante, algunos compuestos afectarían directamente al ADN. La Trimetroprima y las Sulfamidas son los representantes de los antimicrobianos que bloquean las vías metabólicas de la bacteria. Sin embargo, Algunos compuestos aún siguen siendo incapaces de inhibir o eliminar las bacterias y pueden bloquear sus mecanismos de resistencia, de forma que si son usados en combinación con otros antimicrobianos potenciarían la acción de estos últimos (Calvo and Martínez-Martínez 2009). Entonces los agentes antimicrobianos tienden a clasificarse de acuerdo a sus modos específicos de acción contra las células bacterianas. De modo que, estos agentes pueden interferir con la síntesis de la pared celular, inhibir la síntesis de proteínas, interferir con la síntesis de ácido nucleico, o inhibir una ruta metabólica. Es así que también, los modos de acción de los agentes antimicrobianos contra las bacterias Gram - positivas y Gram-negativas tendrían a ser muy parecidas (Peterson 1992).

2.2.4 Planta de tratamiento de agua residual

2.2.4.1 Aguas residuales

Son aquellas aguas cuyas características originales han sido modificadas por actividades humanas y que por su calidad requieren un tratamiento previo, antes de ser reusadas, vertidas a un cuerpo natural de agua o descargadas al sistema de alcantarillado (OEFA 2014). Por otro lado, Son estos otros residuos los que

posiblemente están siendo encontrados en sedimentos, los cuales están empezando a recibir una atención generalizada y están dado lugar a la investigación de los posibles problemas potenciales relacionados con ellos. Consideremos a los residuos de aguas residuales, los que comúnmente son vertidos en plantas de tratamiento de aguas residuales o fosas sépticas y que estos son considerados en realidad como productos de desecho. Todos los días, las familias de manera directa e indirecta aplicamos el uso del agua y con ella una gran cantidad de necesidades que realizamos en nuestro día a día, la eliminación de residuos naturales, ducharse y usar jabón, aplicación de cosméticos y tratamientos capilares, tomar vitaminas y medicamentos recetados, aplicación de crema solar y fragancias. Muestran la verdadera realidad de cómo estos contaminantes emergentes llegan a los sistemas de alcantarillado (Spellman 2013).

2.2.4.2 Fuentes dispersoras de contaminantes emergentes

Actualmente existe un importante interés por los contaminantes emergentes (CE), ya que son estos los compuestos de distinto origen y naturaleza química, cuya presencia en el medioambiente han pasado ser inadvertidas, ocasionando problemas ambientales, así como también de ocasionar riesgos para la salud de las personas. Estos compuestos se encuentran diseminados en el ambiente y en muchos estudios se han detectado en fuentes de abastecimiento de aguas superficiales, aguas subterráneas e incluso en agua potable (Janet Gil et al. 2012). Se ha visto hoy en día el incremento de antibióticos encontrados en países europeos y americanos; que en su mayoría estos contaminantes se detectaron con mayor frecuencia en aguas superficiales y residuales, donde generalmente presentan concentraciones considerables, considerándolos de tal forma como principales fuentes contaminantes. Algo similar ocurre con los contaminantes hidrófilos, los cuales son transportados con mayor facilidad por los flujos de agua hacia la cuenca baja y potencialmente se acumulan impulsados por el flujo de agua subterránea y debido a las bajas tasas de renovación en los acuíferos detríticos causadas por los flujos de retorno de riego y bombeo en tierras agrícolas (Llamas-Dios et al. 2021). Existe una alta frecuencia de detecciones de una serie de contaminantes orgánicos emergentes (COE) en toda Europa, algunas de las cuales son detectadas en concentraciones elevadas. De manera que, está fuertemente sesgado hacia un pequeño número de

grupos de compuestos que se han investigado con más frecuencia. Por ende, Se necesita una mayor cuantificación de los COE en las aguas subterráneas para ayudar al desarrollo de los valores umbrales (Bunting et al. 2021).

2.2.4.3 Fuentes de emisiones tardías de genes resistentes a los antibióticos (ARG)

Después del desarrollo y la comercialización en masa de los antibióticos, las bacterias patógenas y ambientales han desarrollado resistencia a los antibióticos; de modo que, la infección causada por Organismos Resistentes a los Antibióticos (ORAs) podría ser considerado como una infección emergente. Debido a ello, su control debe ser priorizado puesto que constituye una amenaza para todas las naciones, sin reparar en su territorio y situación económica. El incremento de la vigilancia en América, Europa y Asia Oriental ha ilustrado lo rápido que pueden diseminarse, trayendo como consecuencia un incremento en la carga de infecciones causadas por los ORAs, sin embargo, la información disponible en los países en desarrollo en América Latina es limitada. No obstante, muchas de las investigaciones describen información reciente de estudios de vigilancia de ORAs en América Latina, así como también fuentes comunes y posibles estrategias para su control y tratamiento (Rocha, Reynolds, and Simons 2015).

La genómica surge con el desarrollo de técnicas de biología molecular, el cual permite la secuenciación de genomas completos, lo que supone el análisis del contenido de genes de un microorganismo como el caso de las bacterias. Actualmente se han secuenciado aproximadamente 770 genomas microbianos y aproximadamente entre poco más de mil se encuentran en proceso. Estos análisis indican que un gran número de genes se ha adquirido por transferencia horizontal. Estos estudios han generado nuevos conocimientos sobre la transferencia horizontal de genes y sugieren una amplia distribución en el ambiente natural y mediante el cual, pueden identificarse genes y proteínas esenciales para la posible sobrevivencia de la bacteria (Ochman, Lawrence, and Grolsman 2000). Por otro lado, esta creciente necesidad de desarrollar nuevas clases de antibióticos para combatir bacterias resistentes a los antibióticos, se han propuesto la identificación de nuevos blancos bacterianos mediante la secuenciación y análisis de los genomas, los cuales incluyen la genómica comparativa y la genética molecular. Al mismo tiempo, la

química y biología estructural están dirigidas a comprender las interacciones entre las sustancias y sus blancos biológicos. Además, se han aplicado varios intentos para identificar nuevos antibióticos que incluyan otras estructuras además de las ya estudiadas y otras clases funcionales que actúen en patógenos bacterianos multirresistentes. Normalmente, se han utilizado tres blancos bacterianos como las proteínas de unión a la penicilina (PUP), los ribosomas y el ADN girasa; sin embargo, resultaron poco efectivo debido a la multirresistencia. Actualmente, los avances de la genómica han permitido identificar cientos de nuevos posibles candidatos como blancos bacterianos para inhibir el crecimiento bacteriano. Dado que, el blanco preferido ha sido la membrana bacteriana, con el objetivo de afectar la síntesis de los ácidos grasos que la componen (Wang et al. 2006).

2.2.4.4 Microorganismos presentes en sedimentos

Muchos de los antibióticos como β-lactámicos, Estreptomicinas, Aminoglucósidos y otros, son producidos por bacterias del suelo. La actividad antibiótica de muestras de suelo locales es variable y se necesitan de evidencias para encontrar algunas que produzcan zonas de inhibición. Según las investigaciones, no se han encontrado presencia de antibióticos como la Tetraciclinas en suelos que no hayan sido fertilizados con estiércol. Asimismo, la concentración siempre ha estado por debajo del límite de detección en los suelos no tratados, de forma que son vistos como estudios de entrada. Por otro lado, esta situación podría ser distinta si son analizadas en los suelos tropicales, ya que las bacterias productoras de Tetraciclina son encontradas en dichos suelos en mayores densidades. No obstante, esta densidad podría ser menor en agua libre que en lodos de depuradora. Entonces, se puede suponer que existe una similitud entre sedimentos y el suelo, ya que son medios sólidos y cuentan con compartimientos aeróbicos y anaeróbicos. Por ende, son en estos medios donde las bacterias tienen menos posibilidades de traslado que a diferencia de la fase liquida en donde la densidad bacteriana es mayor. Asimismo, los antibióticos de uso humano son excretados y llevados por el sistema de alcantarillado para luego pasar a plantas de tratamiento de aguas residuales y enseguida acabar en el ambiente y en ocasiones en el compartimento del agua. Al mismo tiempo, se han publicado numerosos trabajos sobre la presencia de antibióticos en el sistema acuático en varios países y

en muchos casos ocasionando impactos negativos tanto para los seres humanos y el ambiente (Goel 2015).

2.2.4.5 Bacterias resistentes a los antibióticos

La adaptación de las bacterias a los antibióticos y el aumento de su resistencia ha generado considerables problemas médicos. De forma que, la resistencia a los fármacos confiere un coste de adecuación, lo que sugiere que podría desaparecer si se redujera el volumen de uso de los antibióticos. Estudios en laboratorios indican que varios procesos actúan para causar la persistencia a largo plazo de estas bacterias resistentes. La evolución compensatoria que mejora los costes de la resistencia, la aparición de resistencias sin coste y la vinculación genética entre las resistencias no seleccionadas y seleccionadas conferirán una estabilización de las resistentes. Por lo tanto, es mucha importancia la aplicación de estrategias para reducir la tasa de aparición y propagación de las bacterias resistentes para que el descubrimiento de nuevos fármacos y estos se pongan al día con el desarrollo de la resistencia bacteriana (Andersson 2003). Por otro lado, ha surgido una breve incertidumbre con el impacto esperado sobre la tasa de mutación y la tasa de desarrollo de la resistencia. Al mismo tiempo, surgen cuestiones sobre la determinación en las condiciones donde el aumento de la tasa de mutación podría acelerar la adaptación (es decir, cuándo el beneficio de una generación más rápida de mutaciones supera el coste de generar también mutaciones deletéreas). El resultado es muy complejo y depende de varios factores como el tamaño de la población bacteriana, la estabilidad y la estructura del ambiente, la proximidad de la población a la máxima adaptación y si se considera el destino a corto o largo plazo de las bacterias que presentan mayores tasas de mutación (de Visser 2002).

2.2.4.6 Carencia de tecnología aplicada en plantas de tratamiento

La acumulación de microcontaminantes (MC) y su creciente concentración en el medio acuático son un problema emergente que afecta la calidad del agua en el mundo. Donde las vías de exposición, así como la variedad en la estructura química, representan enormes desafíos para la comunidad científica. Asimismo, las plantas de tratamiento de aguas residuales (PTARs) juegan un papel importante durante el proceso de eliminación. Las PTARs convencionales son eficaces en la

eliminación de microcontaminantes, por lo que estos a su vez pueden pasar por el tratamiento a diferentes velocidades. Muchos de los países, como por ejemplo la UE (Unión europea) en relación con en el ambiente plantea un problema grave, especialmente en algunos sectores densamente pobladas donde los recursos hídricos superficiales sirven como fuente de agua potable. Sin embargo, es posible encontrar varias soluciones técnicas y la posibilidad de integrar con los procesos de tratamiento existentes de manera conveniente (Kosek et al. 2020). Además, esta aparición de antibióticos puede promover la selección de genes de resistencia a los antibióticos (ARG) y bacterias resistentes a los antibióticos (ARB), presentando riesgos para la salud de los seres humanos y los animales. Cabe señalar que, la importancia de mejorar los estudios de evaluación de riesgos que permitan estimar la abundancia máxima de ARB en los efluentes de las depuradoras de aguas residuales y la comprensión de los factores y mecanismos que impulsen el mantenimiento y la selección de la resistencia a los antibióticos en los hábitats de aguas residuales (Rizzo et al. 2013).

2.2.4.7 Análisis de antibióticos realizado en una planta de tratamiento de agua residual (PTAR)

Las plantas de tratamiento de aguas residuales son fuentes importantes de nuevos contaminantes; sin embargo, pocos estudios han investigado su impacto en el agua natural circundante. Por lo tanto, se han realizado estudios en PTAR en Asia, así como en varios países del mundo. Donde los resultados durante el proceso de tratamiento, se pudo eliminar los antibióticos en las aguas residuales con una eficiencia positiva de eliminación, al mismo tiempo de controlar los patógenos humanos potenciales, pero con escasa eficiencia en la eliminación de los determinantes de resistencia a los antimicrobianos y con una eficacia de eliminación de otros genes. Al mismo tiempo, las evaluaciones de riesgos ambientales identifican que algunos antibióticos como la Azitromicina y Cloroquina son altamente tóxicos para los organismos acuáticos. Además, de causar un aumento de cianobacterias en el agua receptora y ocasionar gran daño al medio ambiente (Chen et al. 2020). Por otro lado, en países europeos como Croacia, Investigaciones en la estructura taxonómica y la composición de genes de resistencia de las comunidades presentes en lodos en sus plantas de tratamiento, se descubrió que era tres veces

mayor en el lodo de la planta de tratamiento de producción farmacéutica que en el lodo municipal de una PTAR. Es preciso señalar que, los genes de resistencia a macrólidos no tienen mayor abundancia en el lodo industrial, pero sí los genes asociados con elementos genéticos móviles como los integrones (Bengtsson-Palme et al. 2019). Mientras tanto, en países de américa latina como en el Perú en sus departamentos de lima cusco y puno, se evidencio presencia de antibióticos como: Sulfametoxazol, Trimetoprima, Azitromicina, Claritromicina y Ciprofloxacina, los cuales, estuvieron presentes en niveles de partes por billón (ppb) tanto en sus efluentes de aguas residuales municipales como en los ríos de dicho país (Nieto-Juárez, Torres-Palma, A. M. Botero-Coy, et al. 2021).

2.2.5 Presencia de antibiótico en el ambiente

La palabra "medio ambiente" puede utilizarse de diversas maneras; por ello, es necesario establecer los límites de tipos de medio ambiente, los cuales estén relacionados con la presencia de antibióticos. Cuando se administran antibióticos a un animal o a un ser humano, se producen una serie de consecuencias en su microambiente interno, que afectan a su microbiota y a su susceptibilidad frente a los antibióticos. El uso intensivo de antibióticos y otros agentes biocidas, dentro de las casas, los hospitales y las granjas, afectan a las poblaciones bacterianas dentro de sus microambientes. Entonces, encontrar antibióticos y organismos resistentes no sería sorprendente en estos entornos. No obstante, los residuos de antibióticos y los organismos resistentes a los antibióticos son encontrados tanto en entornos fuera de los cuerpos de los organismos y a los que se les administra antibióticos industrializados; como en entornos fuera de las paredes de instalaciones donde su utilización es de forma intensiva. Asimismo, Es posible dividirlos en dos categorías: urbano y rural; de forma que, en el lado urbano nos referimos a los servicios de saneamiento adecuados (por ejemplo, eliminación de basuras y aguas residuales, control de plagas), mínima defecación u orina al aire libre de seres vivos, controles eficaces de contaminación ambiental, principalmente en los países desarrollados; y hay ciudades donde sus aguas residuales corren a cielo abierto, la defecación al aire libre de animales callejeros y personas sin hogar, y donde la contaminación atmosférica puede ser varias veces superior a los límites saludables recomendados. Mientras que, en el lado rural nos referimos a la calidad "prístina" de algunos

entornos que son examinados cuidadosamente. Las corrientes de agua, los animales aéreos e incluso el ecoturismo pueden traer bacterias resistentes a esos entornos supuestamente prístinos (Amábile-Cuevas 2015).

2.2.6 Cromatografía

La cromatografía es un método físico de separación en el que los componentes a separar se distribuyen entre dos fases, una de las cuales es estacionaria (la fase estacionaria), mientras que la otra (la fase móvil) se mueve en una dirección definida. La fase móvil se describe como un fluido que se filtra a través o a lo largo del lecho estacionario en una dirección definida. En estos casos puede ser un líquido, un gas, un gas o un fluido supercrítico, mientras que la fase estacionaria puede ser un sólido, un gel o un líquido. Si es un líquido, puede estar distribuido sobre un sólido, que puede contribuir o no al proceso de separación (Ardrey 2009).

2.2.6.1 Cromatografía liquida de ultra alto rendimiento (UHPLC)

La cromatografía líquida de alto rendimiento con su abreviatura en inglés (HPLC) ha sido ampliamente aceptada y establecida en los últimos años, tanto para los flujos de trabajo de LC independiente como para los de cromatografía liquida y espectrometría de masas y los acoplados a detectores de: arreglo de diodos (DAD) y detector de fluorescencia (FLD). La HPLC resulta muy atractiva para la detección por espectrometría de masas, ya sea porque permite obtener la misma información analítica que una separación convencional por HPLC en un tiempo mucho más corto y permite una resolución cromatográfica mejorada, por lo que permite obtener mucha más información sobre la muestra en un tiempo determinado. Un método de corrida corta (shot-run), especialmente diseñado para análisis muy rápidos, permite el cribado de alto rendimiento (HTS siglas en ingles) y mejora tanto la carga de trabajo como el periodo de amortización de un espectrómetro de masas (Hanai 1999). Este campo de aplicación nos permite también obtener avances comparables en las áreas de los productos farmacéuticos y ciencias de la vida. El uso de la HPLC para la purificación a gran escala también se encuentra en aumento, como resultado de la disponibilidad de equipos apropiados, un aumento en nuestra comprensión de

la mejor manera de llevar a cabo estas separaciones, y las presiones normativas para productos farmacéuticos de mayor pureza (Snyder, Kirkland, and Dolan 2010).

2.3 Definiciones de términos

Antiparasitario. - Es un medicamento antiinfeccioso usado en humanos y animales para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias y parásitos.

Ivermectina. - Medicina utilizada en forma de comprimidos o gotas para ingerirlas vía oral para el tratamiento de procesos provocados por parásitos.

COVID 19.- Es la enfermedad infecciosa causada por el coronavirus que se ha descubierto más recientemente. Ambos desconocidos antes que estallara el brote de Wuhan (china) en diciembre 2019.

Agua residual. - son aguas que cuyas características originales han sido modificadas por el hombre y requiere de un tratamiento.

Validación. - es el proceso por el cual se demuestra que los procedimientos analíticos son aptos para el uso indicado.

Cromatografía. - método que permite la separación, identificación y determinación de los componentes químicos en mezclas complejas.

Ivermectina. - Antiparasitario interno de la familia de las avermectinas, de amplio espectro que se obtiene por fermentación del *Streptomyces Avermitilis.*

III Metodología

3.1 Tipo y nivel de investigación

3.1.1 Tipo de investigación

La presente investigación reúne las condiciones metodológicas de ser de tipo cuantitativo

3.1.2 Nivel de investigación

El nivel de investigación que se desarrollo es descriptivo.

3.2 Ámbito temporal y espacial

3.2.1 Temporal

El presente proyecto se desarrolló durante la recolecta de muestras de agua residual por 5 días, con una recolección de muestras simples desde las 6:00 am cada tres horas hasta las 18:00, para que al final del día se junte y se realice una muestra compuesta. Este se realizó tanto al afluente como el efluente (2 muestras compuestas por día), así mismo las fechas de extracción de muestras fueron realizados en el mes de mayo (del 16 al 20), considerando uno de los últimos meses del tiempo de avenida (mes de mayo).

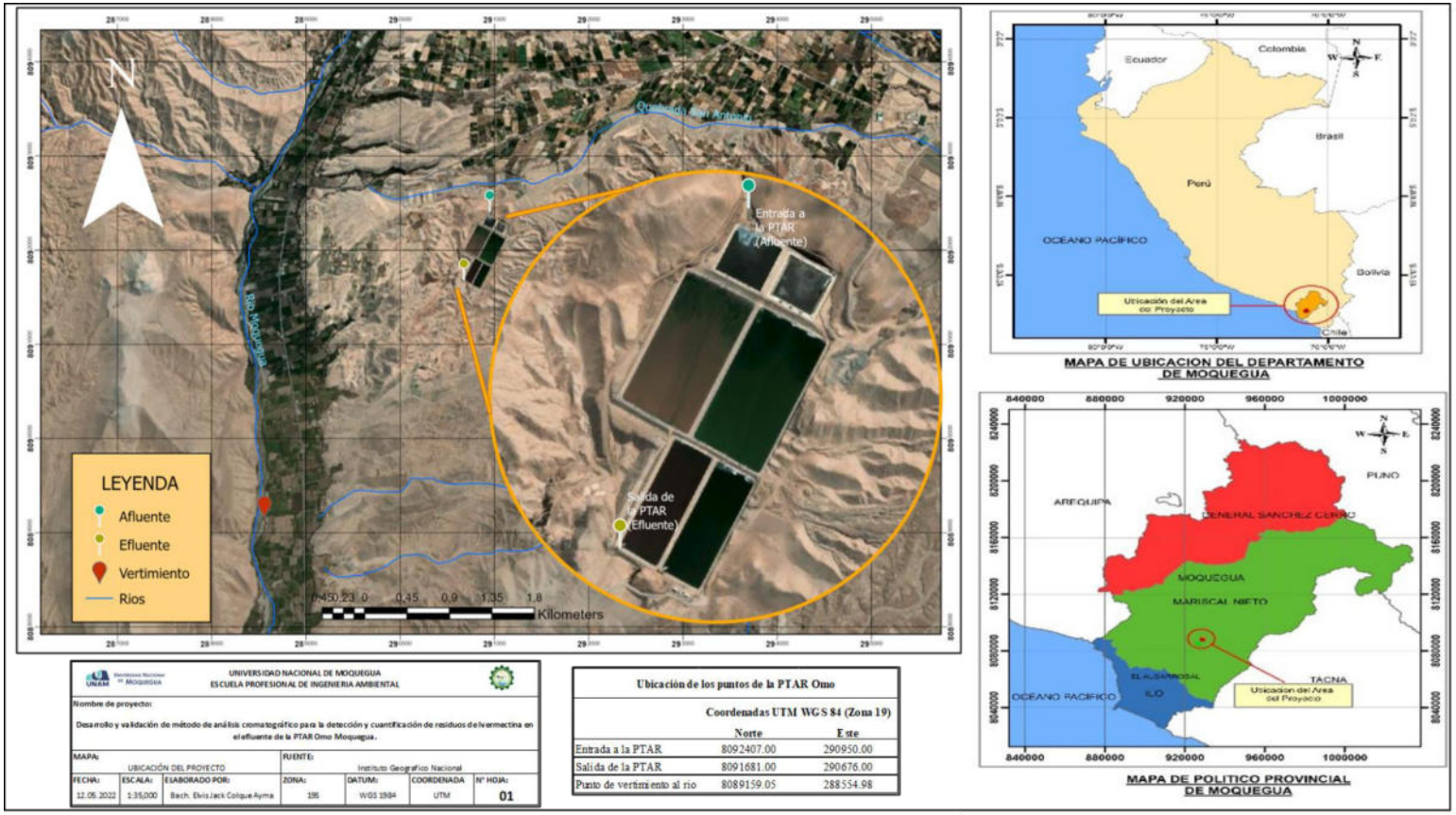
3.2.2 Espacial

Este estudio se realizó en la planta de tratamiento de agua residual de Omo; es una de las principales PTARs ubicado en el sector de Omo Moquegua, trata las aguas servidas que se generan en el Centro Histórico, los centros poblados de San Antonio, San Francisco, Chen Chen y el distrito de Samegua; a una altitud aproximada de 1105 metros sobre el nivel del mar. Los componentes de la PTAR Omo son: 02 Lagunas Primarias Anaeróbicas, 02 Lagunas Secundarias Facultativas y 02 Lagunas Terciarias de Maduración. Cabe destacar, que esta PTAR tiene una capacidad instalada de 136 lps para una población de aproximadamente 92 724 hab. Los puntos de entrada, descarga y punto de vertimientos se pueden apreciar en la **figura 1**. Por otro lado, existe la posibilidad de recolección de muestras de aguas residuales de estos puntos ya mencionados, durante el otoño, invierno, primavera y

verano. No obstante, este último fue un tema en disputa debido a variaciones climáticas tanto en tiempos de avenida y estiaje; los cuales, debido a los últimos acontecimientos detallan la peligrosidad al momento de la extracción de las muestras en dichos puntos debido a las constantes lluvias ocurridas en tiempos de avenida (Quispe 2017). No obstante, las características actualizadas de la PTAR Omo se encuentran descritas en la Resolución de Gerencia General N° 087-2022-GG/EPS Moquegua SA.

Figura 1

Mapa de Ubicación de los puntos para la extracción de muestras de la PTAR Omo.



Nota: Extraído y adaptado de *Google Maps,2022.*

Tabla 3

Ubicación de los puntos de monitoreo de la PTAR Omo Moquegua

Ubicación de los puntos de la PTAR Omo		
	Coordenadas UTM WGS 84 (zona 19)	
	Norte	**Este**
Entrada a la PTAR	8092407.00	290950.00
Salida de la PTAR	8091681.00	290676.00
Punto de vertimiento al rio	8089159.05	288554.98

Nota: Georreferenciación de los puntos determinados para la extracción de muestra en la PTAR Omo entrada (afluente) y salida (efluente)

3.3 Población y muestra

La población está conformada por la planta de tratamiento de agua residual OMO del departamento de Moquegua. Asimismo, el tipo de muestra en no probabilístico, y donde se realizará una muestra compuesta, obteniendo 1 litro tanto en el afluente como en el efluente, de manera diaria durante 5 días, teniendo un total de 10 muestras.

3.4 Instrumentos

3.4.1 Instrumentos para la colección de datos

A. Materiales

- Fichas de registro de campo
- Cadena de custodia.
- Papel secante
- Cinta adhesiva
- Plumón indeleble
- Cajas térmicas (cooler)
- Hielo u otro refrigerante
- Material de embalaje adecuado
- Piseta

- Solución amortiguadora de pH
- Preservantes químicos a emplearse en el campo para la preservación de las muestras para la determinación de parámetro a identificar.
- Pipeta Pasteur
- Cronómetro
- Reloj
- Cinta métrica
- Cuerda de nylon de 0,5 al cm de diámetro de longitud suficiente para manipular los baldes de muestreo en los puntos de monitoreo
- Probetas de 50, 250, 500 y 1000 mL
- Fiolas de 10, 25, 50, 100, 200, 250 y 500 mL
- Pipetas de 1, 2, 5, 10 mL
- Vaso de precipitación de 100 y 250 Ml
- Membrana de nylon de 0.45 µm
- Columnas C18 y C8

B. Equipos

- GPS para la identificación inicial del punto de monitoreo
- pH-metro con función de registro de temperatura
- Cámara fotográfica – Cannon Reflex
- HPLC con detector DAD Infinity II 1290
- Balanza analítica con sensibilidad de 0.0001g y con una capacidad de200g- mettler Toledo XSE 105
- Sistema de filtración al vacío
- Agitadores magnéticos
- Equipo de ultra sonido ULTRASONIC modelo FSF 020S

C. Indumentaria de protección

- Botines de seguridad
- Gafas de seguridad
- Guantes de jebe antideslizantes con cubierta de antebrazo
- Guantes de látex descartables
- Arnés para profundidades mayores a 1,50 metros

- ❖ Respirador con cartucho para gases y polvo
- ❖ Mascarilla descartable

D. Reactivos

- ❖ EDTA (Ácido etilendiaminotetraacético)
- ❖ Agua destilada
- ❖ Agua ultra pura (milli Q)
- ❖ Metanol JT BAKER
- ❖ Acetonitrilo HPLC- J.T BAKER
- ❖ Ivermectina (Sigma -Aldrich)
- ❖ Agua Milli-Q (Synergy Ultrapure Water System, Millipore, Francia)

3.5 Procedimiento

3.5.1 Desarrollo y validación

3.5.1.1 Método de análisis cromatográfico de fase liquida acoplado a detector de arreglo de diodos (UHPLC-DAD)

Durante este proceso, se desarrolló una metodología de análisis cromatográfico mediante un sistema UHPLC de ultra alta resolución acoplados con detectores DAD, al mismo tiempo se empleó un sistema de extracción en fase sólida (SPE). No obstante, para este proceso de validación se tuvo en cuenta los aspectos y procesos de experimentos basado en las normas (Analíticos 2020; Crubellati 2009; European Commission 2021); de modo que, estos consisten en:

3.5.2 Selectividad

La selectividad de un método se investigó evaluando la habilidad de medir el analito de interés en una muestra a la que se han añadido posibles interferentes deliberadamente. Cuando no es posible definir claramente que interferentes están presentes, la selectividad del método podría ser investigada comparando los resultados del método que se evalúan con los obtenidos por otro método o técnica independiente. No obstante, en otra situación imprevista, los estudios de selectividad para una matriz, las que se hayan realizado en la fase de desarrollo del procedimiento. Por ejemplo, en la perdida de selectividad pueden en UHPLC con

la presencia de picos “impuros” con señales de más de un compuesto, sin que puedan ser discriminados por el sistema de detección.

Tabla 4

Evaluación de la selectividad

Procedimiento	Demostrar	Comentarios
Realice el análisis con la muestra y materiales de referencia por el método en estudio y otros métodos validados.	Capacidad del método en estudio de identificar y dosificar el analito en presencia de interferentes.	Evidencia necesaria para respaldar y generar suficiente fiabilidad.
Analizar muestras que contengan posiblemente interferencias en presencia del analito de interés.	Efecto de la interferencia. Donde, la presencia de la interferencia mejora e inhibe la detección o cuantificación del analito de interés.	Si los resultados cambian, es necesario mejorar el método o seleccionar otro más adecuado.

Nota: Evaluación del criterio de selectividad según (Analíticos 2020)

Tabla 5

Evaluación de los parámetros de desempeño correspondiendo a la selectividad.

Parámetro	Selectividad
Muestra	Blancos de muestra o muestras adicionadas con cantidades conocidas de interferencias, productos de degradación o impurezas
Repetición	Por duplicado
Calcular y determinar	Evaluar si la presencia de las interferencias, impurezas o productos de degradación inhiben o incrementan la detección del analito.
Observaciones	Pueden emplearse técnicas confirmatorias para asegurar la identidad del analito como son la utilización de detectores de espectrometría de masas, arreglo de diodos o infrarrojo. Cuando no se tienen estándares de interferencias o impurezas se pueden aplicar las siguientes condiciones de degradación: • Temperatura: 70-120 °C o 20 °C por debajo de su punto de fusión, durante 2 a 4 semanas. • Luz UV, luz fluorescente y/o humedad relativa por un tiempo apropiado. • pH 1 a 2 y/o 10 a 12 y someterlas a 60-80 °C por un tiempo apropiado.

Nota: Evaluación de los parámetros según el desempeño correspondiente a la selectividad según (Analíticos 2020)

3.5.3 Determinación del límite de detección (LD)

La posibilidad de detectar un cierto parámetro en una muestra dependió al método recomendado, la calibración del método y del equipo verificado. Por otro lado, el LD para este procedimiento analítico individual nos mostró la cantidad más pequeña del analito en la muestra que puede detectarse, pero no necesariamente ser cuantificada en las condiciones establecidas para el ensayo. Asimismo, cuando se realizó las mediciones en muestras con bajos niveles de analitos, como el análisis

de trazas, se nos hizo importante conocer el valor de la concentración más baja del analito que puede ser detectado por el método. no obstante, se hace mención que, hay varias formas de calcular el LD y estos pueden darse con:

- Evaluación / percepción visual.
- Relación señal / ruido.
- Estimación a partir de la curva analítica.
- Estimación de la desviación estándar

3.5.3.1 Análisis de datos para el límite de detección

Por el procedimiento de la señal ruido, el LD es la concentración cuya respuesta analítica es la inmediatamente superior a tres veces la señal ruido. En el caso de la linealidad el límite de detección se calcula con la siguiente ecuación:

$$LD = \frac{3 * C * 1}{SN}$$

Dónde:

C = Concentración de Ivermectina (Conc. mínima)

SN = Señal Ruido (otorgado por el software)

Se Tuvo en cuenta la importancia de establecer la linealidad ya sea basada en el coeficiente de correlación o en la prueba de falta de ajuste, para dar validez al cálculo.

3.5.4 Determinación del límite de cuantificación (LQ)

Para el límite de cuantificación se determinó estrictamente la menor concentración de analito que puede ser cuantificado con un aceptable nivel de repetibilidad y exactitud. No obstante, esto se obtuvo al multiplicar por tres el límite de detección, pero, en casos especiales por cinco. Por otro lado, en la práctica correspondió al estándar de calibración de concentración más baja (excluyendo el blanco). Este límite, una vez determinado, se probó con muestras independientes al

mismo nivel de concentración / propiedad que el LQ para ver si la recuperación / tendencia y la precisión lograda son satisfactorias.

- **Hay varias formas de calcular el límite de cuantificación los cuales son:**
  - Evaluación / percepción visual.
  - Relación señal / ruido.
  - Estimación a partir de la curva analítica.
  - Estimación de la desviación estándar de blanco.
  - Estimar usando la curva de desviación estándar.
  - Consideraciones de LQ.

3.5.4.1 Análisis de datos para el límite de cuantificación

Para el procedimiento de la señal ruido, el LQ se consideró la concentración cuya respuesta analítica es inmediatamente superior a diez veces la señal ruido. Es así que teniendo en cuenta el resultado de la linealidad, el límite de cuantificación se calculó con la siguiente ecuación:

$$LQ = LD * 3.3$$

Dónde:

LD = Limite de Detección.

Es de mucha importancia establecer la Linealidad ya sea basada en el coeficiente de Correlación o en la prueba de falta de ajuste, para dar validez al cálculo.

3.5.5 Linealidad

Se definió como la relación lineal entre la señal y la concentración del analito. Por otro lado, para los métodos cuantitativos es necesario conocer el rango de concentraciones del analito o valores de la propiedad en que se basa el método sobre el cual se tiende a aplicar. Generalmente se habla del rango en la solución de trabajo más que en la muestra original, aunque muchas veces resulta cómodo también referirlo a la muestra de origen para poder saber si se han cumplido los objetivos deseados. Sin embargo, en el extremo inferior del rango de

concentraciones, los factores limitantes son los límites de detección o cuantificación; por otro lado, en el extremo superior las limitaciones están dados por las características del instrumento.

Tabla 6

Evaluación de los parámetros de desempeño correspondiendo al intervalo lineal.

Parámetro	Muestras	Repeticiones	Calcular y determinar	Observaciones
Intervalo lineal	Blancos de muestra o muestras adicionadas Mínimo 5 niveles diferentes de concentraciones (0.01/0.5/1/2/4)	Una segunda repetición para la repetibilidad	• Graficar respuesta analítica (y) vs. nivel de concentración adicionado (x) • Confirmar visualmente la existencia de linealidad del intervalo. • Confirmar aleatoriedad de los residuales alrededor de la recta	• Utilizar niveles establecidos en la curva de calibración. • Los niveles de concentración deben estar igualmente espaciados en el intervalo de interés. • Considerar en el intervalo el valor de la especificación y/o los valores de aceptación y rechazo y estar en la medida de lo posible al centro de este. • Reportar el intervalo de concentraciones obtenido en las unidades establecidas por el método.

Nota: Evaluación de los parámetros de desempeño respecto a la linealidad según (Analíticos 2020)

3.5.5.1 Tratamiento estadístico para resultado de linealidad

Tabla 7

Cálculo de la recta de regresión lineal

Ecuación de la Recta:	y= bx + a

Donde:

x: Concentración de analito

y: Valor de la respuesta en área de pico cromatográfico

b: Valor de la pendiente de la recta

a: Valor del interfecto de la recta con el eje "y"

Fórmulas para hallar "b"	**Fórmulas para hallar "a"**
$b = \frac{\sum(x-x)(y-y)}{\sum(x-x)^2}$ $= \frac{\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n}}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}$	$a = y - bx = \frac{\sum y - \sum x}{n}$

Nota: Las condiciones fueron extraídas de (Analíticos 2020)

3.5.5.2 Preparación de muestra

Se Preparó cinco muestras de cada concentración, extrayendo del patrón madre (Ivermectina a un 99% de pureza) el contenido de 5 mg y enseguida colocarlo en un frasco color ámbar y se llevó a pesar a una balanza analítica. Luego se agregó 5 ml de metanol de forma que al agitar y disolverse se tendría una concentración de

1000 µg/ml. Luego diluir en concentraciones de 100, 10 y 1 µg/ml respectivamente. Los cuales nos pueda facilitar concentraciones necesarias para que se realice la curva de calibración; cuyas concentraciones requeridas serian: 0.01, 0.5, 1, 2 y 4 µg/ml necesarios para la elaboración de la curva de calibración.

Tabla 8

Curva de calibración de las concentraciones 0.01, 0.5, 1, 2 y 4 respectivamente

Compuesto	***Tiempo***	***Concentración***	***Área***	***Ecuación de la recta***
IVM	3.1	0.01	3.676	Y = 170.23X+5.7861 r = 0.9994
	3.1	0.5	89.738	
	3.1	1	185.99	
	3.1	2	340.93	
	3.1	4	687.03	

Nota: La presente tabla presenta la curva de calibración de las concentraciones 0.01, 0.5, 1, 2 y 4 µg/ml respectivamente, resultados de curva emitido por el mismo sistema cromatográfico obteniendo un r > 0.9 cumpliendo de alguna manera con los criterios (Analíticos 2020).

Especificaciones:

- Curva de calibración: las concentraciones utilizadas son de 0.01, 0.5, 1, 2 y 4 µg/ml.
- Recta de regresión: y= bx +a
- Coeficiente de determinación: r > 0.99

3.5.6 Prueba de recuperación

Para la recuperación de analito se tiende a estimar analizando muestras enriquecidas con cantidades conocidas de analito (pico). Por otro lado, las muestras se enriquecen con el analito al menos en tres concentraciones diferentes (baja, media y alta) dentro del rango de uso del método.

Cabe destacar, que la limitación de este procedimiento es que el analito añadido no está necesariamente en la misma forma que está presente en la muestra. Sin embargo, la presencia de analitos añadidos en una forma más fácilmente detectable puede conducir a evaluaciones de recuperación demasiado optimistas. Para ello se realiza una extracción en fase solida (SPE con siglas en inglés) donde se realiza 5 réplicas, y donde la concentración de la fortificación será la de 1 ug/mL. La cual será insertada en las 5 réplicas. Para más luego comparar los resultados en cumplimiento con la norma de validación del INMETRO; donde su estándar de aceptación de validación es de 70 a 120 %.

Tabla 9

Evaluación de los parámetros de desempeño correspondiendo a la recuperación

Parámetro	**Muestras**	**Repeticiones**	**Calcular y determinar**	**Observaciones**
Recuperación	• Blancos de muestra (placebos) o muestras adicionadas. • Mínimo 5 niveles diferentes de concentración.	• Se opto por realizar una segunda prueba para la repetibilidad	• Calcular la concentración recuperada para cada nivel de concentración adicionado. • Para el sesgo, efectuar la resta aritmética de la concentración añadida menos la concentración recuperada.	• Utilizar los datos obtenidos en la estimación del intervalo de trabajo. • Reportar la recuperación como intervalo en % y el sesgo como intervalo en las unidades establecidas por el método.

Nota: Evaluación de los parámetros de desempeño correspondientes a la recuperación (Analíticos 2020)

Tabla 10

Recuperación para contenido en alimentos y agua

Concentración del analito	Criterio de aceptación
0.1 a 1 %	90-108 %
1 a 10 %	92-105 %
10 a 99 %	95-102 %
100 %	98-101 %

Nota: criterio de aceptación para la recuperación para alimento y agua (Analíticos 2020)

Tabla 11

Porcentaje del criterio de aceptación

Prueba	Criterio de aceptación
Cromatografía	70-120 %
Volumétrica	98-102 %
Espectrofotométrica	97-103 %

Nota: criterio del porcentaje del criterio de aceptación en cromatografía según (Analíticos 2020)

Tabla 12

Recuperación para residuos y contaminantes en alimentos y agua

Concentración del analito	Criterio de aceptación
< 1 µg/kg ó µg/L	50-120 %
1 a 10 µg/kg ó µg/L	60-120 %
10 a 100 µg/kg ó µg/L	70-120 %
0.1 a 100 mg/kg ó mg/L	70-110 %
100 a 1000 mg/kg ó mg/L	85-110 %

Nota: criterio de aceptación para la recuperación según (Analíticos 2020)

3.5.7 Técnicas e instrumentos para la recolección de datos (Análisis de datos)

Por el modelo de investigación, el instrumento de recolección de datos utilizado fue mediante tablas realizadas en el programa Excel. Al mismo tiempo, contiene todas las herramientas necesarias para obtener resultados confiables y permite trabajar con grandes cantidades de datos utilizando todas las muestras e incluyendo variables. No obstante, algunos datos son otorgados por el mismo software del sistema UHPLC ("r" presente en la curva de calibración). Por otro lado, se realizó un T-Student y sus supuestos (normalidad y homogeneidad) aplicados a las concentraciones de ivermectina encontrados en la PTAR Omo.

Aplicación Excel

- Tabla para la determinación del RSD
- Tabla de resultados obtenidos de la prueba de repetibilidad.
- Tabla de prueba de recuperación
- Tabla de resultados de adiciones a diferentes niveles de concentración.
- Tabla de resultados de concentración y los factores de respuesta en linealidad.
- Tabla de resultados de concentración y las áreas a concentraciones cercanas al límite esperado.
- Tabla de resultados de los promedios de los factores de respuesta y de la varianza para linealidad
- Test Student (o aplicación de prueba no paramétricas según sea el caso)

3.5.8 Detectar y cuantificar residuos de Ivermectina en el efluente de la PTAR Omo Moquegua

3.5.8.1 Método para la colecta de muestra

Para la cuantificación y detección de Ivermectina se recogieron las muestras de diferentes puntos de la planta de tratamiento (2 puntos), como se muestra en la Fig. 1. Una es tomada en la entrada de la PTAR y la otra en la salida de la PTAR. Durante los 5 días de monitoreo cada 3 horas de 6am a 6pm, estas muestras fueron recogidas en recipientes estériles y se almacenaron inmediatamente en la nevera (Cooler) a una temperatura de 4 °C; las muestras se trataron en el laboratorio en un plazo de 24 horas (Xu et al. 2014). Para posterior mente ser llevados al laboratorio de contaminantes orgánicos y ambiente de la Universidad Nacional de Moquegua.

3.5.8.2 Muestra de agua residual

Una vez identificado los puntos de ubicación tanto del efluente como el afluente de la planta de tratamiento de agua residual y con ello los materiales y equipos necesarios para la colecta (cinta adhesiva, plumón, cajas térmicas, preservantes químicos, agua destilada, botines de seguridad guantes y otros). Asimismo, se tuvo en cuenta todas las precauciones durante el procedimiento de extracción; luego se pasó a la extracción de la muestra, donde esta se recolecto en botellas de vidrio color ámbar de aproximadamente (1 L), los cuales fueron lavados con detergente Extran y enseguida ser esterilizados con Acetonitrilo respectivamente. Una vez recolectada la muestra se agregó 0.1 g de Na_2EDTA a las muestras, con el fin de evitar algunas formaciones de complejos entre los metales presentes y los antibióticos. Además, durante el proceso de extracción de muestra se tomó en cuenta el registro de los parámetros tales como (pH, temperatura, OD y caudal de ingreso) y su previa rotulación y etiquetado. No obstante, todo ello se registró en una cadena de custodia, según la guía y recomendaciones para los protocolos de muestreo de aguas residuales (MVCS and OMA 2014). Una vez extraída la muestra se almacenaron inmediatamente en una caja térmica (Cooler) a una temperatura de 4°C para luego ser transportado al laboratorio de la Universidad Nacional de Moquegua – ILO y enseguida, se comenzó con el proceso de filtración de las muestras a través de una de teflón de 0.45 µm de poro (Agilent Technologies) a un caudal de aproximadamente 3 mL por minuto mediante la utilización de un sistema de extracción al vacío; seguidamente volver a ser transferidos a refrigeración a una temperatura de 4 ºC; y que más adelante se realizó los análisis respectivos a través del sistema cromatográfico UHPLC acoplado a un detector DAD de ultra sensibilidad (Monteiro et al. 2015).

3.5.8.3 Método de extracción de Ivermectina de agua

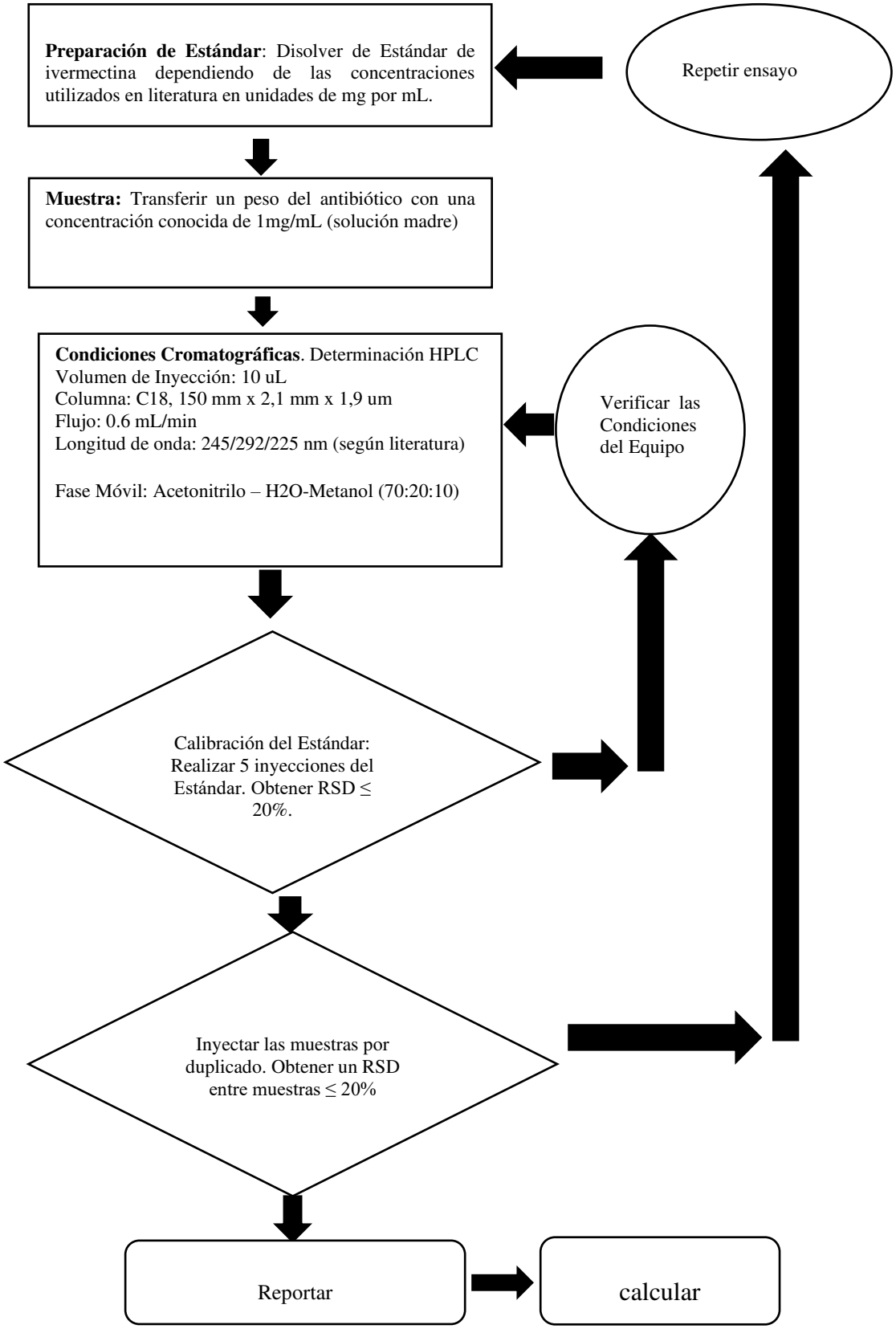
Los antiparasitarios (Ivermectina) en las muestras de agua residual para este estudio, se aplicó el método de extracción y recuperación en fase solida (SPE siglas en inglés) (Cristina and Fontes 2010), donde se filtraron un litro por muestra de agua residual a través de un filtro de 0.45 µm. No obstante, se utilizó un cartucho C18 (500 mg, 3mL, 60 A), el cual se acondiciono con 10 mL de metanol, 10 mL de agua ultra pura y para luego realizar el paso de la muestra de agua residual. Asimismo, para dicha extracción se utilizó la bomba peristáltica y una bomba al vacío. Posterior al paso de toda la muestra por el cartucho se procedió a eluir con 10 ml de metanol los cuales fueron puestos en tubos de ensayo, y por últimos ser evaporados con nitrógeno. Una vez secados se agregó 1 ml de acetonitrilo previo paso por filtración mediante filtros de fibra de vidrio de 0,2 µm para que finalmente sean llevados al cromatógrafo para su posterior análisis de lectura (Xu et al. 2014).

- **Condiciones del método de extracción para la recuperación**
    - Se Fortifico en agua ultrapura con una concentración de la curva
    - Se acondicionó con 10 mL metanol y 10 mL de agua ultra pura
    - Se agregó la muestra de agua ultrapura fortificada
    - A un Flujo de 2 a 3 mL/min de goteo (en bomba al vacío)
    - Se realizo la elución con 10 mL de metanol.
    - La Temperatura utilizada fue de 35 ºC
    - El secado fue realizado con Nitrógeno (en la campana de gas)
    - Para la dilución se utilizó 1 mL de acetonitrilo y poder tener una concentración de µg/mL
    - Por último, se Filtró con jeringa (de 3mL) conectada con filtro (tamaño de porosidad de 0.22 µm)

3.5.8.4 Análisis cromatográfico UHPLC para agua residual

Estos se realizaron mediante un sistema UHPLC, el cual está compuesto por un cromatógrafo de líquidos (Agilent Technologies, Wilmington, DE, EE. UU.), una bomba analítica cuaternaria de serie 1290 (Flexible Pump), además, de un muestreador automático 1290 Infinity el cual está adaptado para un volumen de hasta 900 mL, un horno de columna de la serie 1200 y una válvula de conmutación de 10 puertas. No obstante, los procedimientos de carga de antibióticos se realizarán utilizando la columna analítica C18 150 mm x 2,1 mm x 1,9 µm a 35 °C. Al mismo tiempo, se pasó una corrida con acetonitrilo y agua con concentraciones de 50 % para cada uno, durante 4 min necesarios para lavar la columna cromatográfica, con la finalidad de acondicionar la columna analítica. Por otra parte, la columna analítica utilizo una fase móvil de 70:20:10 (A / B/ C) acetonitrilo (solvente A), agua (solvente B) y metanol (solvente C). a un caudal de 0.6 mL / min, con una temperatura de 35 °C, a través de una bomba analítica (Monteiro et al. 2015).

- **Flujograma del método de validación para IVM**



IV Resultados y discusión

4.1 Resultados

4.1.1 Desarrollo analítico

Se optó por utilizar una columna C18 (Octadecilsilano), Infinitylab poroshell. En la presente tabla se puede dar a conocer las características de la columna empleada, debido a la eficiencia que este presenta para la detección y cuantificación del método.

Tabla 13

Características de la columna empleada

CARACTERISTICAS	**COLUMNA COMATOGRÁFICA**
	C18 (Octadecilsilano)
Dimensiones	2.1 x 150 mm
Diámetro de partícula	1.9 μm
Presión aprox.	600 bar
Volumen de muestra	10 μL
Temperatura utilizada	35 ºC
Solventes	MEOH –ACN –H2O (10-70-20 %)

Nota: columna utilizada para el desarrollo analítico, además de presión, temperatura y flujo empleado.

Analito: IVM (Ivermectina)			
Proporción %	**Flujo (ml/min)**	**TR (tiempo retención)**	**Observación**
ACN-H2O-MEOH 70-20-10	0.6	3.1	Se puede llegar a ver un pico definido y representativo de la Ivermectina

Nota: La captura del tiempo de retención para el pico cromatográfico de la Ivermectina se dio en el tiempo 3.1 min. Con una fase móvil 70 % acetonitrilo, 20 % agua y 10 % metanol.

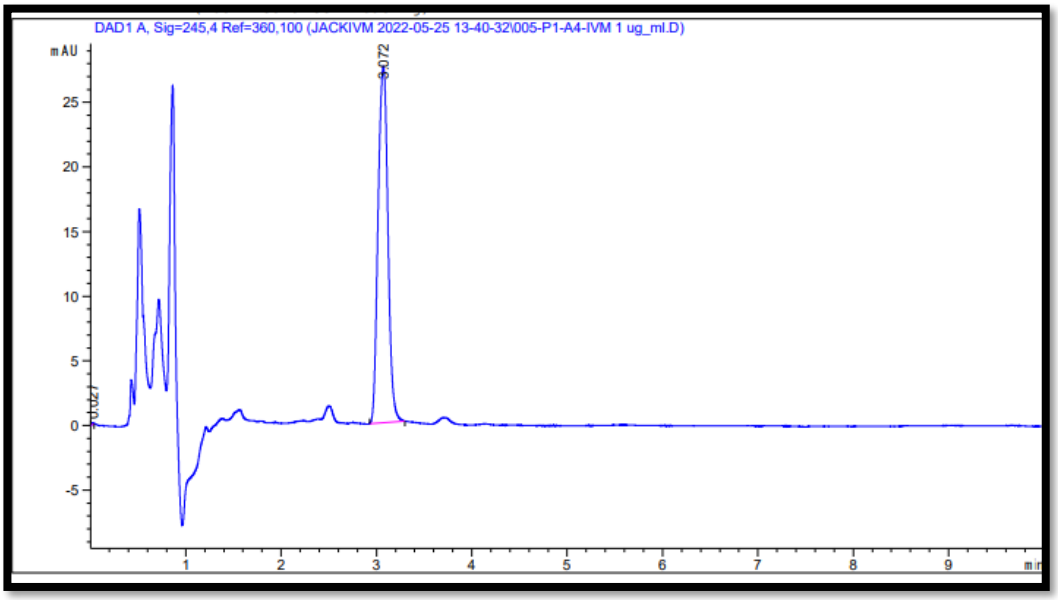
El desarrollo del método para la detección de ivermectina, tuvo como primeros pasos realizados, una determinada corrida con utilización de tres solventes como fase móvil: acetonitrilo (70%), metanol (10%) y agua ultra pura (20%), a un flujo de 0.6 mL/min, a un tiempo desconocidos, con la finalidad de determinar el tiempo de retención de la molécula de ivermectina, así como también los ajustes previos de los parámetros a utilizar en el sistema, con el fin de optimizar el método de validación. Es preciso mencionar que, la Validación del método utilizó los requisitos propuestos por DOQ-CGCRE-008; los mismos que incluyen requisitos de selectividad, linealidad, límite de detección, límite de cuantificación y recuperación (Analíticos 2020).

4.1.2 Selectividad del método

Los resultados obtenidos de selectividad para Ivermectina dentro del proceso de validación constaban en corridas de muestras contenidas con estándares de ivermectina (muestra patrón), los cuales mediante gráficos cromatográficos en determinado tiempo de retención (tiempo de retención de 3.1), los cuales demostrarían la presencia de ivermectina. Asimismo, se pudo separar y despejar los interferentes. No obstante, este puede reflejarse en la Figura 2 y mediante el espectro cromatográficos el cual identifica la presencia de la ivermectina mediante la Figura 3.

Figura 2

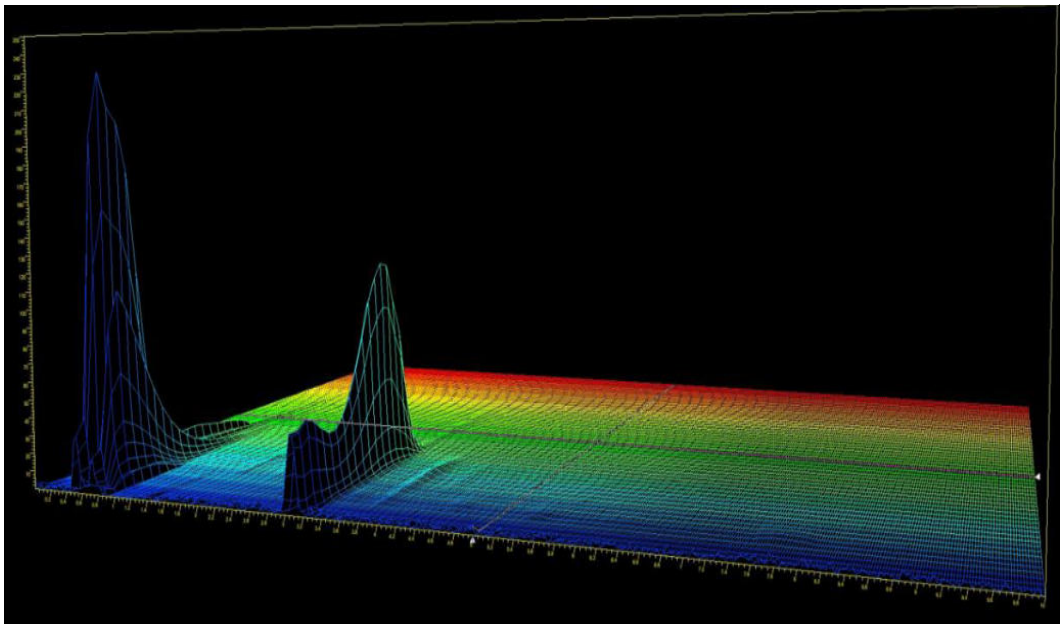
Representación del pico cromatográfico de la Ivermectina



Nota: Representación del pico cromatográfico en su determinado tiempo de retención (3.1 min).

Figura 3

Espectro cromatográfico del analito de ivermectina a una concentración de 1µg mL^{-1}



Nota: Representación espectral de la molécula de IVM, mediante sistema UHPLC – DAD a longitud de onda de 245.4 nm

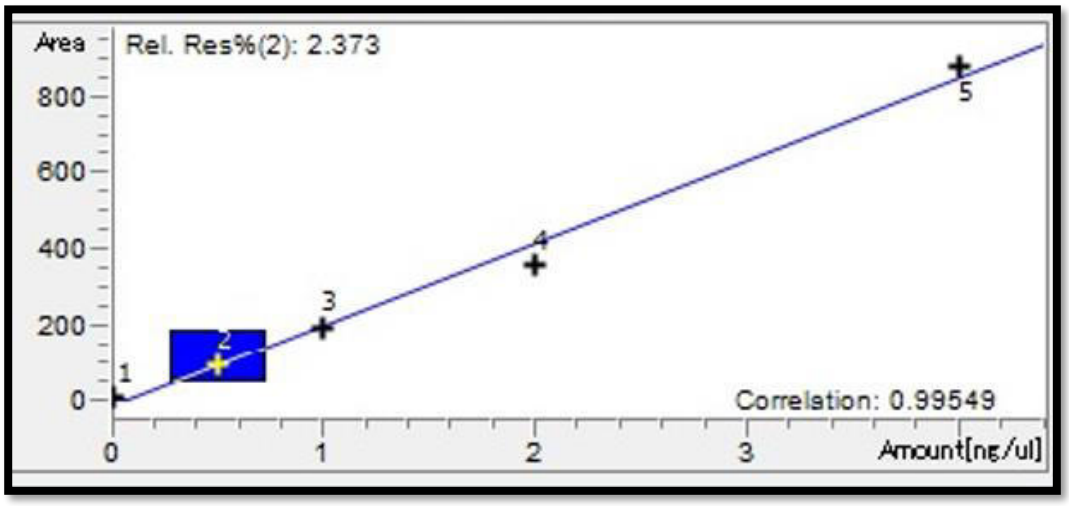
4.1.3 Linealidad del sistema

Dado los resultados del sistema obtenidos a partir de la curva de calibración con concentraciones de 0.01, 0.5, 1, 2 y 4 µg/mL de IVM, nos otorgó un coeficiente de correlación de 0.99549, mostrando de alguna manera una alta relación entre las concentraciones propuestas, los mismos que también, son directamente proporcional al tipo de transformación matemática a aplicar. Cabe mencionar que, la determinación de la curva utiliza la relación presente entre la respuesta obtenida y la concentración del analito de ivermectina. De modo que, dicha estandarización es formulada mediante una expresión matemática, el cual sirva para la realización

del cálculo de la concentración del analito a ser determinado en la muestra (agua residual).

Figura 4

Correlación entre el área y las concentraciones de preparaciones a distintas concentraciones del analito de IVM



Nota: La figura muestra una correlación aceptable para la continuación del método cromatográfico para IVM.

4.1.3.1 Linealidad del método

Los resultados obtenidos a través de la construcción de la curva analítica, presentaron resultados eficientes, obteniendo un coeficiente de correlación de 0.9995 (r >0.99), tal como se muestra en la Tabla 14:

Tabla 14

Cálculo de la curva empleada para la calibración de la Ivermectina

Tiempo	Concentración	Área	Ecuación de la recta
3.1	0.01	3.676	

3.1	0.5	89.738	y = 170.23x + 5.7861 r = 0.9995
3.1	1	185.99	
3.1	2	340.93	
3.1	4	687.03	

Nota: La correlación de la curva de la calibración de las concentraciones ya mencionadas en la tabla cumple con los criterios de validación.

Los resultados cumplen con las hipótesis propuestas, demostrando que el coeficiente de correlación obtenido es mayor y más eficiente al propuesto ($r > 0.99$), cumpliendo de alguna manera con los criterios de validación.

4.1.4 Límite de detección

Los resultados obtenidos a través de la señal ruido en relación a la detección de la muestra del analito, con una proporción de 3:1; otorgan como resultado un límite de detección desde 0.00309, de tal forma que, se define este resultado como una concentración mínima a ser detectado, el mismo que se demuestra en la Tabla 15.

Tabla 15

Resultados del límite de detección para IVM

Concentración	**0.01**	**0.5**	**1**	**2**	**4**
Señal ruido (Signal noise)	9.7	296.3	1156.7	1162.1	2429

Aplicando la fórmula:

$$\boldsymbol{LD = \frac{0.01 * 1 * 3}{9.7} = 0.00309}$$

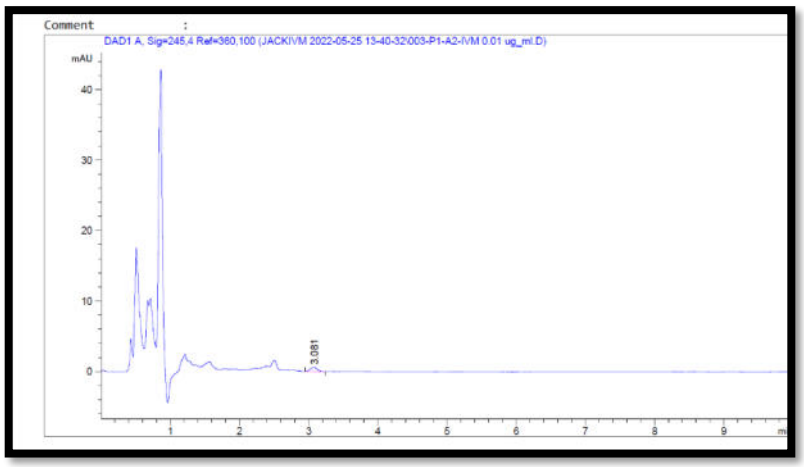
LD	**0.00309 µg/L**

Nota: El límite de detección es realizado de acuerdo a las concentraciones más bajas obtenidas para luego ser pasadas a la fórmula propuesta.

El resultado del límite de detección se realizó utilizando la concentración más baja perteneciente a la curva de calibración, teniendo en cuenta la señal ruido del blanco presentado por el sistema el cual puede mostrarse en la Figura 3 y 6.

Figura 5

Señal ruido obtenido con la concentración mínima y la señal ruido obtenida de la leída cromatográfica



Nota: La señal ruido es obtenida a través del sistema para posterior análisis de LD.

4.1.5 Límite de cuantificación

El resultado obtenido, el cual represente la cantidad más pequeña del analito que pueda cuantificarse se realizó gracias al resultado obtenido al límite de detección y su multiplicación por 3.3 (proporción de 10:1 del límite de cuantificación en relación a la señal ruido), cuya concentración mínima a ser cuantificable es demostrada mediante la Tabla 16.

Tabla 16

Resultados del límite de cuantificación para IVM

Concentración	**0.01**	**0.5**	**1**	**2**	**4**
Signal noise	9.7	296.3	1156.7	1162.1	2429

Aplicando la fórmula:

$$\boldsymbol{LD = \frac{0.01 * 1 * 3}{9.7} = 0,0031}$$

Aplicando la fórmula:

$$\boldsymbol{LQ = 0.0031 * 3.3 = 0,01}$$

LQ= 0.01020618

Nota: La unidad de medida para el límite de cuantificación es de μg/L.

El límite de cuantificación obtenido puede ser cuantificable para el analito de IVM a partir de 0.01. Cumpliendo de alguna manera con la cuantificación mínima para la determinación de Ivermectina en matrices de agua (agua residual).

4.1.6 Recuperación del método

4.1.6.1 Recuperación a través del método de extracción en fase solida (SPE siglas en inglés)

Los resultados obtenidos a través del método de extracción en fase sólida (SPE), los cuales se muestran en la **tabla 10**. Detallan su eficiencia a través de los resultados; los cuales cumplen con los estándares de validación según DOQ-CGCRE-008 (Analíticos 2020)

4.1.6.2 Recuperación

El resultado de la recuperación del analito de ivermectina obtenido, a través de la aplicación del método de extracción de fase solida (SPE), para la recuperación del analito de IVM; muestran porcentajes de recuperación en promedio de 90.28 %, cumpliendo así con el rango establecido para validaciones los cuales son de entre 70 y 120 % respectivamente. De modo que, dichos resultados son presentados en la Tabla 17.

Tabla 17

Porcentaje de recuperación

Compuesto	Tiempo	Conc.	Área	Ecuación de la recta	Código de muestra	Área de recuperación	Recuperación de fortificación	Porcentaje de recuperación (%)	Promedio	DESV	CV %
IVM	3.1	1	185.99	Y = 170.23X+5.7861 r = 0.9994	A-1	151.8	0.889	88.89	90.28	0.042	4.64
					A-2	157.3	0.921	92.11			
					A-3	142.9	0.837	83.67			
					A-4	161.3	0.944	94.45			
					A-5	157.6	0.923	92.28			

Nota: El porcentaje de recuperación fue fortificado con una concentración de 1 µg/L (A-1 …) para las 5 réplicas realizadas

4.1.6.3 Repetibilidad

El resultado obtenido una semana después de validar el método para poder cumplir con la validación de la repetibilidad, bajo un conjunto de condiciones como: el mismo procedimiento de extracción en fases sólida, el mismo operador, y las mismas condiciones de funcionamiento y mismo equipo. Nos dio como resultado una recuperación promedio similar, con un porcentaje del 92.39 %, el cual también se ajusta a los requisitos que se encuentran dentro de los parámetros establecidos (Analíticos 2020). Por otro lado, los resultados obtenidos de la desviación estándar en relación a la recuperación de la fortificación (fortificado con 0.1 mg mL^{-1}) dieron una DESV = 0.041 y un coeficiente de variabilidad de 4.46 % cumpliendo de alguna manera con el procedimiento de Validación donde se considera un coeficiente de variabilidad del 20%.

Tabla 18

Repetibilidad del método para la recuperación de Ivermectina

Compuesto	Tiempo	Conc.	Área	Ecuación de la recta	Código de muestra	Área de recuperación	Recuperación de fortificación	Porcentaje de recuperación (%)	Promedio (*X*)	DESV	CV %
IVM	3.1	1	193.38	Y = 178.31X +5.6337 r = 0.9995	B-1	160.7	0.901	90.12	92.39	0.041	4.46
					B-2	167	0.937	93.66			
					B-3	154	0.864	86.37			
					B-4	171.9	0.964	96.41			
					B-5	170.1	0.954	95.4			

Nota: Resultado de la repetibilidad realizada días después de la validación del método (7 días después).

4.1.7 Existe presencia de ivermectina en el efluente de la PTAR Omo Moquegua

Tabla 19

Prueba de normalidad de Shapiro Wilk

Shapiro-Wilk normality test	
Data: concentración	
W	p- value
0.75848	0.004526

- **Hipótesis a contrastar**
  - H_0: Los datos analizados siguen una distribución normal.
  - H_1: Los datos analizados no siguen una distribución normal.

  Si p > 0.05 Aceptamos la hipótesis nula.

  Si p < 0.05 Rechazamos la hipótesis nula de manera significativa.

De acuerdo al resultado obtenido a través de la prueba de normalidad de Shapiro Wilk, obteniendo un valor de p menor a 0.05. por lo que, se rechaza la hipótesis nula y acepta hipótesis alterna.

Al no cumplir los supuestos de normalidad y homocedasticidad, se procede a realizar la prueba no paramétrica de U de Mann Whitney, el cual es equivalente a la prueba del T.Student.

Tabla 20

Prueba estadístico de U de Mann Whitney (prueba no paramétrica)

Prueba de U Mann whitney

Data: concentración – zona

W	p- value
25	0.007937

- **Planteamiento de hipótesis:**
  - H_0: No existe diferencia significativa entre el tratamiento de Ivermectina del afluente con el efluente
  - H_1: Si existe diferencia significativa entre el tratamiento de Ivermectina del afluente con el efluente

Si $p > 0.05$ Aceptamos la hipótesis nula.

Si $p < 0.05$ Rechazamos la hipótesis nula de manera significativa.

Los resultados obtenidos de la prueba de U Mann whitney, nos da un valor de p valor de 0.007937 menor al nivel de significancia. Dándonos a conocer que si existe significancia entre el tratamiento de Ivermectina del afluente con el efluente.

Por ende, se puede deducir que si bien es cierto la planta de tratamiento de agua residual elimina y remueve el residuo de Ivermectina en relación a la concentración entrante con la saliente durante los 5 días. Pero, presenta una diferencia significativa entre los días 2 y 3 donde las concentraciones tienen una mínima degradación de la IVM, demostrando así una diferencia en relación a los demás días.

4.1.7.1 Concentración de Ivermectina presentes en el Afluente y Efluente de la PTAR Omo Moquegua

Las concentraciones encontradas en la planta de tratamiento de agua residual Omo Moquegua, tanto en el afluente como el efluente oscilan entre un mínimo de 0,087 y un máximo de 0.188 μg L^{-1} para a entrada de agua residual a PTAR (afluente), así mismo, las concentraciones encontradas en el efluente presentan una concentración mínima desde 0,067 hasta una máxima concentración de 0.086 μg L-1 respectivamente y en donde se puede evidenciar la degradación de antiparasitario desde que entra a la planta de tratamiento hasta que en pequeña concentración tienda a salir por el efluente. Cumpliendo de algún modo, la degradación de la molécula de la Ivermectina por la planta de tratamiento de agua residual Omo, más aún es necesario que dicha PTAR sea más eficiente en el proceso de degradación y evitar a generación de genes resistentes a los antibióticos debido a la acumulación de dicha molécula en los lodos de la planta de tratamiento.

No obstante, los resultados recopilados con respecto a la entrada y salida de aguas residuales a la PTAR , vemos la degradación que sufre la Ivermectina durante los 5 días de monitoreo, al mismo tiempo podemos observar que no existe una degradación total de la molécula quedando aun restos en concentraciones mínimas en el efluente durante los días de monitoreo cuyas concentraciones van desde 0.067 μg L^{-1} para el día 1, 0.078 μg L^{-1} día 2, 0.076 μg L^{-1} día 3, 0.086 μg L^{-1} día 4 y 0.074 μg L^{-1} para el día 5 respectivamente, las cuales demuestran una degradación mas no la eliminación por completa para el antiparasitario de la Ivermectina.

Tabla 21

Concentración de Ivermectina encontrado en el afluente y efluente

Concentración de Ivermectina					
Zona	**Día 1**	**Día 2**	**Día 3**	**Día 4**	**Día 5**
Afluente	0.188	0.095	0.087	0.175	0.170
Efluente	0.067	0.078	0.076	0.086	0.074

Nota: las concentraciones encontradas están en unidades de medida de $\mu g\ L^{-1}$

Tabla 22

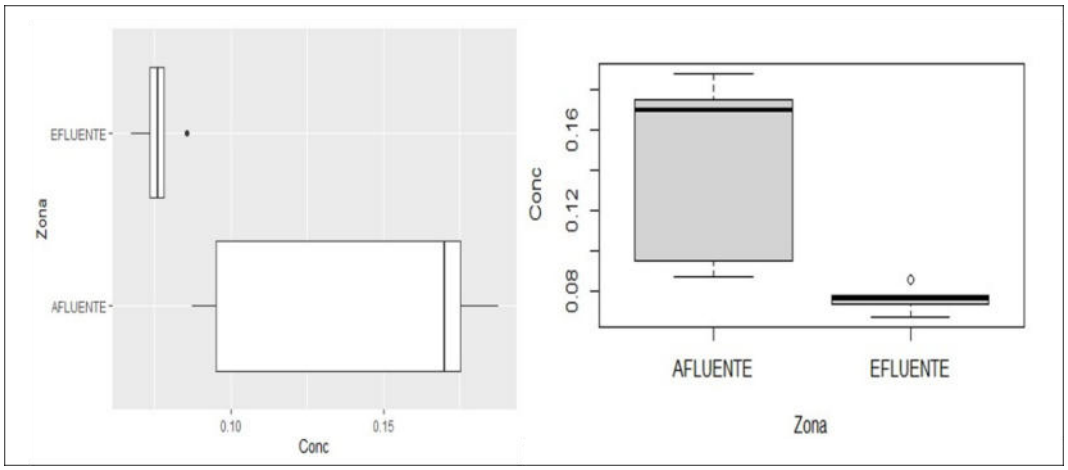
Tabla representativa de la estadística realizada

Zona	**Media**	**D.E**	**Min**	**Max**	**Mediana**	**Q1**	**Q3**
Afluente	0.143	0.048	0.087	0.188	0.170	0.095	0.175
Efluente	0.076	0.007	0.067	0.086	0.076	0.074	0.078

Nota: Las concentraciones que se detallan el cuadro pertenecen a un conjunto de resultados obtenidos durante los 5 días de monitoreo tanto en el Efluente como Afluente.

Figura 6

BloxPlot representativo de las concentraciones de ivermectina en Afluente y Efluente de la PTAR Omo Moquegua



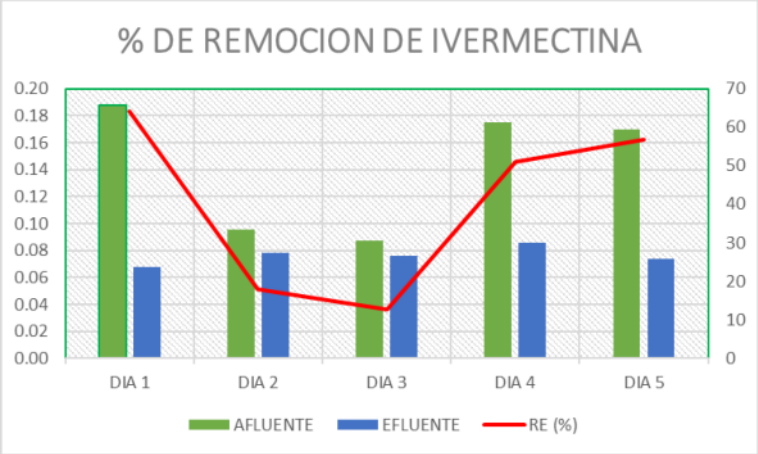
Nota: Las concentraciones se encuentran en unidades de µg L^{-1}

4.1.7.2 Remoción de la Ivermectina por la PTAR Omo Moquegua

Los resultados arrojados para la realización del porcentaje de remoción por parte de la planta de tratamiento Omo Moquegua para el antiparasitario de ivermectina, arrojan resultados mínimos de remoción de entre 13 y 18 % para los días 3 y 2 respectivamente y porcentajes mayores de entre 51 a 64 % para los días 4, 5 y 1 respectivamente. Considerando así que la planta durante su proceso de remoción del antiparasitario no lo tiende a eliminar por completo.

Figura 7

Porcentaje de remoción de ivermectina por la planta de tratamiento de agua residual Omo Moquegua



Nota: proceso de remoción del antiparasitario por parte de la planta de tratamiento de agua residual durante 5 días (tanto para el Afluente y Efluente)

Tabla 23

Tabla representativa del porcentaje de remoción

Día	Afluente (AFL)	Efluente (EFL)	Formula	RE (%)
01	0.188	0.068		64
02	0.095	0.078		18
03	0.087	0.076	$=RE\ (\%) = (1 - \frac{EFLUENTE}{AFLUENTE})$ x 100	13
04	0.175	0.086		51
05	0.170	0.074		57

Nota: El porcentaje de remoción es en relación a las concentraciones de IVM calculado en relación al Afluente y Efluente.

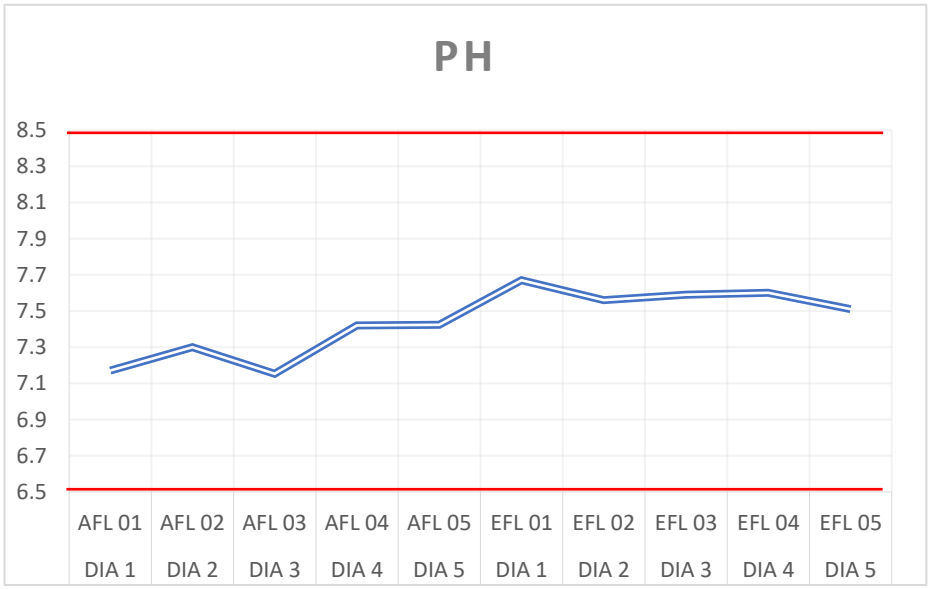
4.1.7.3 Análisis de campo

4.1.7.4 Monitoreo del parámetro pH

Los resultados obtenidos del pH durante los cinco días de toma de muestras, las cuales consistían en 5 muestras simples tomadas desde las 6 am hasta las 6 pm cada 3 horas (5 muestras simples) para luego juntar y formar una muestra compuesta, dando como resultados concentraciones de pH que van desde 7.15 hasta 7.42 de pH para el afluente y desde 7.51 hasta 7.67 para el efluente respectivamente; en ambos casos se encuentran dentro de los límites máximos permisibles para aguas residuales (6.5 a 8.5 pH) (MINAM 2010), de modo que, los resultados no superan los límites en ninguno de los 5 días de monitoreo tanto en AFL como en EFL.

Figura 8

Gráfico representativo de las concentraciones de pH



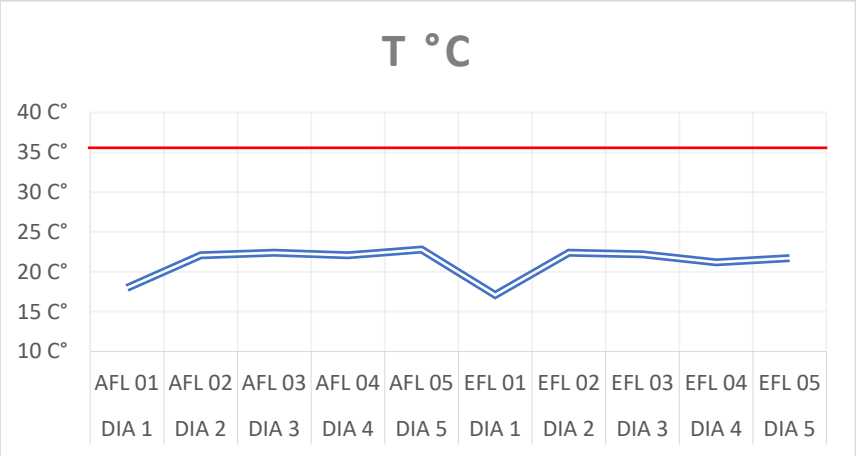
Nota: La franja roja representa el límite máximo aceptable según (MINAM 2010)

4.1.7.5 Monitoreo para el parámetro de temperatura

Los resultados obtenidos en cuanto a la temperatura, nos otorgó resultados con un promedio de 21 °C. de modo que, se encuentran dentro de lo establecido por los LMP (MINAM 2010) el cual lo considera hasta menores de 35 °C.

Figura 9

Representación de las temperaturas tomadas durante el monitoreo



Nota: Se realizó la medida del pH en el momento de juntar las muestras simples y formar una muestra compuesta, el cual fue aplicado tanto para el Afluente y el Efluente

Tabla 24

Resumen de datos tomados en campo

Punto de monitoreo	pH	T (°C)	OD (mg/L)	Cond. (uS/cm)	Caudal prom. (Lts/seg)
AFL 01	7.17	18	0.62	1244	
AFL 02	7.3	22.1	0.13	1425	224
AFL 03	7.153	22.4	0.11	1443	
AFL 04	7.42	22.1	0.07	1263	

AFL 05	7.423	22.8	0.13	1539	
EFL 01	7.67	17.1	0.57	1264	
EFL 02	7.56	22.4	0.07	1286	
EFL 03	7.59	22.2	0.06	1272	119
EFL 04	7.6	21.2	0.05	1284	
EFL 05	7.51	21.7	0.11	1283	

Nota: Se estima un caudal promedio debido a que la PTAR cuenta con una infraestructura de medición de caudal (Canaleta Parshall).

4.2 Discusión

Es desarrollo del método analítico presento una optimización adecuada para su detección y cuantificación de residuo de Ivermectina, debido a la óptima relación con la columna cromatográfica utilizada como la C18, obteniendo muestras de picos cromatográfico representativo de la Ivermectina con un tiempo de retención de 3.1 min aproximadamente. Al mismo tiempo de obtener mejores resultados a lo realizado por (Duthaler et al. 2019), quienes utilizan la misma columna, pero presentan menos eficiencia en cuestión al fluido utilizado y al tiempo de retención de la Ivermectina. No obstante, es preciso señalar que, la columna C18 utilizado en un cromatógrafo acoplado a un espectrómetro de masas presentan resultados favorables con respecto a la detección de la molécula de la Ivermectina. Sin embargo, el método de validación para IVM utilizando un UHPLC acoplado a detectores DAD presenta un límite de detección desde 0.0031 y el límite de cuantificación de 0,01; Demostrando así una sensibilidad optima del método para la detección y cuantificación de Ivermectina en el efluente de la PTAR Omo. De

modo que, es posible detectar y cuantificar este antiparasitario ocasionado por la propagación de la COVID-19; en donde las personas mal informadas y con el fin de encontrar una solución, utilizan la Ivermectina como un posible remedio potencialmente efectivo para tratar esta enfermedad (Shahbaznejad et al. 2021) . Es así que, dicha presencia del antiparasitario de la Ivermectina presente en las plantas de tratamiento de la PTAR Omo al igual que con la presencia de residuos de producto farmacéutico encontrados en PTARs de Perú presentan una remoción parcial debido a la persistencia mostrada durante su proceso de tratamiento; y a la relación existe entre su polaridad (baja, media y alta) con las partículas de solido suspendido en dicho medio (Nieto-Juárez, Torres-Palma, A. M. Botero-Coy, et al. 2021).

El antiparasitario de la Ivermectina estudiado en el efluente de la PTAR Omo, en relación al método cromatográfico acoplado a un sistema UHPLC - DAD demostró ser selectivo y especifico. Puesto que, durante la corrida en el cromatógrafo, no se mostró ninguna interferencia, lo que lo que seguidamente le facilito formar un pico relativamente gaussiano. No obstante, la Ivermectina no tiende a mostrar efectos muy significativos en relación al pH, esto debido a la presencia neutra de pH que este presenta (7.4 pH promedio) (Pawar et al. 2021a). Por otro lado, las fases utilizadas durante el proceso de movilidad (ACN-MEOH-H2O), retienen la concentración de la Ivermectina, debido a su alta hidrofobicidad que la caracteriza; el mismo que le permite una relación oportuna con la fase estacionaria; optimizando de alguna manera la resolución del analito mediante un pico cromatográfico bien definido (Pawar et al. 2021a). De forma que, la sensibilidad lograda fue lo suficientemente eficiente para detectar también los niveles bajos de Ivermectina.

Las concentraciones utilizadas para la elaboración de la curva de calibración presentaron un coeficiente de correlación de r = 0.9995 siendo este mayor a lo esperado el cual fue de 0.99; despejando algún comportamiento anómalo (o resultados atípicos) para la IVM durante la recuperación y cumpliendo con lo establecido por (Analíticos 2010). De hecho, los resultados obtenidos para esta validación son mejor o igual que lo obtenido por (Pawar et al. 2021a). Asimismo, los resultados muestran un coeficiente de correlación eficiente para este método; en donde cuyas concentraciones tomadas para la elaboración de la curva de calibración son de 0.01, 0.5, 1, 2 y 4 µg mL-1 respectivamente.

El límite de detección encontrado en relación a la señal ruido obtenido gracias a la curva de calibración nos otorgó un límite de detección desde 0.003 µg L-1 definiendo este como una concentración mínima a detectar, siendo más eficiente por lo propuesto por (Pawar et al. 2021a), donde cuyo límite de detección es de 0.01 µg L^{-1}. no obstante, el límite de cuantificación obtenido puede ser cuantificable para el analito de IVM a partir de 0.03µg mL^{-1}, siendo mejor que lo propuesto 0.1 µg mL^{-1} , así como también mejor que los resultados obtenidos por (Padivitage, Adhikari, and Rustum 2022; Pawar et al. 2021b); es así que, dichos resultados obtenidos son mucho más sensibles así como eficientes para poder cuantificar concentraciones mínimas en matrices de agua. Es preciso señalar que, la IVM es un compuesto activo que presenta enlaces saturados e insaturados, así como también la dependencia que tiene con un ambiente químico.

La recuperación de (88,89 - 99,45 %) son aceptables y se encuentran dentro de los criterios de aceptación de las guías según DOQ-CGCRE-008 (Analíticos 2020) y los porcentajes de recuperación dentro del rango de 60 a 140 % establecido

por la comisión europea (European Commission 2021). Por ende, el método proporcionado demuestra resultados fiables para cada tipo de muestra (afluente y efluente). Asimismo, a pesar de su complejidad los resultados obtenidos muestran eficiencia en la recuperación al igual que lo propuesto por (Padivitage et al. 2022), quien señala también que, existe una posible estabilidad de la IVM en cuestión a los resultados esperados. De modo que, tiene una duración con relación a su estabilidad dentro de 8 días y a temperaturas de entre (2 y 8 °C), de tal forma que, se presentó ciertos cambios después de los 7 días transcurridos (>7 días); presentando una deformación (posible degradación) del pico cromatográfico. Además, no se descarta la influencia del pH neutro que se presenta durante el proceso de remoción, el cual muestra diferencias en cuanto a Degradación de la IVM durante los días de monitoreo. De modo que, existe estabilidad en cuestión al porcentaje de remoción a un pH neutro (Havlíková, Šatínský, and Solich 2016). No obstante, es evidente la importancia que implica el desarrollo de un método de validación, el cual recae en la consistencia del mecanismo de retención, impacto ambiental y riesgo en el trabajo (Fatoki et al. 2018). De hecho, los resultados dados en el porcentaje de recuperación para este método presento mayor rendimiento y más eficiente en el ahorro de recursos, reactivos y tiempo de trabajo.

Las concentraciones encontradas durante los días de monitoreo en el efluente de la PTAR Omo con respecto al antiparasitario de la Ivermectina, mostraron resultados que van desde 0.087 hasta 0.188 $\mu g\ L^{-1}$ para el afluente, demostrando así que, los residuos de IVM son excretados mediante eses y orina y depositados en PTAR (Sanderson et al. 2007), los que a su vez pasan a ser tratadas en las 6 lagunas que tiene la PTAR . No obstante, se ha visto una degradación por parte de la planta de tratamiento en relación al antiparasitario de la IVM durante los

cinco días de monitoreo tanto al afluente como efluente; pero se ha observado que durante los días 2 (Afluente 0.095 – Efluente 0.078) y 3 (Afluente 0.087 – Efluente 0.076) han demostrado algunas irregularidades a través de los resultados obtenidos (cuadro arriba), dando a conocer que, las concentraciones entrantes presentan una mínima disminución respecto a la salida (tratamiento), de tal forma que, se puede demostrar que existe aún dificultades en el proceso de remoción de contaminantes orgánicos por parte de las plantas de tratamiento de aguas residuales convencionales (An et al. 2011), los que a su vez tiendan a su acumulación periódica en las PTARs; debido al uso de Ivermectina para combatir el COVID 19, el cual es utilizado actualmente por el 28 % de la población del mundo y poco menos de la mitad de países del mundo (Onyeaka et al. 2022).

V Conclusiones

El presente método analítico desarrollado y validado para la detección y cuantificación de Ivermectina presente en aguas residuales realizados por cromatografía liquida de ultra alta resolución (UHPLC) acoplados a detectores DAD, cumple con todos los criterios y puede ser utilizado para posteriores investigaciones en fuentes de aguas residuales de nuestro departamento y en las distintas partes de nuestro país. Con el fin de, poder ampliar nuevos conocimientos en los jóvenes estudiantes de Moquegua, así como también otorgarle a la población moqueguana datos reales de presencia de contaminantes emergentes los cuales están presentes en aguas residuales.

El método cromatográfico desarrollado para la detección y cuantificación de Ivermectina en agua residual es selectivo para el analito en mención. Demostrado que separa eficientemente al analito sin presencia de los interferentes. De modo que, puede ser utilizado para posteriores investigaciones en relación a la presencia de ivermectina en aguas superficiales (rios y lagos) asi como en agua potable.

El método analítico cromatográfico es lineal debido al coeficiente de correlación obtenido para la detección y cuantificación de Ivermectina, cuyos datos cumplen con los criterios establecidos para validaciones Cromatográficas en afinidad a Ivermectina.

El método cromatográfico cumple con las concentraciones de detección los cuales son mucho más eficientes a los establecidos en los supuestos los cuales son de 0.01 $\mu g\ mL^{-1}$ cuyos resultados son mucho más bajos para la detección de Ivermectina. Por otro lado, pasa lo mismo con el límite de cuantificación, con resultados eficientes siendo estos cuantificados en concentraciones mucho más

bajas que 0.1 µg mL-1 otorgando una mayor perspectiva de poder encontrar datos más pequeños en matrices de aguas residuales.

El método analítico cromatográfico presenta un porcentaje de recuperación dentro del rango de 70 y 120 %, cuyo porcentaje es de 90.28 %, cumpliendo de alguna manera los criterios de validación para Ivermectina.

Los datos de concentraciones de Ivermectina reportados tanto en el afluente como el efluente fueron gracias a la validación cromatográfica para la detección y cuantificación de Ivermectina en aguas residuales. Además, los resultados obtenidos tanto en la entrada y salida de la PTAR, muestra un promedio del porcentaje de remoción al 40 %, de modo que, gran porcentaje del antiparasitario de Ivermectina fueron removidos y en algunos casos se mostraba una remoción casi completa.

VI Recomendaciones

- Tener en cuenta algunos criterios de seguridad durante el proceso de la validación. Considerando importante los detalles como el pesaje, proceso de extracción y puesta de muestra en el cromatógrafo. Ya que, debido a malas pulsaciones con el micro pipeteador, exposición a fuentes de contaminación como material particulado (polvo) o algún vaso de vidrio mal lavado; Podrían ocasionar la presencia de interferentes los cuales lleguen a perjudicar los resultados de validación.

- Se debe de considerar el tiempo de almacenamiento de las muestras si en caso sea Ivermectina. Este con el fin de evitar su posible degradación, los cuales posteriormente se vean reflejados durante la leída cromatográfica, mostrando picos cromatográficos deformes y sin perfil (pico en forma de campana de gauss) con áreas diferentes.

- Si bien es cierto, se trabajó con un cromatógrafo de ultra alto rendimiento acoplado a detectores DAD, sería buena opción la comparación con los resultados que un cromatógrafo liquido LC/MS podría otorgarnos, con la posibilidad de poder encontrar concentraciones más bajas (mayor sensibilidad) llegando a niveles de nano gramos y pico gramos.

- Optar por medidas más drásticas respecto a la reducción de la contaminación del antiparasitario como la Ivermectina, adoptando nuevos sistemas de tratamientos que permitan dar solución y mejorar la remoción y si fuera posible la eliminación por completa.

VII Referencias

Allen, Loyd V., N. Popovich, and H. Ansel. 2011. "Introduction to Drug, Drug Dosage Forms and Drug Delivery Systems." *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 9th Edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia*.

Altaher, A. M., A. E. Y. Elottol, M. A. Jebril, and S. H. Aliwaini. 2021. "Assessment of Awareness and Hygiene Practices Regarding COVID-19 among Adults in Gaza, Palestine." *New Microbes and New Infections* 41(March 2020):100876. doi: 10.1016/j.nmni.2021.100876.

Amábile-Cuevas, Carlos F. 2015. *Antibiotics and Antibiotic Resistance in the Environment*.

Ammon, Andrea. 2020. "Contributing to Health Security in Europe since 2005 – ECDC's 15th Anniversary." *Eurosurveillance* 25(20):1–4. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.20.2000975.

An, Taicheng, Jibin An, Hai Yang, Guiying Li, Huixia Feng, and Xiangping Nie. 2011. "Photocatalytic Degradation Kinetics and Mechanism of Antivirus Drug-Lamivudine in TiO 2 Dispersion." *Journal of Hazardous Materials* 197:229–36. doi: 10.1016/j.jhazmat.2011.09.077.

Analíticos, Métodos. 2010. "DOQ-CGCRE-008."

Analíticos, Métodos. 2020. "Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Técnologia. Orientação Sobre Validação de Métodos Analíticos - DOQ-CGCRE-008. Brasil."

Andersson, Dan I. 2003. “Persistence of Antibiotic Resistant Bacteria.” *Current Opinion in Microbiology* 6(5):452–56. doi: 10.1016/j.mib.2003.09.001.

Araiza, Jesús Manuel. 2020. “Para Comprender La Falsa ‘Pandemia Covid-19’ Una Explicación Desde La Filosofía Política De Aristóteles.” *Revista de Direito Brasileira* 26(10):441. doi: 10.26668/indexlawjournals/2358-1352/2020.v26i10.6848.

Ardrey, Robert E. 2009. *Liquid Chromatography Time-of-Flight Mass Spectrometry*. Vol. 1.

Bai, Shahla Hosseini, and Steven M. Ogbourne. 2016. “Eco-Toxicological Effects of the Avermectin Family with a Focus on Abamectin and Ivermectin.” *Chemosphere* 154:204–14. doi: 10.1016/j.chemosphere.2016.03.113.

Bártíková, Hana, Radka Podlipná, and Lenka Skálová. 2016. “Veterinary Drugs in the Environment and Their Toxicity to Plants.” *Chemosphere* 144:2290–2301. doi: 10.1016/j.chemosphere.2015.10.137.

Bengtsson-Palme, Johan, Milena Milakovic, Helena Švecová, Marin Ganjto, Viktor Jonsson, Roman Grabic, and Nikolina Udikovic-Kolic. 2019. “Industrial Wastewater Treatment Plant Enriches Antibiotic Resistance Genes and Alters the Structure of Microbial Communities.” *Water Research* 162:437–45. doi: 10.1016/j.watres.2019.06.073.

Bunting, S. Y., D. J. Lapworth, E. J. Crane, J. Grima-Olmedo, A. Koroša, A. Kuczyńska, N. Mali, L. Rosenqvist, M. E. van Vliet, A. Togola, and B. Lopez. 2021. “Emerging Organic Compounds in European Groundwater.” *Environmental Pollution* 269(xxxx). doi: 10.1016/j.envpol.2020.115945.

CALMIVET. 2016. “Departamento De Medicamentos Veterinarios.” *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA)* 1–5.

Calvo, Jorge, and Luis Martínez-Martínez. 2009. “Mecanismos de Acción de Los Antimicrobianos.” *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica* 27(1):44–52. doi: 10.1016/j.eimc.2008.11.001.

Caly, Leon, Julian D. Druce, Mike G. Catton, David A. Jans, and Kylie M. Wagstaff. 2020. “The FDA-Approved Drug Ivermectin Inhibits the Replication of SARS-CoV-2 in Vitro.” *Antiviral Research* 178(April):3–6. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787.

Caly, Leon, Kylie M. Wagstaff, and David A. Jans. 2012. “Nuclear Trafficking of Proteins from RNA Viruses: Potential Target for Antivirals?” *Antiviral Research* 95(3):202–6. doi: 10.1016/j.antiviral.2012.06.008.

Chedid, Marie, Rami Waked, Elie Haddad, Nabil Chetata, Gebrael Saliba, and Jacques Choucair. 2021. “Antibiotics in Treatment of COVID-19 Complications: A Review of Frequency, Indications, and Efficacy.” *Journal of Infection and Public Health* 14(5):570–76. doi: 10.1016/j.jiph.2021.02.001.

Chen, Jia, Tingting Wang, Ke Zhang, Hongbing Luo, Wei Chen, and You Mo. 2021. “Ecotoxicology and Environmental Safety The Fate of Antibiotic Resistance Genes (ARGs) and Mobile Genetic Elements (MGEs) from Livestock Wastewater (Dominated by Quinolone Antibiotics) Treated by Microbial Fuel Cell (MFC).” *Ecotoxicology and Environmental Safety* 218:112267. doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.112267.

Chen, Yu, Weitao Shen, Bo Wang, Xin Zhao, Lianghu Su, Ming Kong, Hui Li,

Shenghu Zhang, and Jiang Li. 2020. “Occurrence and Fate of Antibiotics, Antimicrobial Resistance Determinants and Potential Human Pathogens in a Wastewater Treatment Plant and Their Effects on Receiving Waters in Nanjing, China.” *Ecotoxicology and Environmental Safety* 206(July):111371. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.111371.

Covid-, Manejo De. 2021. “Manejo Clínico de La COVID-19.”

Cristina, Isabel, and Sales Fontes. 2010. “Extração Em Fase Sólida : Fundamentos Teóricos e Novas Estratégias Para Preparação de Fases Sólidas.” 2:13–25.

Crubellati, Ricardo O. 2009. *Aspectos Prácticos de La Validación e Incertidumbre En Medidas Químicas*.

Duthaler, Urs, Claudia Suenderhauf, Stefan Gaugler, Beatrice Vetter, Stephan Krähenbühl, and Felix Hammann. 2019. “Development and Validation of an LC-MS/MS Method for the Analysis of Ivermectin in Plasma, Whole Blood, and Dried Blood Spots Using a Fully Automatic Extraction System.” *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 172:18–25. doi: 10.1016/j.jpba.2019.04.007.

Elsaid, Khaled, Valentina Olabi, Enas Taha Sayed, Tabbi Wilberforce, and Mohammad Ali Abdelkareem. 2021. “Effects of COVID-19 on the Environment: An Overview on Air, Water, Wastewater, and Solid Waste.” *Journal of Environmental Management* 292(April):112694. doi: 10.1016/j.jenvman.2021.112694.

Ernst, Frank R., and Amy J. Grizzle. 2001. “Drug-Related Morbidity and Mortality: Updating the Cost-of-Illness Model.” *Journal of the American*

Pharmaceutical Association (Washington, D.C. : 1996) 41(2):192–99. doi: 10.1016/S1086-5802(16)31229-3.

European Commission. 2021. "Analytical Quality Control and Method Validation Procedures for Pesticide Residues Analysis in Food and Feed SANTE 11312/2021." *Document N° SANTE 11945/2015* 1–57.

Fatoki, Olalekan S., Beatrice O. Opeolu, Bettina Genthe, and Olatunde S. Olatunji. 2018. "Multi-Residue Method for the Determination of Selected Veterinary Pharmaceutical Residues in Surface Water around Livestock Agricultural Farms." *Heliyon* 4(12):e01066. doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e01066.

Fijalkowski, Krzysztof, Agnieszka Rorat, Anna Grobelak, and Malgorzata J. Kacprzak. 2017. "The Presence of Contaminations in Sewage Sludge – The Current Situation." *Journal of Environmental Management* 203:1126–36. doi: 10.1016/j.jenvman.2017.05.068.

Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. 2015. "Los Hábitos de Higiene." *Unicef* 16.

Galani, Aikaterini, Nikiforos Alygizakis, Reza Aalizadeh, Efstathios Kastritis, Meletios-Athanasios Dimopoulos, and Nikolaos S. Thomaidis. 2021. "Patterns of Pharmaceuticals Use during the First Wave of COVID-19 Pandemic in Athens, Greece as Revealed by Wastewater-Based Epidemiology." *Science of The Total Environment* 798:149014. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.149014.

Gibs, Jacob, Heather A. Heckathorn, Michael T. Meyer, Frank R. Klapinski, Marzooq Alebus, and Robert L. Lippincott. 2013. "Occurrence and

Partitioning of Antibiotic Compounds Found in the Water Column and Bottom Sediments from a Stream Receiving Two Wastewater Treatment Plant Effluents in Northern New Jersey, 2008." *Science of the Total Environment* 458–460:107–16. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.03.076.

Goel, Sudha. 2015. "Antibiotics in the Environment: A Review." *ACS Symposium Series* 1198:19–42. doi: 10.1021/bk-2015-1198.ch002.

Gras, Marion, Valérie Champel, Kamel Masmoudi, and Sophie Liabeuf. 2020. "Self-Medication Practices and Their Characteristics among French University Students." *Therapie*. doi: 10.1016/j.therap.2020.02.019.

Hanai, T. 1999. "HPLC: A Practical Guide." *HPLC: A Practical Guide* X001–2.

Havlíková, Lucie, Dalibor Šatínský, and Petr Solich. 2016. "Aspects of Decontamination of Ivermectin and Praziquantel from Environmental Waters Using Advanced Oxidation Technology." *Chemosphere* 144:21–28. doi: 10.1016/j.chemosphere.2015.08.039.

Hiller, C. X., U. Hübner, S. Fajnorova, T. Schwartz, and J. E. Drewes. 2019. "Antibiotic Microbial Resistance (AMR) Removal Efficiencies by Conventional and Advanced Wastewater Treatment Processes: A Review." *Science of the Total Environment* 685:596–608. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.05.315.

Hirsch, Profesor Roberto. 2021. *IVERMECTIN IN COVID-19 Bilingual*.

Iván, Walther, and Girón Matute. 2008. "Antimicrobianos." (3):8.

Janet Gil, Miriam, Adriana María Soto, Jorge Iván Usma, and Omar Darío

Gutiérrez. 2012. “Emerging Contaminants in Waters: Effects and Possible Treatments Contaminantes Emergentes Em Águas, Efeitos e Possíveis Tratamentos.” 7(2):52–73.

Koch, David E., Alok Bhandari, Larry Close, and Robert P. Hunter. 2005. “Azithromycin Extraction from Municipal Wastewater and Quantitation Using Liquid Chromatography/Mass Spectrometry.” *Journal of Chromatography A* 1074(1–2):17–22. doi: 10.1016/j.chroma.2005.03.052.

Kosek, Klaudia, Aneta Luczkiewicz, Sylwia Fudala-Książek, Katarzyna Jankowska, Małgorzata Szopińska, Ola Svahn, Jens Tränckner, Alena Kaiser, Valdas Langas, and Erland Björklund. 2020. “Implementation of Advanced Micropollutants Removal Technologies in Wastewater Treatment Plants (WWTPs) - Examples and Challenges Based on Selected EU Countries.” *Environmental Science and Policy* 112(June):213–26. doi: 10.1016/j.envsci.2020.06.011.

Kumari, Minashree, and Arun Kumar. 2021. “Can Pharmaceutical Drugs Used to Treat Covid-19 Infection Leads to Human Health Risk? A Hypothetical Study to Identify Potential Risk.” *Science of the Total Environment* 778:146303. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.146303.

Llamas-Dios, M. I., I. Vadillo, P. Jiménez-Gavilán, L. Candela, and C. Corada-Fernández. 2021. “Assessment of a Wide Array of Contaminants of Emerging Concern in a Mediterranean Water Basin (Guadalhorce River, Spain): Motivations for an Improvement of Water Management and Pollutants Surveillance.” *Science of the Total Environment* 788:147822. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.147822.

Martino, Carmen Serrano, and Susana Corral Baena. 2011. *Guía de Terapéutica Antimicrobiana Del Área Aljarafe*.

Mastrandrea, Angelo, and Duccio Zola. 2020. "Economia e Società Al Tempo Del Coronavirus."

Mehta, Puja, Daniel F. McAuley, Michael Brown, Emilie Sanchez, Rachel S. Tattersall, and Jessica J. Manson. 2020. "COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression." *The Lancet* 395(10229):1033–34. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

MINAM. 2010. "Límites Máximos Permisibles Para Los Efluentes de Plantas de Tratamiento de Aguas Residuales Domésticas o Municipales." *El Peruano* 11.

MINSA. 2017. "(Caf Digemid)." *Digemid-Minsa* (1):200–202.

Monteiro, S. H., J. G. Francisco, T. F. Campion, R. F. Pimpinato, G. C. R. Moura Andrade, F. Garcia, and V. L. Tornisielo. 2015. "Multiresidue Antimicrobial Determination in Nile Tilapia (Oreochromis Niloticus) Cage Farming by Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry." *Aquaculture* 447:37–43. doi: 10.1016/j.aquaculture.2015.07.002.

MVCS, and OMA. 2014. "Protocolo de Monitoreo de La Calidad de Los Efluentes de Las Plantas de Tratamiento de Aguas Residuales Domésticas o Municipales." *El Peruano* 31.

Nason, Sara L., Elizabeth Z. Lin, Brian D. Eitzer, Jeremy P. Koelmel, and Jordan Peccia. 2021. "Traffic, Drugs, Mental Health, and Disinfectants: Changes in Sewage Sludge Chemical Signatures During a COVID-19 Community

Lockdown (Preprint).” *ChemRxiv* (203):1–24.

Nieto-Juárez, Jessica I., Ricardo A. Torres-Palma, A.M. Botero-Coy, and Félix Hernández. 2021. “Pharmaceuticals and Environmental Risk Assessment in Municipal Wastewater Treatment Plants and Rivers from Peru.” *Environment International* 155(June):106674. doi: 10.1016/j.envint.2021.106674.

Nieto-Juárez, Jessica I., Ricardo A. Torres-Palma, A. M. Botero-Coy, and Félix Hernández. 2021. “Pharmaceuticals and Environmental Risk Assessment in Municipal Wastewater Treatment Plants and Rivers from Peru.” *Environment International* 155(June). doi: 10.1016/j.envint.2021.106674.

Nippes, Ramiro Picoli, Paula Derksen Macruz, Gabriela Nascimento da Silva, and Mara Heloísa Neves Olsen Scaliante. 2021. “A Critical Review on Environmental Presence of Pharmaceutical Drugs Tested for the Covid-19 Treatment.” *Process Safety and Environmental Protection* 152:568–82. doi: 10.1016/j.psep.2021.06.040.

Ochman, Howard, Jeffrey G. Lawrence, and Eduardo A. Grolsman. 2000. “Lateral Gene Transfer and the Nature of Bacterial Innovation.” *Nature* 405(6784):299–304. doi: 10.1038/35012500.

OEFA. 2014. “Fiscalización Ambiental En Aguas Residuales.” *Organismo de Evaluacion y Fiscalizacion Ambiental* 36.

Onchonga, David, Joshua Omwoyo, and Duke Nyamamba. 2020. “Assessing the Prevalence of Self-Medication among Healthcare Workers before and during the 2019 SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic in Kenya.” *Saudi Pharmaceutical Journal* 28(10):1149–54. doi: 10.1016/j.jsps.2020.08.003.

Onyeaka, Helen, Phemelo Tamasiga, Joy O. Agbara, Oreneile Anikie Mokgwathi, and Olivier Uwishema. 2022. “The Use of Ivermectin for the Treatment of COVID-19: Panacea or Enigma?” *Clinical Epidemiology and Global Health* 16(March):101074. doi: 10.1016/j.cegh.2022.101074.

Organización Mundial de la Salud (OMS). 2020. “Criterios Para Poner Fin Al Aislamiento de Los Pacientes de COVID-19.” *Clinical Infectious Diseases* 71(10):1–5.

Padivitage, Nilusha, Sarju Adhikari, and Abu M. Rustum. 2022. “Simultaneous Determination of Ivermectin, Clorsulon and Their Related Substances in an Injectable Finished Product by a Stability-Indicating RP-HPLC Method.” *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 210:114580. doi: 10.1016/j.jpba.2022.114580.

Pawar, Rajendra Prasad, Abhilasha Durgbanshi, Devasish Bose, Juan Peris-Vicente, Jaume Albiol-Chiva, Josep Esteve-Romero, and Samuel Carda-Broch. 2021a. “Determination of Albendazole and Ivermectin Residues in Cattle and Poultry-Derived Samples from India by Micellar Liquid Chromatography.” *Journal of Food Composition and Analysis* 103(March):104111. doi: 10.1016/j.jfca.2021.104111.

Pawar, Rajendra Prasad, Abhilasha Durgbanshi, Devasish Bose, Juan Peris-Vicente, Jaume Albiol-Chiva, Josep Esteve-Romero, and Samuel Carda-Broch. 2021b. “Determination of Albendazole and Ivermectin Residues in Cattle and Poultry-Derived Samples from India by Micellar Liquid Chromatography.” *Journal of Food Composition and Analysis* 103(August):104111. doi: 10.1016/j.jfca.2021.104111.

Pazda, Magdalena, Jolanta Kumirska, Piotr Stepnowski, and Ewa Mulkiewicz. 2019. “Antibiotic Resistance Genes Identified in Wastewater Treatment Plant Systems – A Review.” *Science of the Total Environment* 697:134023. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.134023.

Peterson. 1992. *Manual de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana*.

Quispe-Cañari, Jean Franco, Evelyn Fidel-Rosales, Diego Manrique, Jesús Mascaró-Zan, Katia Medalith Huamán-Castillón, Scherlli E. Chamorro–Espinoza, Humberto Garayar–Peceros, Vania L. Ponce–López, Jhesly Sifuentes-Rosales, Aldo Alvarez-Risco, Jaime A. Yáñez, and Christian R. Mejia. 2021. “Self-Medication Practices during the COVID-19 Pandemic among the Adult Population in Peru: A Cross-Sectional Survey.” *Saudi Pharmaceutical Journal* 29(1):1–11. doi: 10.1016/j.jsps.2020.12.001.

Quispe, Marcos luis. 2017. “Los Efectos de Los Parametros Operativos En El Diseño de La Ptar Omo Moquegua 2017.” 146.

Rawson, Timothy M., Damien Ming, Raheelah Ahmad, Luke S. P. Moore, and Alison H. Holmes. 2020. “Antimicrobial Use, Drug-Resistant Infections and COVID-19.” *Nature Reviews Microbiology* 18(8):409–10. doi: 10.1038/s41579-020-0395-y.

Rizzo, L., C. Manaia, C. Merlin, T. Schwartz, C. Dagot, M. C. Ploy, I. Michael, and D. Fatta-Kassinos. 2013. “Urban Wastewater Treatment Plants as Hotspots for Antibiotic Resistant Bacteria and Genes Spread into the Environment: A Review.” *Science of the Total Environment* 447:345–60. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.01.032.

Roca, Alfredo Jácome. 2003. “Historia de Los Medicamentos.” *Medicina* 25(3):203–5.

Rocha, Claudio, Nathanael D. Reynolds, and Mark P. Simons. 2015. “Resistencia Emergente a Los Antibióticos: Una Amenaza Global y Un Problema Crítico En El Cuidado de La Salud Emerging Antibiotic Resistance: A Global Threat and Critical Healthcare Problem.” *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* 32(1):139–45.

Rodriguez-Mozaz, Sara, Ivone Vaz-Moreira, Saulo Varela Della Giustina, Marta Llorca, Damià Barceló, Sara Schubert, Thomas U. Berendonk, Irene Michael-Kordatou, Despo Fatta-Kassinos, Jose Luis Martinez, Christian Elpers, Isabel Henriques, Thomas Jaeger, Thomas Schwartz, Erik Paulshus, Kristin O’Sullivan, Katariina M. M. Pärnänen, Marko Virta, Thi Thuy Do, Fiona Walsh, and Célia M. Manaia. 2020. “Antibiotic Residues in Final Effluents of European Wastewater Treatment Plants and Their Impact on the Aquatic Environment.” *Environment International* 140(April):105733. doi: 10.1016/j.envint.2020.105733.

Sanderson, Hans, Brian Laird, Louise Pope, Richard Brain, Christian Wilson, David Johnson, Gareth Bryning, Andrew S. Peregrine, Alistair Boxall, and Keith Solomon. 2007. “Assessment of the Environmental Fate and Effects of Ivermectin in Aquatic Mesocosms.” *Aquatic Toxicology* 85(4):229–40. doi: 10.1016/j.aquatox.2007.08.011.

Shahbaznejad, Leila, Alireza Davoudi, Gohar Eslami, John S. Markowitz, Mohammad Reza Navaeifar, Fatemeh Hosseinzadeh, Faeze Sadat Movahedi, and Mohammad Sadegh Rezai. 2021. “Effects of Ivermectin in Patients With

COVID-19: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Controlled Clinical Trial." *Clinical Therapeutics* 43(6):1007–19. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.04.007.

Sibilio, Pasquale, Simone Bini, Giulia Fiscon, Marialuisa Sponziello, Federica Conte, Valeria Pecce, Cosimo Durante, Paola Paci, Rosa Falcone, Giuseppe Danilo Norata, Lorenzo Farina, and Antonella Verrienti. 2021. "In Silico Drug Repurposing in COVID-19: A Network-Based Analysis." *Biomedicine & Pharmacotherapy* 111954. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111954.

Snyder, Lloyd R., Joseph J. Kirkland, and John W. Dolan. 2010. *Introduction to Modern Liquid Chromatography*.

Spellman, Frank R. 2013. *Handbook of Water and Wastewater Treatment Plant Operations*.

Thomas Hobbes Moore & Thomas Heng. 2019. "Coronavirus Closings The Happenings." 1–176.

de Visser, J. Arjan G. M. 2002. "The Fate of Microbial Mutators." *Microbiology* 148(5):1247–52. doi: 10.1099/00221287-148-5-1247.

Wang, Jun, Stephen M. Soisson, Katherine Young, Wesley Shoop, Srinivas Kodali, Andrew Galgoci, Ronald Painter, Gopalakrishnan Parthasarathy, Yui S. Tang, Richard Cummings, Sookhee Ha, Karen Dorso, Mary Motyl, Hiranthi Jayasuriya, John Ondeyka, Kithsiri Herath, Chaowei Zhang, Lorraine Hernandez, John Allocco, Ángela Basilio, José R. Tormo, Olga Genilloud, Francisca Vicente, Fernando Pelaez, Lawrence Colwell, Sang Ho Lee, Bruce Michael, Thomas Felcetto, Charles Gill, Lynn L. Silver, Jeffery D. Hermes,

Ken Bartizal, John Barrett, Dennis Schmatz, Joseph W. Becker, Doris Cully, and Sheo B. Singh. 2006. “Platensimycin Is a Selective FabF Inhibitor with Potent Antibiotic Properties.” *Nature* 441(7091):358–61. doi: 10.1038/nature04784.

Wang, Kun, Tao Zhuang, Zhaoxin Su, Menghao Chi, and Haichao Wang. 2021. “Science of the Total Environment Antibiotic Residues in Wastewaters from Sewage Treatment Plants and Pharmaceutical Industries : Occurrence , Removal and Environmental Impacts.” *Science of the Total Environment* 788:147811. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.147811.

Xu, Jian, Yan Xu, Hongmei Wang, Changsheng Guo, Huiyun Qiu, Yan He, and Yuan Zhang. 2014. “Chemosphere Occurrence of Antibiotics and Antibiotic Resistance Genes in a Sewage Treatment Plant and Its Effluent-Receiving River.” *CHEMOSPHERE*. doi: 10.1016/j.chemosphere.2014.02.040.

Yang, Penghui, and Xiliang Wang. 2020. “COVID-19: A New Challenge for Human Beings.” *Cellular and Molecular Immunology* 17(5):555–57. doi: 10.1038/s41423-020-0407-x.

Zaheer, Tean, Kaushik Pal, Rao Zahid Abbas, and María del Pilar Rodríguez Torres. 2021. “COVID-19 and Ivermectin: Potential Threats Associated with Human Use.” *Journal of Molecular Structure* 1243:130808. doi: 10.1016/j.molstruc.2021.130808.

VIII Anexos

Tabla 25

Matriz de consistencia

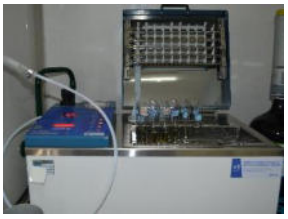
Título	Interrogante	Objetivos	Hipótesis	Variable	Indicadores	Metodología
Desarrollo y validación de método de análisis cromatográfico para la detección y cuantificación de residuos de ivermectina en el efluente de la PTAR Omo Moquegua.	¿El método de análisis cromatográfico desarrollado y validado permitirá detectar y cuantificar residuos de ivermectina en el efluente de la PTAR Omo Moquegua?	**Objetivo general** • Desarrollar y validar un método de análisis cromatográfico para la detección y cuantificación de residuos de ivermectina en el efluente de la PTAR Omo Moquegua.	**Hipótesis general** • El método analítico creado y validado es adecuado para la detección y cuantificación de residuos de ivermectina en el efluente de la PTAR Omo Moquegua.	Selectividad	La capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés.	Para la validación de método cromatográfico para la detección y cuantificación de presencia de ivermectina se utilizará el método de validación de métodos analíticos (Analíticos 2020; Crubellati 2009). Para la determinación y cuantificación de presencia de ivermectina, se utiliza un cromatógrafo
				Linealidad	Se debe investigar la relación concentración-respuesta en un intervalo que incluya al menos 5 niveles, por triplicado.	
				Límite de detección	LD = 3.3 (Se) / b Dónde: Se = Medida del error de respuesta b = Pendiente en la curva de calibración.	
		Objetivos específicos • Determinar la selectividad y especificidad del	**Hipótesis específicas** • El método de análisis cromatográfico acoplado a un sistema UHPLC-DAD es	Límite de cuantificación	LD = 10 (Se) / b Dónde: Se = Medida del error de la respuesta analítica.	

método analítico para la detección y cuantificación de ivermectina usando un sistema UHPLC-DAD. • Determinar la linealidad del método analítico para la detección y cuantificación de ivermectina usando un sistema UHPLC-DAD. • Determinar el límite de detección y cuantificación de ivermectina usando un sistema UHPLC-DAD. • Determinar el porcentaje de recuperación del método de análisis para la determinación y cuantificación de ivermectina en agua residual. • Detectar y cuantificar residuos de ivermectina en el efluente de la PTAR Omo Moquegua.	selectivo y específico para la detección y cuantificación de ivermectina en agua residual. • El método de análisis cromatográfico acoplado a un sistema UHPLC-DAD para la detección y cuantificación de ivermectina en agua residual es lineal, muestra un coeficiente de correlación ≥ 0.99 para la detección y cuantificación de ivermectina. • El método de análisis cromatográfico acoplado a un sistema UHPLC-DAD para la detección y cuantificación de ivermectina muestra un límite de detección y un límite de cuantificación 0.01 y 0.1 µg mL^{-1} respectivamente. • El método de análisis cromatográfico acoplado a un sistema UHPLC-DAD para la detección y cuantificación de ivermectina en agua residual presenta un porcentaje de recuperación entre 70 y 120 %. • Existe presencia de ivermectina en el efluente de la PTAR Omo Moquegua.	Recuperación	b = Pendiente en la curva de calibración. permite evaluar la eficiencia de la extracción, proceso de preparación e interferencias que puedan existir al aplicarlo. Se expresa en términos de porcentaje.	liquido de alta resolución acoplado a detector de arreglo de diodo DAD de ultra alta sensibilidad. Teniendo en cuenta metodologías ya propuestas en artículos científicos (Monteiro et al. 2015).

Tabla 26

Equipos, materiales y reactivos

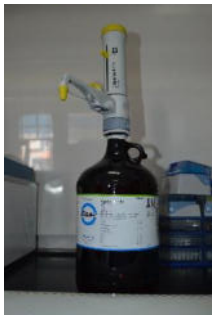
Nombre	Descripción	Imagen referencial del equipo o material
UHPLC - DAD	Equipo cromatógrafo acoplado a detector DAD, necesario para el desarrollo del método cromatográfico.	
Bomba de vacio	Equipo necesario para la extracción al vacío durante el proceso de extracción en fase sólida, así como también para la preparación de fase móvil.	

Concentrador de nitrógeno	Equipo necesario para la evaporación de muestras con gas nitrógeno.	
ultrasonido	Equipo necesario para la eliminación o extracción de aire en el proceso de preparación de fase móvil.	
Balanza analítica	Equipo necesario para la realización del pesado de muestra patrón de Ivermectina.	
Purificador de agua	Equipo necesario para la obtención de agua altrapura de calidad necesaria para la preparación	

	de fase y lavado de materiales.	
GPS	Equipo necesario para la ubicación y Georeferenciación de los puntos de muestreo en la PTAR	
Multiparámetro de campo	Equipo necesario para la medición de parámetros del agua (Ph, conductividad, temperatura y OD)	
Micropipeta o pipeteador	Equipo necesario para añadir concentraciones requeridas con respecto a volumetría	
Embudo Büchner	Necesario para la extracción y filtrado al vacío.	

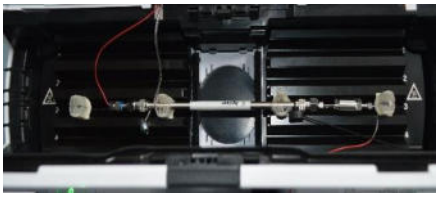
Matraz Kitasato	Necesario para la extracción, filtrado y almacenamiento de muestra de agua residual	

MATERIALES Y REACTIVOS

Propanol	Solvente utilizado para el lavado del equipo UHPLC antes del paso de la fase móvil.	
Acetonitrilo	Solvente utilizado como fase móvil y durante el secado del material de vidriería.	

Metanol	Utilizado como medio de fase móvil, así como también para la dilución y elución de muestras.	
Ivermectina al 99 % de pureza	Para la validación del método cromatográfico	
Punteras	Insumo necesario para la extraccion requerida de 100 a 1000 uL y 10 a 1200 uL.	

Extran	Agente de limpieza segura durante el lavado de vidriería.	
Jeringas de 3 mL	Insumos necesarios para la filtración de las muestras de agua residual.	
Cartuchos C18 (500 mg, 3ml, 60 A)	Necesario para el desarrollo y validación de la extracción en fase solida (SPE).	
Filtros de 13 mm de diámetro, con una porosidad de 0.20 µm	Para la filtración de muestras antes de colocar al vial.	

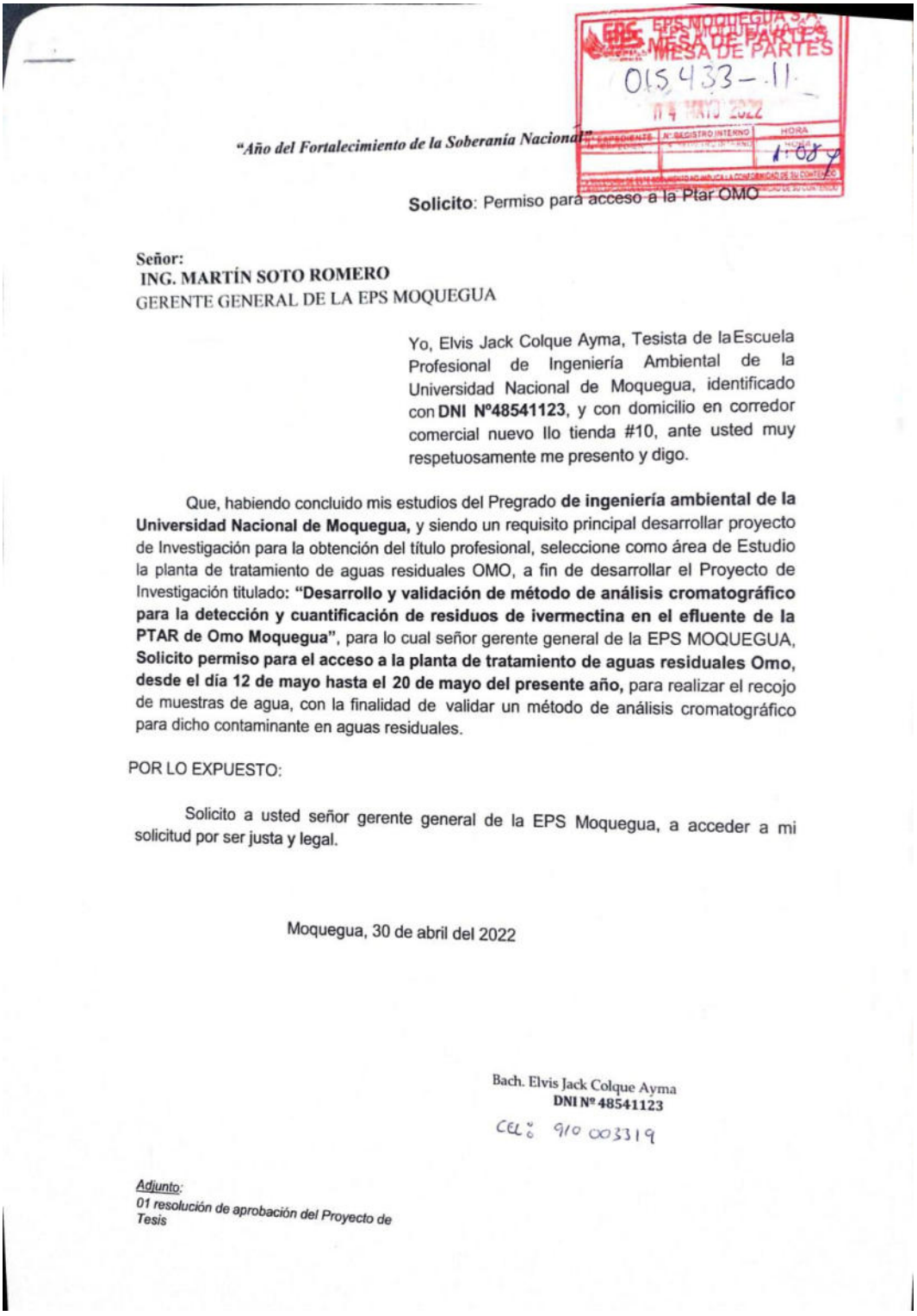
Columna cromatográfica C8 (2.1 X 150 mm 1.9 micrómetros)	Necesario para el paso de la fase móvil y enseguida la separación de los compuestos.	

Nota: Son los reactivos, insumos y equipos utilizados para la validación del método cromatográfico para la ivermectina.

Permiso de enviado a la EPS

Figura 10

Solicitud de permiso para el ingreso a la PTAR Omo



EPS MOQUEGUA S.A.
MESA DE PARTES
015433-11
11 MAYO 2022
HORA 1:08 p

"Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional"

Solicito: Permiso para acceso a la Ptar OMO

Señor:
ING. MARTÍN SOTO ROMERO
GERENTE GENERAL DE LA EPS MOQUEGUA

Yo, Elvis Jack Colque Ayma, Tesista de la Escuela Profesional de Ingeniería Ambiental de la Universidad Nacional de Moquegua, identificado con **DNI N°48541123**, y con domicilio en corredor comercial nuevo llo tienda #10, ante usted muy respetuosamente me presento y digo.

Que, habiendo concluido mis estudios del Pregrado **de ingeniería ambiental de la Universidad Nacional de Moquegua,** y siendo un requisito principal desarrollar proyecto de Investigación para la obtención del título profesional, seleccione como área de Estudio la planta de tratamiento de aguas residuales OMO, a fin de desarrollar el Proyecto de Investigación titulado: **"Desarrollo y validación de método de análisis cromatográfico para la detección y cuantificación de residuos de ivermectina en el efluente de la PTAR de Omo Moquegua"**, para lo cual señor gerente general de la EPS MOQUEGUA, **Solicito permiso para el acceso a la planta de tratamiento de aguas residuales Omo, desde el día 12 de mayo hasta el 20 de mayo del presente año,** para realizar el recojo de muestras de agua, con la finalidad de validar un método de análisis cromatográfico para dicho contaminante en aguas residuales.

POR LO EXPUESTO:

Solicito a usted señor gerente general de la EPS Moquegua, a acceder a mi solicitud por ser justa y legal.

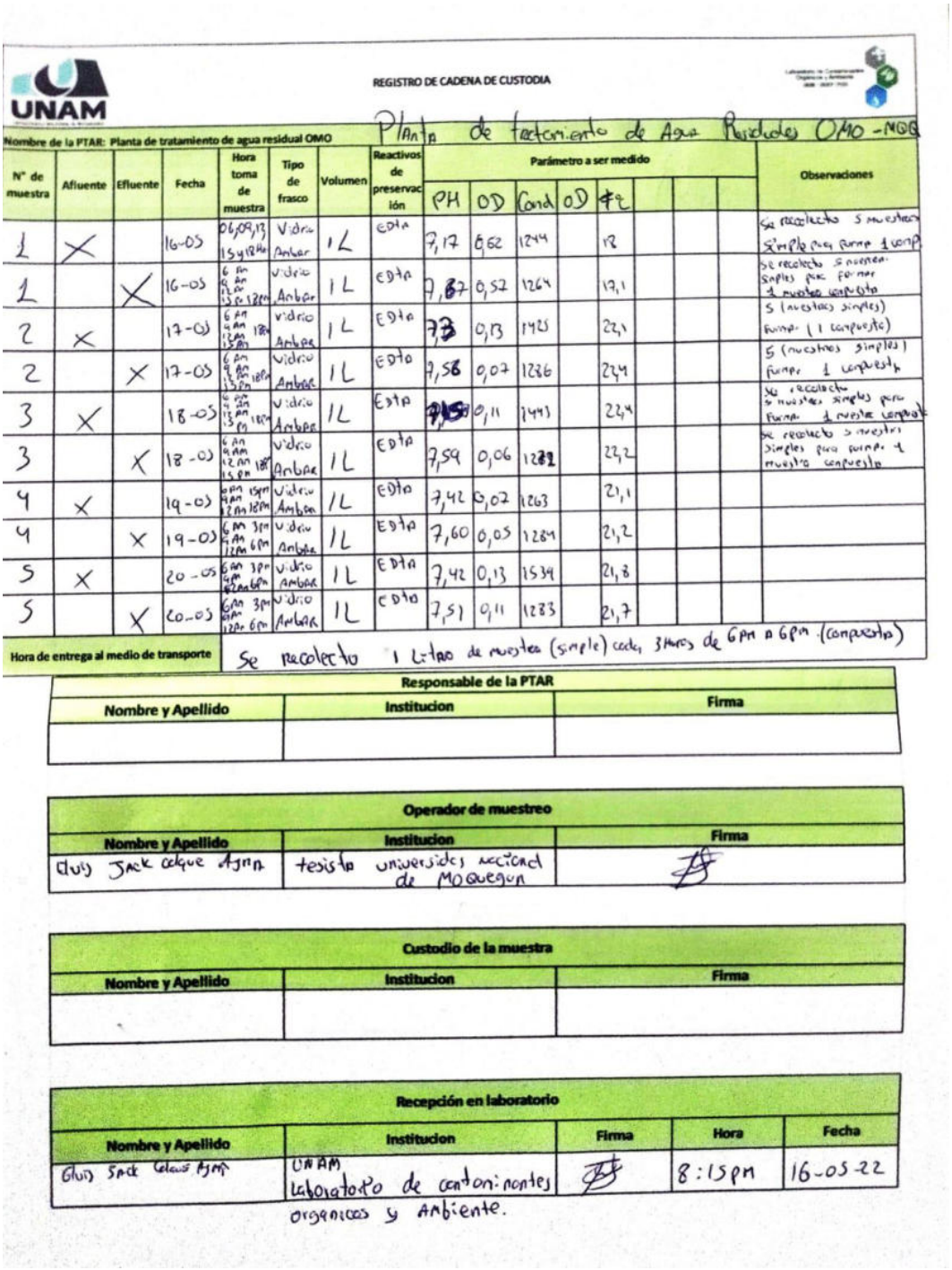
Moquegua, 30 de abril del 2022

Bach. Elvis Jack Colque Ayma
DNI Nº 48541123
CEL° 910 003319

Adjunto:
01 resolución de aprobación del Proyecto de Tesis

Figura 11

Registro de cadena de custodia



REGISTRO DE CADENA DE CUSTODIA

Nombre de la PTAR: Planta de tratamiento de agua residual OMO — Planta de tratamiento de Agua Residuales OMO - MQG

N° de muestra	Afluente	Efluente	Fecha	Hora toma de muestra	Tipo de frasco	Volumen	Reactivos de preservación	Parámetro a ser medido							Observaciones
								PH	OD	Cond	OD	°C			
1	X		16-05	06/09/13 15 y 18 Hs	Vidrio Ambar	1L	EDTA	7,17	6,62	1244		18			Se recolecto 5 muestras simple para formar 1 comp
1		X	16-05	6 AM 9 AM 12 PM 15 PM 18PM	Vidrio Ambar	1L	EDTA	7,87	0,52	1264		17,1			Se recolecto 5 muestras simples para formar 1 muestra compuesta
2	X		17-05	6 AM 9 AM 12 AM 15 PM 18 PM	Vidrio Ambar	1L	EDTA	7,73	0,13	1425		22,1			5 (muestras simples) formar (1 compuesto)
2		X	17-05	6 AM 9 AM 12 AM 15 PM 18 PM	Vidrio Ambar	1L	EDTA	7,58	0,02	1236		22,4			5 (muestras simples) formar 1 compuesta
3	X		18-05	6 AM 9 AM 12 AM 15 PM 18 PM	Vidrio Ambar	1L	EDTA	7,50	0,11	1443		22,4			Se recolecto 5 muestras simples para formar 1 muestra compuesta
3		X	18-05	6 AM 9 AM 12 AM 15 PM 18 PM	Vidrio Ambar	1L	EDTA	7,59	0,06	1282		22,2			Se recolecto 5 muestras simples para formar 1 muestra compuesta
4	X		19-05	6 AM 9 AM 12 PM 15 PM 18 PM	Vidrio Ambar	1L	EDTA	7,42	0,02	1263		21,1			
4		X	19-05	6 AM 9 AM 12 PM 3 PM 6 PM	Vidrio Ambar	1L	EDTA	7,60	0,05	1284		21,2			
5	X		20-05	6 AM 9 AM 12 PM 3 PM 6 PM	Vidrio Ambar	1L	EDTA	7,42	0,13	1534		21,8			
5		X	20-05	6 AM 9 AM 12 PM 3 PM 6 PM	Vidrio Ambar	1L	EDTA	7,51	0,11	1283		21,7			

Hora de entrega al medio de transporte: Se recolecto 1 Litro de muestra (simple) cada 3 horas de 6 PM a 6 PM (compuesta)

Responsable de la PTAR

Nombre y Apellido	Institucion	Firma

Operador de muestreo

Nombre y Apellido	Institucion	Firma
Gluis Jack Celque Ayma	tesista universidad nacional de MOQUEGUA	

Custodio de la muestra

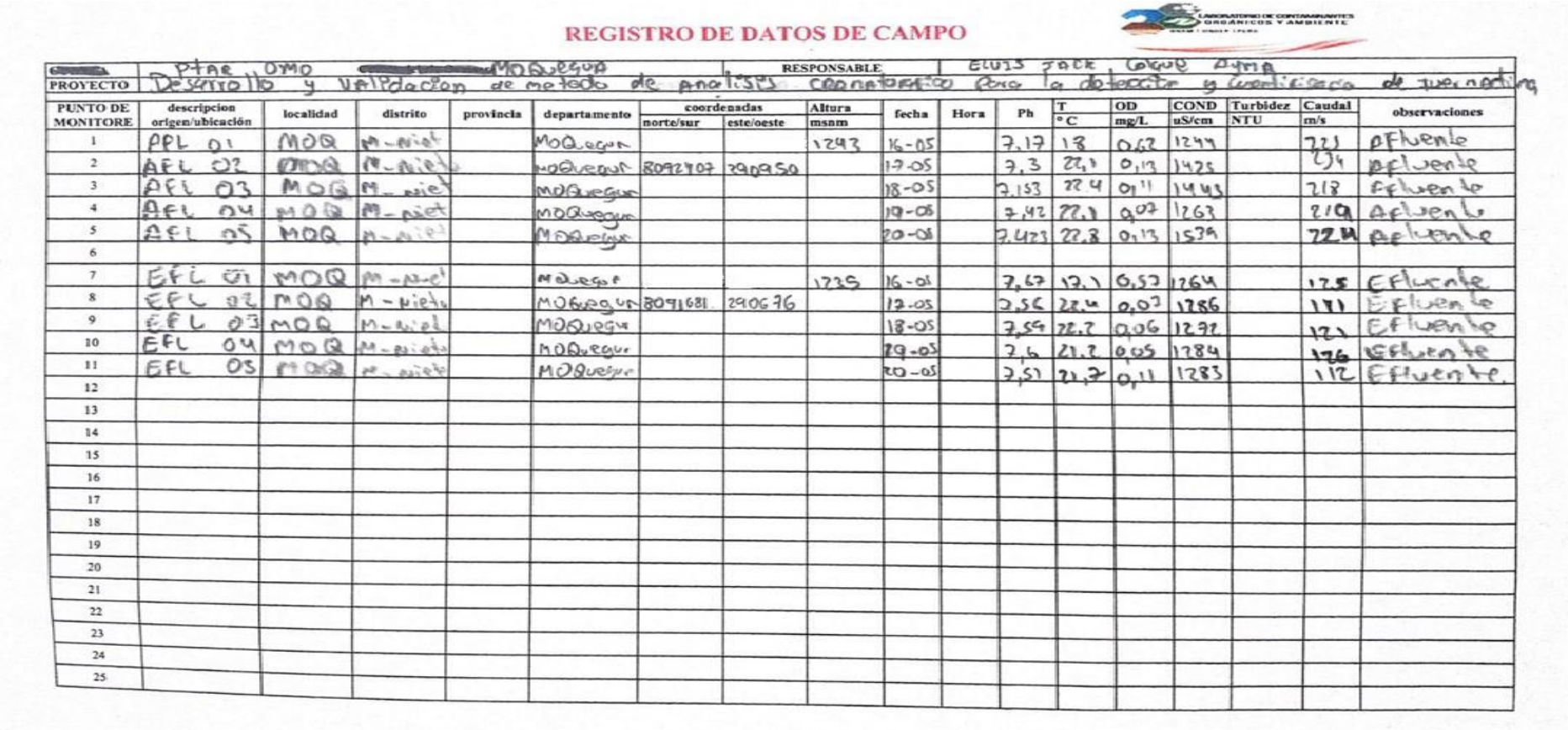
Nombre y Apellido	Institucion	Firma

Recepción en laboratorio

Nombre y Apellido	Institucion	Firma	Hora	Fecha
Gluis Jack Celque Ayma	UNAM Laboratorio de contaminantes organicos y Ambiente.		8:15PM	16-05-22

Figura 12

Registro de datos de campo



REGISTRO DE DATOS DE CAMPO

LABORATORIO DE CONTAMINANTES ORGÁNICOS Y AMBIENTE

PROYECTO: PTAR OMO [redacted] MOQUEGUA — RESPONSABLE: ELVIS JACK CAHUI ZUMA

Desarrollo y Validación de metodo de analisis cromatografico para la detección y cuantificación de juvenatina

PUNTO DE MONITORE	descripcion origen/ubicación	localidad	distrito	provincia	departamento	coordenadas norte/sur	coordenadas este/oeste	Altura msnm	fecha	Hora	Ph	T °C	OD mg/L	COND uS/cm	Turbidez NTU	Caudal m/s	observaciones
1	PPL 01	MOQ	M-[illegible]		MOQUEGUA			1293	16-05		7,17	18	0,62	1249		721	PFluente
2	AFL 02	[illegible]	M-[illegible]		MOQUEGUA	8092707	290950		17-05		7,3	22,1	0,13	1425		2,4	PFluente
3	AFL 03	MOQ	M-[illegible]		MOQUEGUA				18-05		7,153	22,4	0,11	1443		718	FFluente
4	AFL 04	MOQ	M-[illegible]		MOQUEGUA				19-05		7,42	22,1	0,07	1263		219	AFluente
5	AFL 05	MOQ	M-[illegible]		MOQUEGUA				20-05		7,423	22,8	0,13	1539		72,4	AFluente
6																	
7	EFL 01	MOQ	M-[illegible]		MOQUEGUA			1235	16-05		7,67	17,1	0,57	1264		125	EFluente
8	EFL 02	MOQ	M-[illegible]		MOQUEGUA	8091681	290676		17-05		7,56	22,4	0,07	1286		171	EFluente
9	EFL 03	MOQ	M-[illegible]		MOQUEGUA				18-05		7,59	22,2	0,06	1292		121	EFluente
10	EFL 04	MOQ	M-[illegible]		MOQUEGUA				19-05		7,6	21,2	0,05	1284		176	EFluente
11	EFL 05	MOQ	M-[illegible]		MOQUEGUA				20-05		7,51	21,7	0,11	1283		112	EFluente
12																	
13																	
14																	
15																	
16																	
17																	
18																	
19																	
20																	
21																	
22																	
23																	
24																	
25																	

Proceso de validación de método

Fotografía 1

Llenado de datos y registro de la ubicación a tomar la muestra



Nota: La Fotografía del lugar de extracción de muestra del efluente de la PTAR Omo Moquegua.

Fotografía 2

Planta de tratamiento de agua residual Omo Moquegua



Nota: Imagen referencial de lagunas primarias de la PTAR Omo.

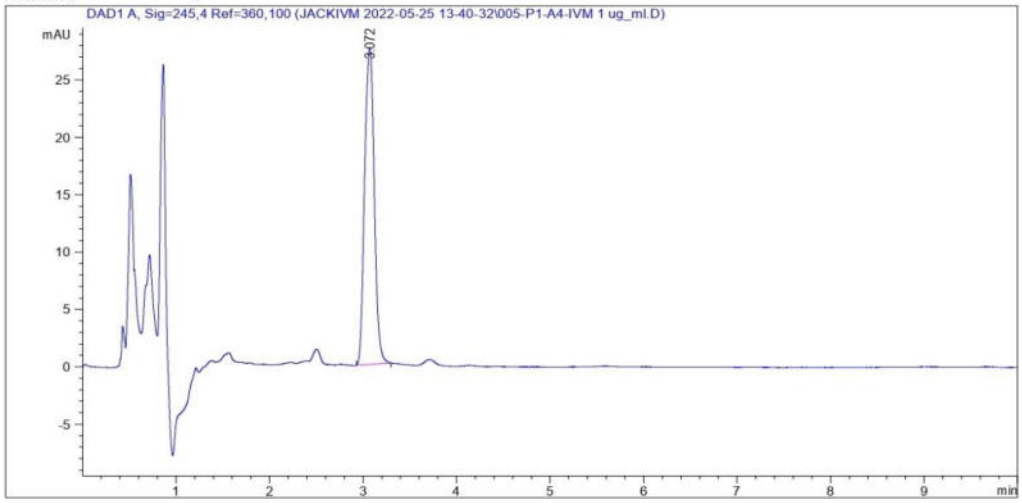
Figura 13

Figura representativa de la señal ruido obtenida de la concentración más baja de la curva de calibración

```
Data File C:\Chem32\1\Data\JACKIVM 2022-05-25 13-40-32\005-P1-A4-IVM 1 ug_ml.D
Sample Name: IVM 1 ug/ml

    ======================================================================
    Acq. Operator   : fzirenav                      Seq. Line :   5
    Sample Operator : fzirenav
    Acq. Instrument : UHPLC 1290 DAD                Location :   P1-A-04
    Injection Date  : 5/25/2022 2:26:01 PM               Inj :   1
                                                   Inj Volume : 10.000 µl
    Acq. Method     : C:\Chem32\1\Data\JACKIVM 2022-05-25 13-40-32\IVMJACK.M
    Last changed    : 5/25/2022 12:14:26 PM by fzirenav
    Analysis Method : C:\Chem32\1\Data\JACKIVM 2022-05-25 13-40-32\IVMJACK.M (Sequence Method)
    Last changed    : 10/12/2022 6:01:43 PM by fzirenav
                      (modified after loading)
    ======================================================================
                                Column(s)
    ======================================================================

    Column Description :  Poroshell 120 EC-C8
    Serial#            :  USJSM01247
    Product#           :  693675-906        Batch# :
    Diameter           :  2.1 mm           Length :  150.0 mm
    Particle size      :  1.9 µm      Void volume :   60.0 %
    # Injections       :  917
    Maximum Pressure   :  400.0 bar      Maximum pH :      9.0
         Minimum pH :      2.0
    Maximum Temperature:   60.0 °C
    Comment            :
```



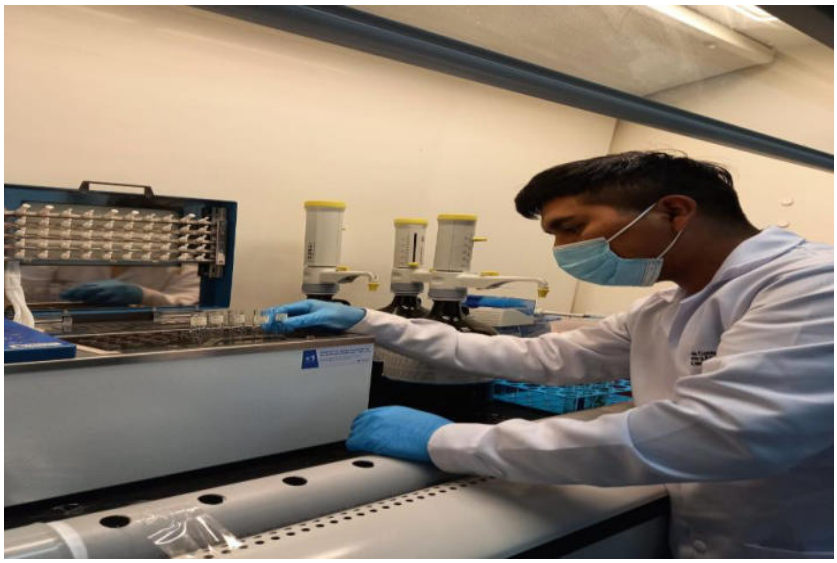

```
    ======================================================================
              Area Percent Report with Performance and Noise
    ======================================================================

    Calib. Data Modified  :      5/26/2022 2:16:31 PM
    Multiplier            :      1.0000
    Dilution              :      1.0000
    Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

UHPLC 1290 DAD 10/12/2022 6:07:32 PM fzirenav                    Page   1 of 2
```

Fotografía 3

Puesta de viales al concentrador de muestras con gas nitrógeno



Fotografía 4

Muestras de viales contenidas con 10 ml de MEOH + la concentración del analito de ivermectina desconocido en las muestras previo a ser evaporados con N



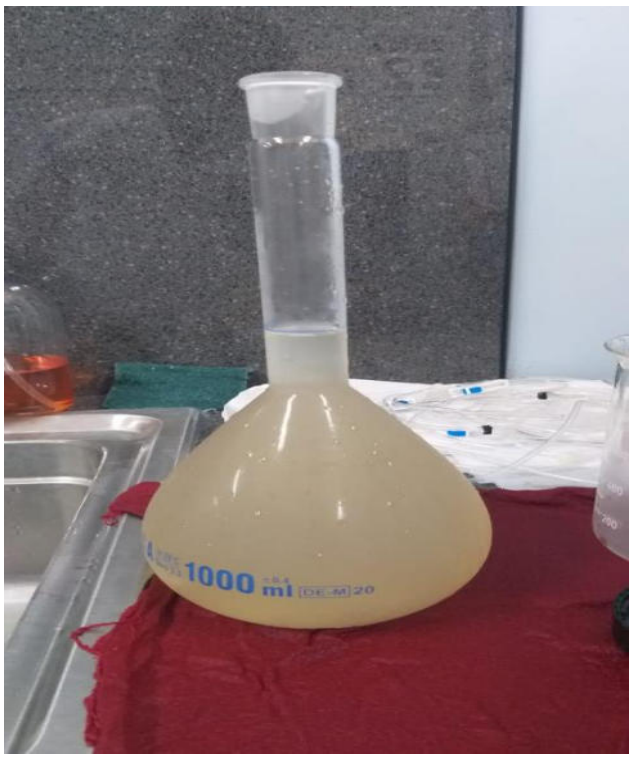
Fotografía 5

Paso por el Manifold las muestras de agua residual a través de un cartucho de Silice C18, con ayuda de una bomba al vacío.



Fotografía 6

Muestra de agua residual filtrada utilizando un embudo buchner y un Kitasato



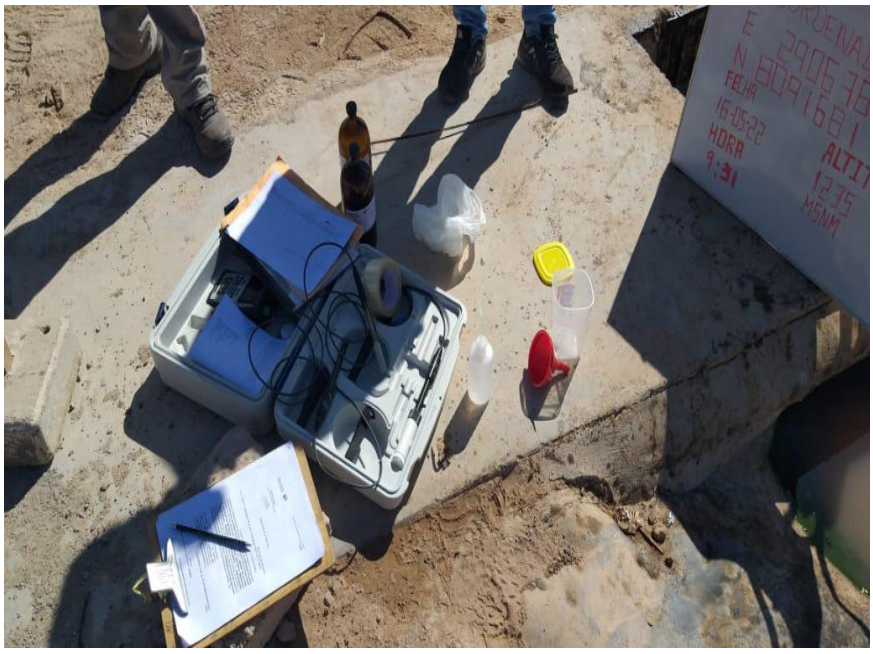
Fotografía 7

Equipo multiparámetro de campo (pH, temperatura, OD y Cond) del personal encargado de la EPS Omo Moquegua



Fotografía 8

Equipo multiparámetro perteneciente al laboratorio de la escuela profesional de ingeniería ambiental



Fotografía 9

Equipo de brazo telescópico utilizado para la recolección de muestras en lugares de difícil acceso



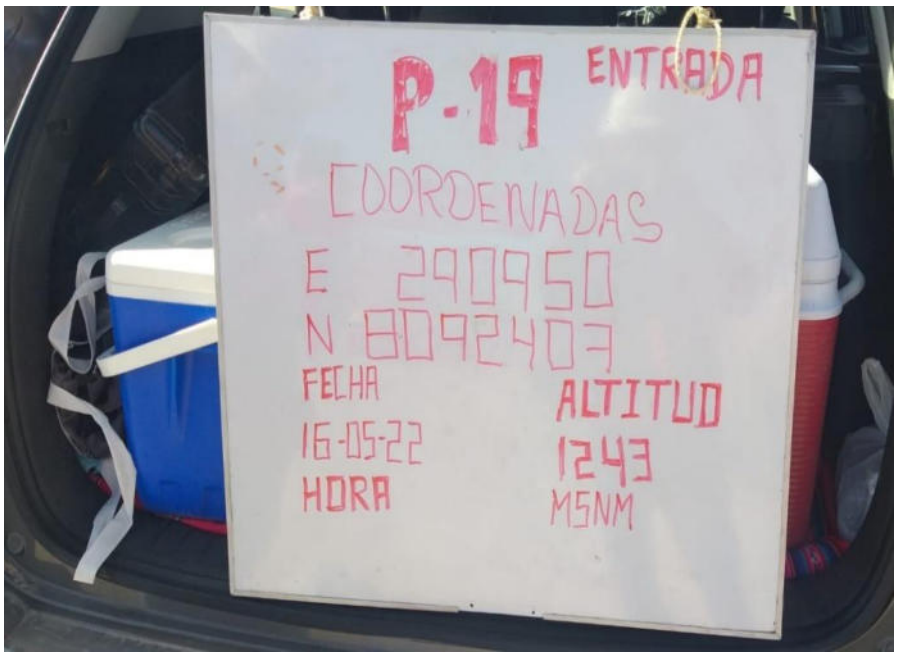
Fotografía 10

Ubicación del efluente de las aguas tratadas por la PTAR Omo



Fotografía 11

Ubicación del afluente de las aguas residuales ingresante a la PTAR Omo



Fotografía 12

Colecta de muestra del ingreso de las aguas tratadas (Afluente)





Fotografía 13

Sensor de caudal marca VEGAMET 841





Nota: sensor que utiliza como fuente de energía, los paneles solares; el cual se encuentra ubicado a la entrada del agua residual (Afluente) y salida (Efluente). Asimismo, este mide la velocidad del paso de agua residual gracias a la estructura de un canal parshall que se encuentra instalado y conectado al sensor

Fotografía 14

Velocidad aproximada de la salida del agua tratada (Efluente)



Figura 14

Ajustes realizados al sistema para la realización de la detección de la IVM

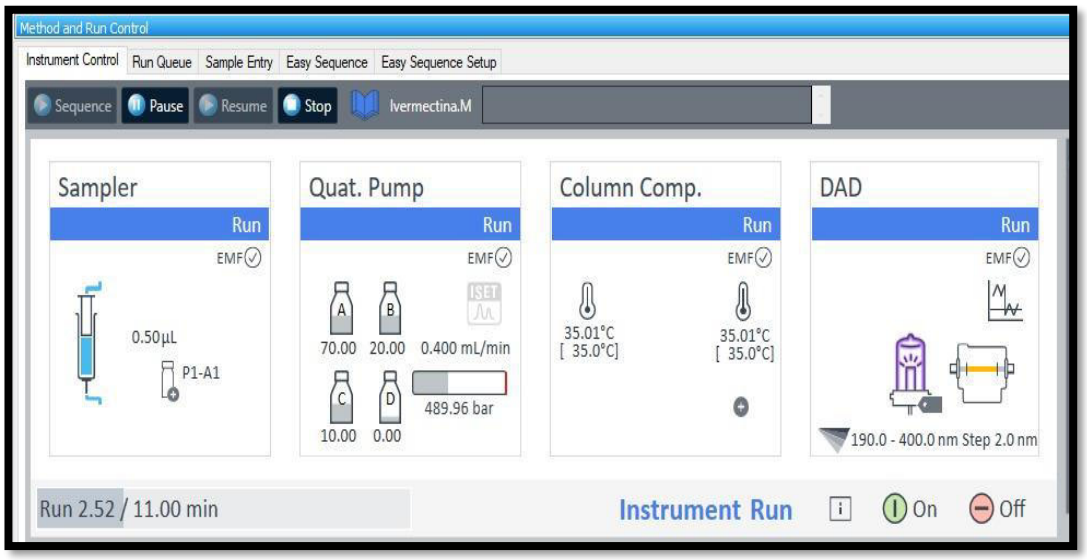


Figura 15

Control del porcentaje a ingresar para los solventes utilizados en la fase móvil

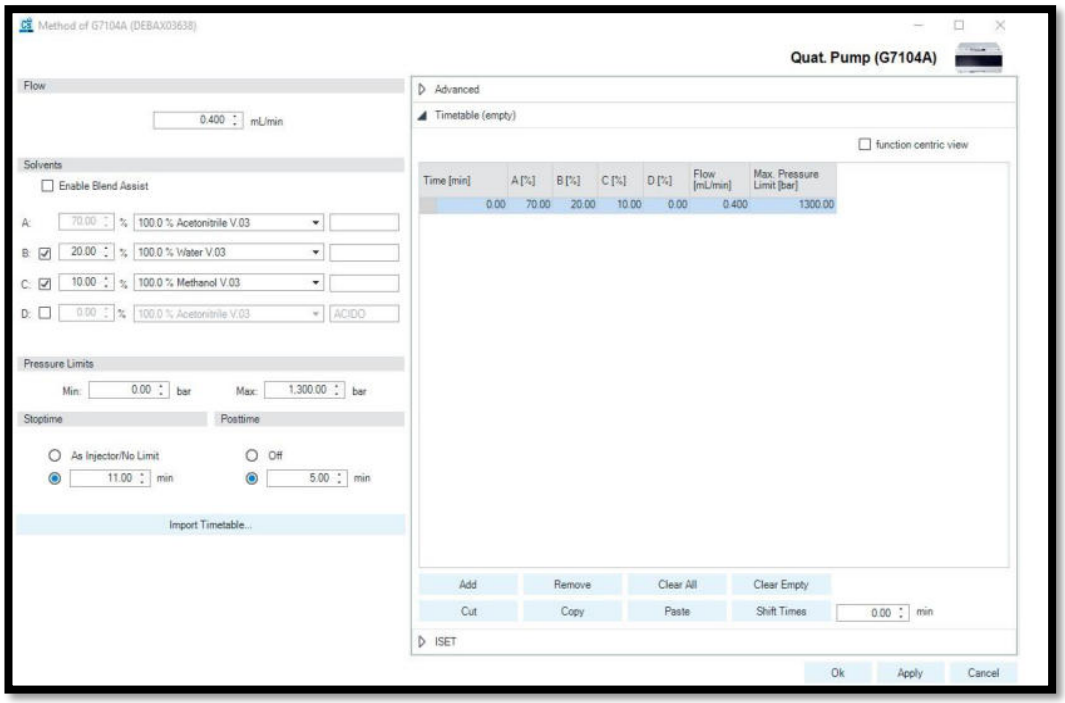
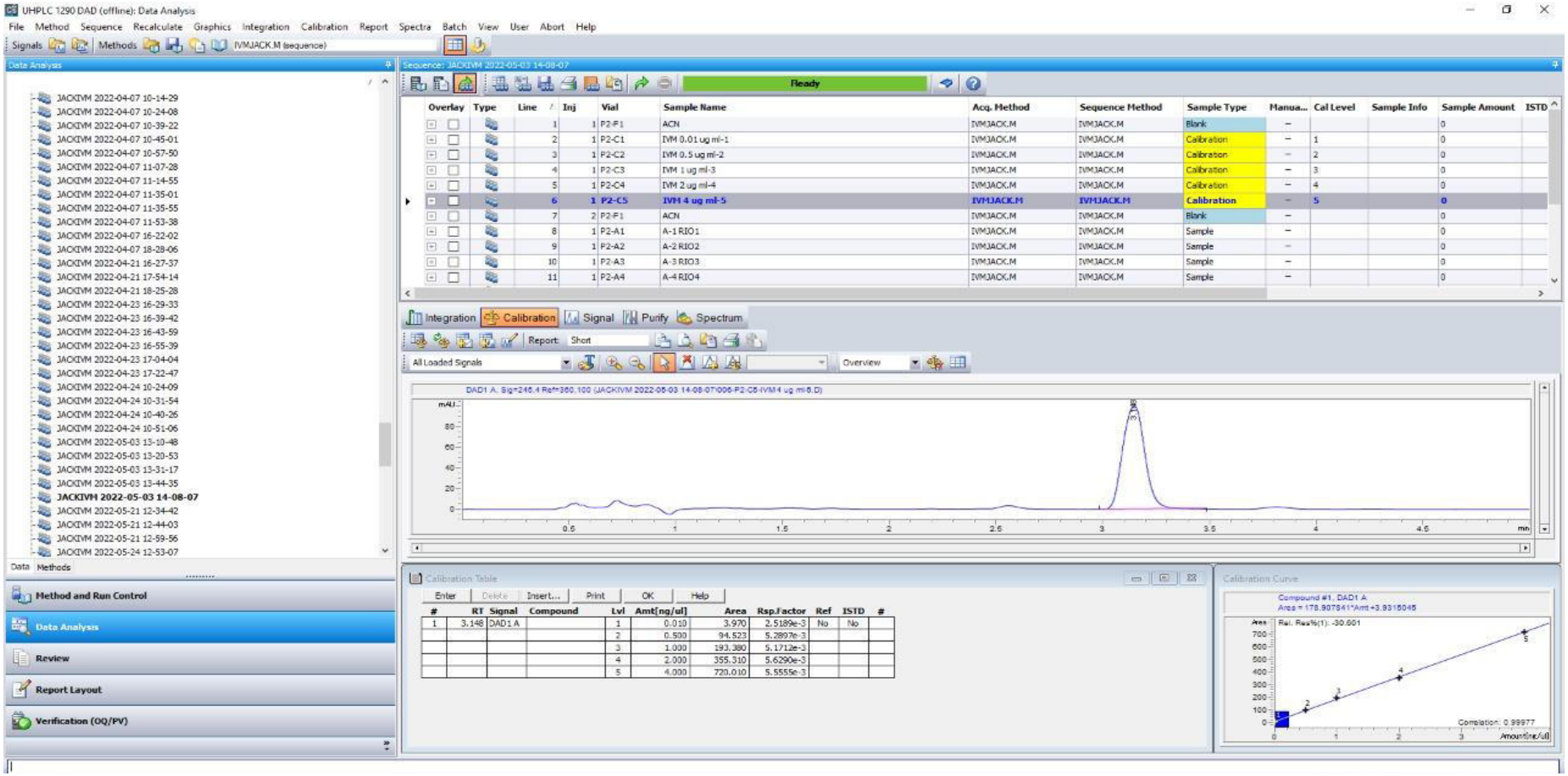


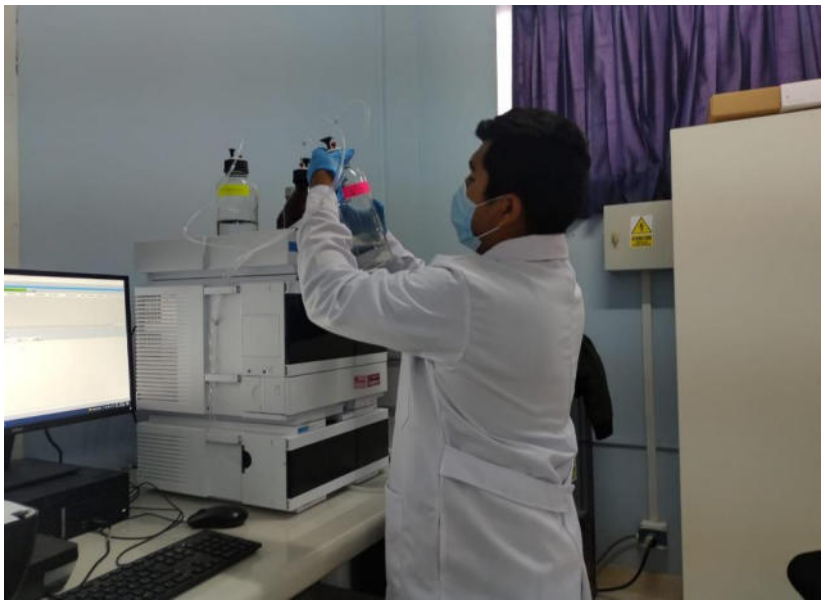
Figura 16

Integración y calibración de la curva asignada para la realización de la linealidad



Fotografía 17

Ubicación de los solventes con cantidades de 1 L (Acetonitrilo, metanol y agua)



Fotografía 18

Cambio de columna cromatográfica (columna c18 2.1 x 150 mm 1.9 µm)



Fotografía 19

Colocación de vial con la muestra desconocida a analizar (capacidad del vial 2mL)



Fotografía 20

Ajuste de las condiciones previo a la inyección de la muestra

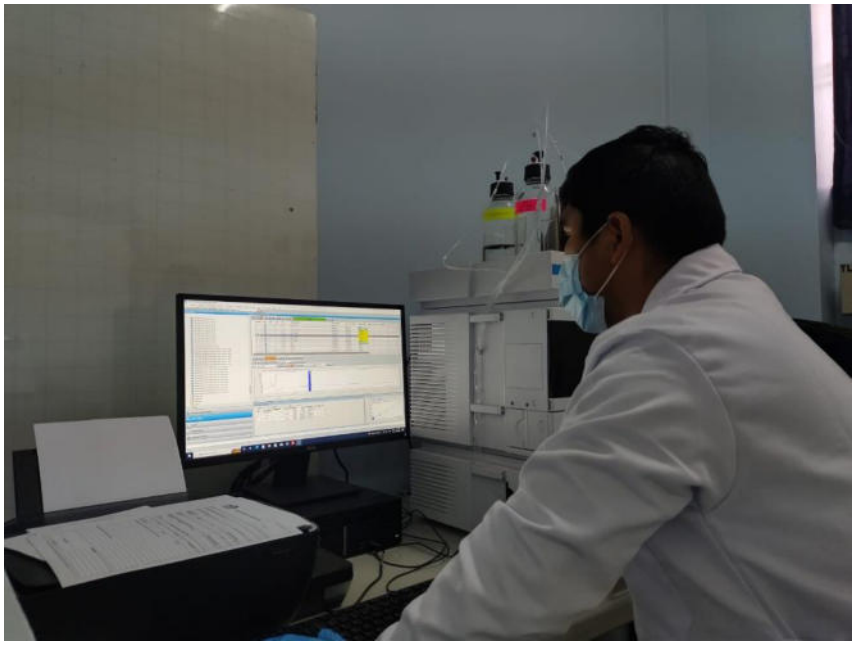
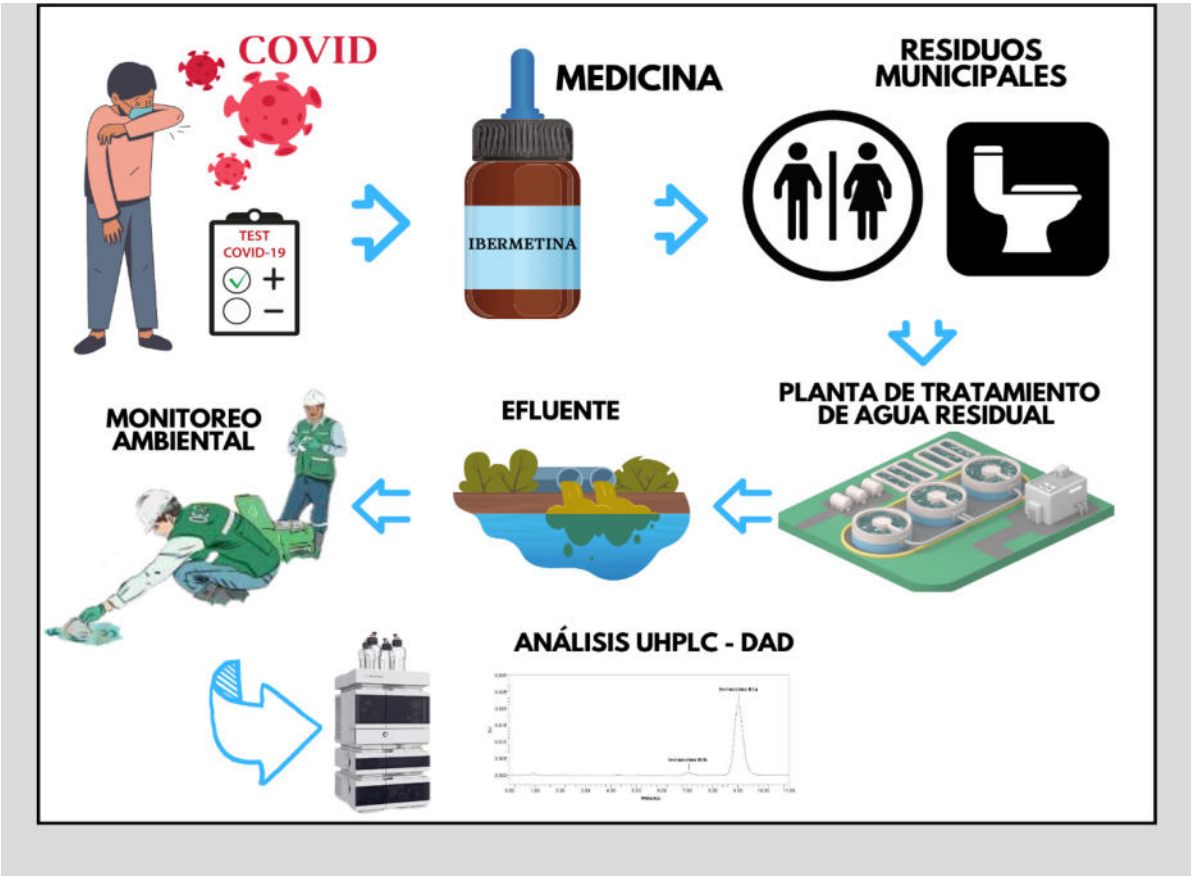


Figura 21

Imagen referencial del proceso de llegada del residuo de ivermectina a la PTAR



FORMATO DE AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL UNAM

Formulario de autorización para la publicación electrónica en la página web del Repositorio Institucional de la Universidad Nacional de Moquegua, de conformidad con la Ley N° 30035 Ley que regula el Repositorio Nacional Digital de Ciencia, Tecnología e Innovación de Acceso Abierto y Resolución de Comisión Organizadora N° 041-2022-UNAM que aprueba el Reglamento que regula el Repositorio Institucional Digital de la UNAM.

1. DATOS DEL AUTOR

Nombres y Apellidos : Elvis Jack Colque Ayma
DNI/Carnet de Extranjería/Pasaporte N° : 48541123
Correo electrónico : colqueaymajack@gmail.com
Teléfono/Celular : 910003319

2. GRADO, TITULO O ESPECIALIZACIÓN (Marque con una X)

Bachiller	Título Profesional	Magister	Doctor	Segunda Especialidad
	X			

3. TIPO DE PUBLICACIÓN (Marque con una X)

a) Articulo ( )
b) Tesis de pregrado (X)
c) Tesis de Maestría ( )
d) Tesis de Doctorado ( )
e) Monografía ( )
f) Reporte de caso científico o hallazgos ( )
g) Libro ( )
h) Parte de un libro ( )
i) Revisión ( )
j) Conferencia ( )
k) Presentación ( )
l) Artículo preliminar ( )
m) Articulo antes de ser publicado ( )
n) Artículo de prensa ( )
o) Documentos internos ( )
p) Imagen ( )
q) Documentos técnicos ( )
r) Ponencias presentadas en eventos científicos (Jornada, Congreso, Simposio Conferencias, etc.) ( )
s) Informes de suficiencia profesional ( )
t) Patentes producidas por académicos/as ( )

4. TIPO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN (Marque con una X)

a) Tesis (X)
b) Trabajo de Investigación ( )
c) Trabajo de suficiencia profesional ( )
d) Trabajo académico ( )

5. DATOS DE LA PUBLICACION

a) Título : ..DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE MÉTODO DE ANÁLISIS CROMATOGRÁFICO PARA LA DETECCION Y CUANTIFICACIÓN DE RESIDUOS DE IVERMECTINA EN EL EFLUENTE DE LA PTAR OMO MOQUEGUA
b) Campo del conocimiento OCDE (Indicar el código de clasificación OCDE de la obra : https://catalogos.concytec.gob.pe/vocabulario/ocde_ford.html) : 1.05.08
c) Fecha de publicación : 2023

6. DATOS DEL ASESOR:

a) Nombres y Apellidos : Franz Zirena Vilca
b) DNI/Pasaporte/Cédula : 48541123
c) ORCID : 0000-0002-4534-0733

FIRMA : .....

DOCUMENTO DE IDENTIDAD : 48541123
NOMBRES Y APELLIDOS : ...Elvis Jack Colque Ayma

LICENCIAS

Licencia Estándar

Bajo los siguientes términos, autorizo el depósito de mi trabajo de investigación en el Repositorio Institucional Digital de la UNAM.

Con la autorización de depósito da mi trabajo de investigación, otorgo a la Universidad Nacional de Moquegua, una Licencia No Exclusiva para reproducir. distribuir, comunicar al público, transformar (únicamente mediante su traducción a otros idiomas) y poner a disposición del público mi trabajo de investigación (incluido el resumen), en formato físico o digital, en cualquier medio, conocido o por conocerse, a través de los diversos servicios provistos por la Universidad, creados o por crearse, tales como el Repositorio Institucional Digital de la UNAM, Colección de Tesis, entre otros, en el Perú y en el extranjero, por el tiempo y veces que considere necesarias, y libre de remuneraciones.

En virtud de dicha Licencia, la UNIVERSIDAD NACIONAL DE MOQUEGUA, podrá reproducir mi trabajo de investigación en cualquier tipo de soporte y en más de un ejemplar, sin modificar su contenido, solo con los propósitos de seguridad, respaldo y preservación.

Declaro que el trabajo de investigación es una creación de mi autoría y exclusiva titularidad, o coautoría con titularidad compartida, y me encuentro facultado a conceder la presente licencia y, asimismo, garantizo que dicho trabajo de investigación no infringe derechos de autor de terceras personas.

La UNIVERSIDAD NACIONAL DE MOQUEGUA consignara el nombre del/los autor/es del trabajo de investigación, y no le hará ninguna modificación más de la permitida en la presente licencia.

Autorizo el depósito (marque con una X).

(_X_) **SI autorizo que se deposite inmediatamente.**

FIRMA : .....

DOCUMENTO DE IDENTIDAD : 48541123

NOMBRES Y APELLIDOS : Elvis Jack Colque Ayma

FECHA : 09/03/2023



DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN / TESIS / TRABAJO DE SUFICIENCIA PROFESIONAL

Yo, Elvis Jack Colque Ayma,
bachiller de la Escuela Profesional de: Ingenieria Ambiental
,
de la Universidad Nacional de Moquegua, identificado(a) con DNI Nº. 48541123, autor(a) del Trabajo de Investigación / Tesis / Trabajo de suficiencia profesional, denominado:
DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE METODO DE ANÁLISIS CROMATOGRAFICO PARA LA DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE RESIDUOS DE IVERMECTINA EN EL EFLUENTE DE LA PTAR OMO MOQUEGUA

Declaro bajo juramento que:

1. El trabajo de investigación es auténtico, siendo resultado de mi trabajo personal, que no se ha copiado, que no se ha utilizado ideas, formulaciones, citas integrales e ilustraciones diversas, sacadas de cualquier tesis, obra, artículo, memoria, etc., (en versión digital o impresa), sin mencionar de forma clara y exacta su origen o autor, tanto en el cuerpo del texto, figuras, cuadros, tablas u otros que tengan derechos de autor. Por tanto, el trabajo de investigación no ha sido plagiado total ni parcialmente.
2. El trabajo de investigación no ha sido autoplagiada, es decir, no ha sido publicada ni presentada anteriormente para obtener algún grado académico previo o título profesional.
3. Los datos presentados en los resultados son reales, no han sido falseados, ni duplicados, ni copiados y por tanto los resultados que se presentan en el trabajo de investigación constituirán aporte a la realidad investigada.

Soy consciente de que, el hecho de no respetar los derechos de autor y hacer plagio, es objeto de sanciones universitarias y/o legales, por lo que asumo cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de irregularidades en el trabajo de investigación, así como de los derechos sobre la obra presentada.

Moquegua, 09 / 03 / 2023



Huella digital

Nombres y Apellidos: Elvis Jack Colque Ayma
DNI: 48541123

Document Information

Analyzed document	TESIS - JACK (1).pdf (D161584391)
Submitted	2023-03-20 17:29:00
Submitted by	franz
Submitter email	fzirenav@unam.edu.pe
Similarity	1%
Analysis address	fzirenav.unampe@analysis.urkund.com

Sources included in the report

SA **Universidad Nacional de Moquegua / PLAN DE TESIS MAMANI PACORI GINA ULTIMO FINAL.pdf**
Document PLAN DE TESIS MAMANI PACORI GINA ULTIMO FINAL.pdf (D140932990) 5
Submitted by: jramost@unam.edu.pe
Receiver: jramost.unampe@analysis.urkund.com

SA **ALCOCER_GOMEZ_NC01285_20220628_1104_c007.pdf**
Document ALCOCER_GOMEZ_NC01285_20220628_1104_c007.pdf (D141626193) 1

Entire Document

1
UNIVERSIDAD NACIONAL DE MOQUEGUA ESCUELA PROFESIONAL DE INGENIERÍA AMBIENTAL
Desarrollo y validación de método de análisis cromatográfico para la detección y cuantificación de residuos de Ivermectina en el efluente de la PTAR Omo Moquegua.
TESISTA: Elvis Jack Colque Ayma ASESOR: FRANZ ZIRENA VILCA 2023
2
UNIVERSIDAD NACIONAL DE MOQUEGUA ESCUELA PROFESIONAL DE INGENIERIA AMBIENTAL TITULO PROFESIONAL DE INGENIERO AMBIENTAL
DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE MÉTODO DE ANÁLISIS CROMATOGRÁFICO PARA LA DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE RESIDUOS DE IVERMECTINA EN EL EFLUENTE DE LA PTAR OMO MOQUEGUA. TESIS PRESENTADA POR:
ELVIS JACK COLQUE AYMA