



Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC).

Escuela de Doctorado de la ULPGC.

Doctorado en Calidad Ambiental y Recursos Naturales (DOCARNA).

Técnicas de análisis para la determinación de antibióticos con aplicación de la ciencia de datos.

Autor Fdo.	Director de la Tesis Doctoral Fdo.
Miguel Sagaseta de Ilurdoz Cortadellas	José Jaime Sadhwani Alonso

Las Palmas de Gran Canaria.

9 de agosto de 2025

Agradecimientos

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento y gratitud a todas aquellas personas y entidades que, de una u otra forma, han contribuido a la realización de esta Tesis Doctoral.

Al Dr. D. José Jaime Sadhwani Alonso, Director de esta, sin cuya inestimable labor de orientación, asesoramiento y paciencia no me habría sido posible llevarla a término.

Al Dr. D. Sebastián Ovidio Pérez Báez, Tutor de esta, por su incondicional apoyo y orientación durante todo el desarrollo del programa de doctorado.

A los compañeros de la ULPGC y UCM que siempre han mostrado respeto, comprensión y colaboración en mis horas de trabajo, en especial a la Dra. Dña. Jenifer Vaswani Reboso, a D. Sergio Santana Viera y a D. Matías Iannotti.

Al Laboratorio de Tecnología Ambiental de la Escuela de Ingenierías Industriales y Civiles, al Laboratorio de Control Analítico de Fuentes Medioambientales (CAFMA) y al Laboratorio del grupo de investigación Análisis Químico Medioambiental (AQMA) de la ULPGC, sin cuyos medios e infraestructuras no hubiese sido posible realizarla.

Finalmente quiero agradecer a todos mis seres queridos la sorprendente capacidad de comprensión ante mis imperdonables ausencias y su infatigable apoyo durante todo mi proceso doctoral, desde aquí les doy un cariñoso abrazo. Recuerdo especial a mi fallecido padre, que siempre me apoyo en toda mi carrera académica.

Índice de contenidos

Capítulo 1. Antecedentes.	1
1.1. Presentación.	1
1.1.1. Formación académica.	1
1.1.2. Actividad profesional.	1
1.2. Programa de Doctorado.	1
1.3. Generación de la idea para la redacción de la presente Tesis Doctoral.	1
1.3.1. Interés en el agua desalada.	1
1.3.2. Interés en los contaminantes emergentes en las aguas desaladas.	2
1.4. Evolución de la presente Tesis Doctoral.	3
Capítulo 2. Situación de los contaminantes emergentes. Antibióticos.	5
2.1. Antibióticos.	5
2.1.1. Problemática ambiental.	6
2.1.2. Vías de entrada al medioambiente.	7
2.1.3. Afección a la salud humana a través de la cadena alimentaria.	7
2.1.4. Limitaciones de los tratamientos de agua.	8
2.1.5. Nivel de consumo.	9
2.1.6. Mortalidad.	9
2.1.7. Marco regulatorio.	9
Capítulo 3. Objetivos previos.	11
Capítulo 4. Revisión bibliográfica.	13
4.1. Niveles de concentración.	13
4.1.1. Criterios de selección de los contaminantes emergentes. Antibióticos.	13
4.1.2. Criterios de búsqueda.	14
4.1.3. Resultados.	15
4.1.4. Frontera del conocimiento.	19
4.2. Procesos de Eliminación.	20
4.2.1. Procesos simples.	20
4.2.1.1. Análisis DAFO.	24
4.2.1.2. Criterios de selección de los contaminantes emergentes. Antibióticos.	28
4.2.1.3. Criterios de búsqueda.	28
4.2.1.4. Resultados.	28
4.2.2. Procesos combinados.	31
4.2.3. Frontera de conocimiento.	33
4.3. Técnicas de análisis.	36
4.3.1. Descripción y evolución histórica.	36
4.3.2. Criterios de selección de antibióticos.	38
4.3.3. Criterios de búsqueda.	42
4.3.4. Resultados.	43
4.3.5. Frontera de conocimiento.	47
Capítulo 5. Avances para establecer los objetivos definitivos.	51
Capítulo 6. Metodología.	53
6.1. Instalaciones.	53

6.2. Instrumentación.	54
6.2.1. Equipos para SPE.	54
6.2.2. Equipos para UHPLC–MS/MS.	54
6.2.3. Materiales y equipos auxiliares.	55
6.3. Reactivos y productos químicos.	56
6.3.1. Antibióticos.	56
6.3.2. Reactivos empleados en la preparación de las muestras.	56
6.4. Materiales para SPE.	57
6.5. Ensayos preliminares.	58
6.6. Secuencia metodológica.	59
6.6.1. Introducción.	59
6.6.2. Etapas del procedimiento.	60
6.6.3. Tiempos de ejecución.	62
6.6.4. Diagrama de flujo.	62
Capítulo 7. Desarrollo de los ensayos experimentales.	65
7.1. Ensayos con patrones. Curvas de calibrado.	65
7.2. Ensayos con muestras.	71
7.2.1. Preparación de las muestras.	71
7.2.2. Extracción en fase Solida.	72
7.3. Resultados.	72
Capítulo 8. Análisis de resultados.	75
8.1. Análisis previo.	75
8.2. Cálculo de recuperaciones para N=8.	78
8.3. Análisis estadístico. Cálculo de recuperaciones para N=3.	83
8.4. Discusión de resultados para N=3.	87
8.5. Influencia del efecto sal para N=3.	88
Capítulo 9. Aplicación de la ciencia de datos a los resultados experimentales.	91
9.1. Predicciones de las áreas de los patrones.	91
9.1.1. Fuente de datos.	91
9.1.2. Objetivo.	91
9.1.3. Machine Learning.	91
9.1.3.1. Criterios de selección.	92
9.1.4. Herramientas informáticas.	93
9.1.5. Modelos examinados.	93
9.1.5.1. Justificación de la elección de los modelos.	101
9.1.5.2. Criterios de inclusión.	101
9.1.6. Métricas seleccionadas para la evaluación del modelo.	102
9.1.7. Metodología.	103
9.1.8. Resultados.	107
9.1.8.1. Análisis de los datos.	107
9.1.8.2. Predicciones para Levofloxacino.	108
9.1.8.3. Predicciones para Norfloxacino.	111
9.1.8.4. Predicciones para Ciprofloxacino.	114
9.1.8.5. Predicciones para las Fluoroquinolonas. Tendencias globales.	117
9.1.9. Discusión de resultados.	120
9.2. Factores de ajuste para las muestras.	120

9.2.1. Fuente de datos.	120
9.2.2. Objetivo.	121
9.2.3. Machine Learning.	121
9.2.4. Herramienta informática.	121
9.2.5. Modelos examinados.	121
9.2.6. Métricas seleccionadas para la evaluación del modelo.	121
9.2.7. Metodología.	122
9.2.8. Resultados.	126
9.2.8.1. Evaluación de los factores de ajuste (λ) en los modelos.	126
9.2.8.2. Influencia de la concentración de los antibióticos.	126
9.2.8.2. Influencia de la concentración de NaCl.	126
9.2.9. Análisis de los resultados.	135
9.2.9.1. Interpretación de las métricas.	135
9.2.9.2. Factores de ajuste óptimos.	148
9.2.10. Simulación de los factores de ajuste. Cálculo de recuperaciones optimizadas para N=3. ...	153
9.2.11. Discusión de resultados.	156
Capítulo 10. Conclusiones.	159
Referencias Bibliográficas.	165
Anexo I. Descripción de ensayos preliminares con UHPLC-MS/MS.	189
Anexo II. Descripción de ensayos experimentales con UHPLC-MS/MS.	201
Anexo III. Representación gráfica del ensayo UHPLC-MS/MS número 12 (18/04/2022).	211
Anexo IV. Registro histórico de resultados obtenidos en el análisis de patrones mediante UHPLC-MS/MS.	227
Anexo V. Código del algoritmo de predicción de patrones.	243
Anexo VI. Análisis de los datos: informe fluoroquinolonas.	257
Anexo VII. Análisis de los datos: informe levofloxacino.	261
Anexo VIII. Análisis de los datos: informe norfloxacino.	265
Anexo IX. Análisis de los datos: informe ciprofloxacino.	269
Anexo X. Registro histórico de resultados en el análisis de muestras y patrones mediante UHPLC-MS/MS.	273
Anexo XI. Código del algoritmo de factores de ajuste.	289
Anexo XII. Publicaciones científicas realizadas.	311

Índice de tablas

Tabla 1. Antibióticos seleccionados para la revisión bibliográfica. Fuente: Elaboración propia.	14
Tabla 2. Concentraciones de antibióticos detectadas en aguas en estudios internacionales. Fuente: Adaptado de varias.	16
Tabla 3. Porcentaje de eliminación de antibióticos a través de diferentes tratamientos únicos. Fuente: Adaptado de varias.	29
Tabla 4. Evolución histórica de las técnicas de análisis. Fuente: Adaptado de (Talero-Pérez et al., 2014).	38
Tabla 5. Características, usos médicos y propiedades físicas y químicas más significativas de NOR, LEV y CIP. Fuente: Adaptado de varias (Ciprofloxacina C17H18FN3O3 - PubChem, 2022; Levofloxacina C18H20FN3O4 - PubChem, 2022; Norfloxacina C16H18FN3O3 - PubChem, 2022).	41
Tabla 6. Métodos de masas. Metodologías utilizadas para la extracción y determinación de analitos seleccionados y sus parámetros analíticos. Fuente: Adaptado de varias.	44
Tabla 7. Métodos ópticos. Metodologías utilizadas para la extracción y determinación de analitos seleccionados y sus parámetros analíticos. Fuente: Adaptado de varias.	46
Tabla 8. Reactivos químicos utilizados en los ensayos. Fuente: Elaboración propia.	57
Tabla 9. Resultados de los ensayos de laboratorio (SPE + UHPLC-MS/MS). Fuente: Elaboración propia.	73
Tabla 10. Recuperaciones obtenidas de todas las muestras analizadas. Fuente: Elaboración propia.	79
Tabla 11. Recuperaciones obtenidas de todas las muestras analizadas. Fuente: Elaboración propia.	80
Tabla 12. Recuperaciones obtenidas de todas las muestras analizadas. Fuente: Elaboración propia.	81
Tabla 13. Recuperaciones obtenidas de todas las muestras analizadas. Fuente: Elaboración propia.	82
Tabla 14. Muestras y patrones seleccionados de los resultados de laboratorio. Fuente: Elaboración propia.	84
Tabla 15. Muestras y patrones seleccionados de los resultados de laboratorio. Fuente: Elaboración propia.	85
Tabla 16. Muestras y patrones seleccionados de los resultados de laboratorio. Fuente: Elaboración propia.	85
Tabla 17. Muestras y patrones seleccionados de los resultados de laboratorio. Fuente: Elaboración propia.	86
Tabla 18. Concentraciones y recuperaciones obtenidas de las muestras seleccionadas. Fuente: Elaboración propia.	87
Tabla 19. Enumeración y clasificación de los modelos de aprendizaje automático seleccionados. Fuente: Elaboración propia.	94
Tabla 20. Modelos matemáticos analizados en el algoritmo de patrones. Fuente: Elaboración propia.	95
Tabla 21. Métricas analizadas en el algoritmo de patrones. Fuente: Elaboración propia.	102
Tabla 22. Factores de ajuste de muestras calculados por los modelos según la concentración de antibiótico teórica tras SPE del ensayo. Fuente: Algoritmo de muestras.	127
Tabla 23. Coeficiente de determinación (R^2) de los factores de ajuste de muestras calculados por los modelos según la concentración de antibiótico teórica tras SPE del ensayo. Fuente: Algoritmo de muestras.	128

Tabla 24. Error Absoluto Medio (MAE) de los factores de ajuste de muestras calculados por los modelos según la concentración de antibiótico teórica tras SPE del ensayo. Fuente: Algoritmo de muestras.....	129
Tabla 25. Error Cuadrático Medio (MSE) de los factores de ajuste de muestras calculados por los modelos según la concentración de antibiótico teórica tras SPE del ensayo. Fuente: Algoritmo de muestras.	130
Tabla 26. Factores de ajuste de muestras calculados por los modelos según la concentración de NaCl del ensayo. Fuente: Algoritmo de muestras.	131
Tabla 27. Coeficiente de determinación (R^2) de los factores de ajuste de muestras calculados por los modelos según la concentración de NaCl del ensayo. Fuente: Algoritmo de muestras.....	132
Tabla 28. Error Absoluto Medio (MAE) de los factores de ajuste de muestras calculados por los modelos según la concentración de NaCl del ensayo. Fuente: Algoritmo de muestras.	133
Tabla 29. Error Cuadrático Medio (MSE) de los factores de ajuste de muestras calculados por los modelos según la concentración de NaCl del ensayo. Fuente: Algoritmo de muestras.....	134
Tabla 30. Interpretación del coeficiente de determinación (R^2) de los factores de ajuste de muestras calculados por los modelos según la concentración de antibiótico teórica tras SPE del ensayo. Fuente: Adaptado del algoritmo de muestras.	136
Tabla 31. Interpretación del Error Absoluto Medio (MAE) de los factores de ajuste de muestras calculados por los modelos según la concentración de antibiótico teórica tras SPE del ensayo. Fuente: Adaptado del algoritmo de muestras.	138
Tabla 32. Interpretación del Error Cuadrático Medio (MSE) de los factores de ajuste de muestras calculados por los modelos según la concentración de antibiótico teórica tras SPE del ensayo. Fuente: Adaptado del algoritmo de muestras.	140
Tabla 33. Interpretación del coeficiente de determinación (R^2) de los factores de ajuste de muestras calculados por los modelos según la concentración de NaCl del ensayo. Fuente: Adaptado del algoritmo de muestras.	142
Tabla 34. Interpretación del Error Absoluto Medio (MAE) de los factores de ajuste de muestras calculados por los modelos según la concentración de NaCl del ensayo. Fuente: Adaptado del algoritmo de muestras.	144
Tabla 35. Interpretación del Error Cuadrático Medio (MSE) de los factores de ajuste de muestras calculados por los modelos según la concentración de NaCl del ensayo. Fuente: Adaptado del algoritmo de muestras.	146
Tabla 36. Factores de ajuste de muestras de los modelos ganadores según la concentración de antibiótico teórica tras SPE del ensayo. Fuente: Adaptado del algoritmo de muestras.....	149
Tabla 37. Factores de ajuste de muestras de los modelos ganadores según la concentración de NaCl del ensayo. Fuente: Adaptado del algoritmo de muestras.....	150
Tabla 38. Factores de ajuste óptimos según variables del ensayo. Fuente: Elaboración propia.	151
Tabla 39. Simulación de los factores de ajuste óptimos para concentraciones 0,2 y 32 g/l de NaCl. Fuente: Elaboración propia.	154
Tabla 40. Simulación de los factores de ajuste óptimos para concentraciones de 75 μ g/l de antibiótico. Fuente: Elaboración propia.	155

Índice de ilustraciones

Ilustración 1. Laboratorio del grupo de investigación Análisis Químico Medioambiental.....	53
Ilustración 2. Colector de vacío marca VARIAN.....	54
Ilustración 3. Sistema de cromatografía líquida de ultra alta resolución acoplada a espectrometría de masas en tandem (UHPLC-MS/MS) de la marca Waters	55
Ilustración 4. Antibióticos NOR, LEV y CIP utilizados.....	56
Ilustración 5. Cloruro de sodio utilizado	57
Ilustración 6. Cartuchos de Oasis HLB de Waters utilizados.....	57
Ilustración 7. Frascos de vidrio ámbar de 1 litro de capacidad utilizados para almacenar las muestras.....	71
Ilustración 8. Relación entre inteligencia artificial (IA), aprendizaje automático (ML) y aprendizaje profundo.....	92

Índice de figuras

Figura 1. Conexión entre el uso de antibióticos y la salud humana a través de la cadena alimentaria.....	8
Figura 2. Concentraciones máximas y medias de antibióticos detectadas (ng/l) en la revisión bibliográfica	19
Figura 3. Porcentaje de veces que se estudió cada antibiótico del total de estudios consultados en la revisión bibliográfica.....	20
Figura 4. Procesos de tratamiento individuales utilizados la eliminación de antibióticos en diferentes tipos de aguas	21
Figura 5. Análisis DAFO de Coagulación-Floculación (C-F).....	25
Figura 6. Análisis DAFO de Adsorción: Carbón Activado	25
Figura 7. Análisis DAFO del Proceso de Ozonación (PO)	26
Figura 8. Análisis DAFO de Osmosis Inversa (OI).....	26
Figura 9. Análisis DAFO del Biorreactor de Membrana (BM).....	27
Figura 10. Análisis DAFO del Tratamiento de Crecimiento Adjunto	27
Figura 11. Porcentaje de cada antibiótico respecto al total de los detectados en dos análisis en estaciones depuradoras de aguas residuales (EDAR) de Gran Canaria	39
Figura 12. Consumo de antibióticos quinolonas en Canarias en el periodo 2014-2020. Dosis diaria definida por cada 1000 habitantes y día (DHD).....	40
Figura 13. Rangos intermedios, valores máximos y mínimos de los límites de detección (LOD) para cada antibiótico y método según las referencias bibliográficas consultadas	49
Figura 14. Secuencia metodológica de los ensayos	63
Figura 15. Curvas de calibrado de patrones de NOR con concentraciones comprendidas entre 5 y 250 µg/l	66
Figura 16. Curvas de calibrado de patrones de LEV con concentraciones comprendidas entre 5 y 250 µg/l	67
Figura 17. Curvas de calibrado de patrones de CIP con concentraciones comprendidas entre 5 y 250 µg/l	68
Figura 18. Ejemplo de salto en las curvas de calibrado de patrones de NOR con concentraciones comprendidas entre 25 y 250 µg/l (MeOH_14.03.2022)	69
Figura 19. Ejemplo de salto en las curvas de calibrado de patrones de LEV con concentraciones comprendidas entre 25 y 250 µg/l (MeOH_14.03.2022)	69
Figura 20. Ejemplo de salto en las curvas de calibrado de patrones de CIP con concentraciones comprendidas entre 25 y 250 µg/l (MeOH_14.03.2022_Duplicado).....	69
Figura 21. Curvas de calibrado de patrones de NOR con concentraciones comprendidas entre 25 y 100 µg/l (MeOH_15.03.2022).....	70
Figura 22. Curvas de calibrado de patrones de LEV con concentraciones comprendidas entre 25 y 100 µg/l (MeOH_15.03.2022).....	70
Figura 23. Curvas de calibrado de patrones de CIP con concentraciones comprendidas entre 25 y 100 µg/l (MeOH_15.03.2022_Duplicado).....	70
Figura 24. Árbol de decisión tras análisis previo del ensayo experimental	78
Figura 25. Efectos del NaCl en las áreas detectadas para NOR, LEV y CIP en UHPLC-MS/MS	89
Figura 26. Diagrama de la metodología empleada en el algoritmo de patrones	106
Figura 27. Resultados de los modelos examinados para el antibiótico LEV	108
Figura 28. Resultados del entrenamiento del modelo ganador Random Forest Regressor para el antibiótico LEV	108

Figura 29. Resultados de los residuos del modelo ganador Random Forest Regressor para el antibiótico LEV	109
Figura 30. Predicciones del modelo ganador Random Forest Regressor para el antibiótico LEV (formato tabla).....	109
Figura 31. Predicciones del modelo ganador Random Forest Regressor para el antibiótico LEV (formato gráfico)	110
Figura 32. Resultados de los modelos examinados para el antibiótico NOR.....	111
Figura 33. Resultados del entrenamiento del modelo ganador Huber Regressor para el antibiótico NOR	111
Figura 34. Resultados de los residuos del modelo ganador Huber Regressor para el antibiótico NOR	112
Figura 35. Predicciones del modelo ganador Huber Regressor para el antibiótico NOR (formato tabla).....	112
Figura 36. Predicciones del modelo ganador Huber Regressor para el antibiótico NOR (formato gráfico)	113
Figura 37. Resultados de los modelos examinados para el antibiótico CIP.....	114
Figura 38. Resultados del entrenamiento del modelo ganador Extreme Gradient Boosting para el antibiótico CIP	114
Figura 39. Resultados de los residuos del modelo ganador Extreme Gradient Boosting para el antibiótico CIP	115
Figura 40. Predicciones del modelo ganador Extreme Gradient Boosting para el antibiótico CIP (formato tabla).....	115
Figura 41. Predicciones del modelo ganador Extreme Gradient Boosting para el antibiótico CIP (formato gráfico)	116
Figura 42. Resultados de los modelos examinados para las Fluoroquinolonas	117
Figura 43. Resultados del entrenamiento del modelo ganador Decision Tree Regressor para las Fluoroquinolonas.....	117
Figura 44. Resultados de los residuos del modelo ganador Decision Tree Regressor para las Fluoroquinolonas.....	118
Figura 45. Predicciones del modelo ganador Decision Tree Regressor para las Fluoroquinolonas (formato tabla).....	118
Figura 46. Predicciones del modelo ganador Decision Tree Regressor para las Fluoroquinolonas (formato gráfico)	119
Figura 47. Diagrama de la metodología empleada en el algoritmo de muestras	125
Figura 48. Factores de ajuste óptimos según la concentración de antibiótico teórica tras SPE del ensayo.....	152
Figura 49. Factores de ajuste óptimos según la concentración de NaCl del ensayo	152

Lista de siglas y abreviaturas

ada	AdaBoost Regressor
BM	Biorreactor de Membrana
br	Bayesian Ridge Regression
CAG	Carbón Activado Granular
CAP	Carbón Activado en Polvo
CEs	Contaminantes Emergentes
C-F	Coagulación-Floculación
CIP	Ciprofloxacino
DA	Digestión Anaerobia
DAD	Detección por matriz de diodos (reconocido por sus siglas en inglés: <i>Diode Array Detection</i>)
DHD	Dosis definidas por 1.000 Habitantes y Día
DI	Inyección directa (reconocido por sus siglas en inglés: <i>Direct Injection</i>)
DLLME	Micro extracción líquido-líquido dispersiva (reconocido por sus siglas en inglés: <i>Dispersive Liquid-liquid Micro-Extraction</i>)
dt	Decision Tree Regressor
dummy	Dummy Regressor
EDAR	Estaciones Depuradoras de Aguas Residuales
ELISA	Ensayo de inmunoabsorción enzimática (reconocido por sus siglas en inglés: <i>Enzyme-Linked Immune Sorbent Assay</i>)
en	ElasticNet
ERY	Eritromicina
et	Extra Trees Regressor
FA	Filtro Anaeróbico
FBA	Filtro Biológico Aireado
FCAB	Filtro de Carbón Activado Biológico
FEDESA	Federación Europea de Sanidad Animal
FLD	Detector de fluorescencia (reconocido por sus siglas en inglés: <i>Fluorescence Detector</i>)
gbr	Gradient Boosting Regressor
GC	Cromatografía de gases (reconocido por sus siglas en inglés: <i>Gas Chromatography</i>)
HF-LPME	Micro extracción en fase líquida con fibra hueca (reconocido por sus siglas en inglés: <i>Hollow Fiber Liquid-Phase Micro-Extraction</i>)
HF-SLM	Membranas líquidas con soporte de fibra hueca (reconocido por sus siglas en inglés: <i>Hollow Fiber Supported Liquid Membranes</i>)
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento (reconocido por sus siglas en inglés: <i>High-Performance Liquid Chromatography</i>)
huber	Huber Regressor
HUM-FSAL	Humedales contruidos de Flujo Superficial de Agua Libre
HUM-FSH	Humedales contruidos de Flujo Subsuperficial Horizontal
HUM-FSV	Humedales contruidos de Flujo Subsuperficial Vertical
IA	Inteligencia artificial
knn	K Neighbors Regressor
lar	Least Angle Regression
laso	Lasso Regression
llar	Lasso Least Angle Regression
LC	Cromatografía líquida (reconocido por sus siglas en inglés: <i>Liquid Chromatography</i>)
LEV	Levofloxacino

lightgbm	Light Gradient Boosting Machine
LLE	Extracción líquido-líquido (reconocido por sus siglas en inglés: <i>Liquid-Liquid Extraction</i>)
lr	Linear Regression
MET	Metronidazol
MF	Microfiltración
ML	Machine Learning
MLAFA	Manta de Lodos Anaerobios de Flujo Ascendente
MS	Espectrometría de masas (reconocido por sus siglas en inglés: <i>Mass Spectrometry</i>)
NF	Nanofiltración
NOR	Norfloxacino
OE	Oxidación Electroquímica
OFL	Ofloxacino
OI	Osmosis Inversa
omp	Orthogonal Matching Pursuit
par	Passive Aggressive Regressor
RAD	Reactor Anaeróbico Deflector
RDS	Reactor Discontinuo de Secuenciación
rf	Random Forest Regressor
ridge	Ridge Regression
PAO	Procesos Avanzados de Oxidación
PF	Proceso Fenton
PO	Proceso de Ozonización
PPAP	Planta Potabilizadora de Agua Potable
QTRAP	Trampa iónica cuadrupolar-lineal (reconocido por sus siglas en inglés: <i>Quadrupole-linear ion TRAP</i>)
QuEChERS	Rápido, fácil, barato, eficaz, resistente y seguro (reconocido por sus siglas en inglés: <i>Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe</i>)
SALLE	Extracción líquido-líquido asistida por salazón (reconocido por sus siglas en inglés: <i>Salting-out Assisted Liquid-Liquid Extraction</i>)
SBSE-LD	Extracción por sorción con barra agitadora y desorción de líquidos (reconocido por sus siglas en inglés: <i>Stir Bar Sorptive Extraction and Liquid Desorption</i>)
SMX	Sulfametoxazol
SPE	Extracción en fase sólida (reconocido por sus siglas en inglés: <i>Solid-Phase Extraction</i>)
SPME	Micro extracción en fase sólida (reconocido por sus siglas en inglés: <i>Solid-Phase Micro-Extraction</i>)
TMP	Trimetoprim
UA	Ultrasonido Asistido
UF	Ultrafiltración
UHPLC	Cromatografía líquida de ultra alto rendimiento (reconocido por sus siglas en inglés: <i>Ultra-High-Performance Liquid Chromatography</i>)
UPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento (reconocido por sus siglas en inglés: <i>Ultra-Performance Liquid Chromatography</i>)
UV	Rayos Ultravioleta
xgboost	Extreme Gradient Boosting

Capítulo 1. Antecedentes.

1.1. Presentación.

La finalidad de este capítulo es proporcionar al lector una información resumida con respecto a la semblanza del autor y a las circunstancias que dieron pie al inicio de esta Tesis Doctoral. Espero que esta introducción aclare algunos de los interrogantes que se puedan plantear al comenzar la lectura de este documento y que, a su vez, sea un complemento de ayuda a la hora de analizar el contenido de los diversos capítulos que integran la presente Tesis Doctoral.

1.1.1. Formación académica.

En el año 2008, obtuve el título de Ingeniero Industrial en la Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC).

1.1.2. Actividad profesional.

Profesor asociado a tiempo parcial en el curso académico 2013-2014 en la ULPGC y desde el curso académico 2017-2018 en la Universidad Complutense de Madrid (UCM), donde continuo actualmente.

1.2. Programa de Doctorado.

En el año 2017, inicié el Programa de Doctorado denominado “Calidad Ambiental y Recursos Naturales” (DOCARNA) de la ULPGC. Éste fue elegido porque incluye entre su marco de trabajo las Ciencias Tecnológicas y Medioambientales, así como las Ciencias y Tecnologías Químicas.

1.3. Generación de la idea para la redacción de la presente Tesis Doctoral.

1.3.1. Interés en el agua desalada.

En el Archipiélago Canario, una de las soluciones propuestas de forma casi genérica en todas las islas para paliar la escasez de recursos hídricos naturales provocada por las sequías históricas, las bajas precipitaciones, el crecimiento demográfico y el desarrollo económico (principalmente del sector turístico), ha sido aumentar los recursos hídricos de forma no natural, es decir, transformar las aguas salobres y aguas de mar en aguas aptas para el consumo humano.

La desalinización del agua en las islas ha experimentado cambios notables desde su adopción inicial mediante tecnologías de vapor. Posteriormente, estas tecnologías han sido sustituidas casi en su totalidad por tecnologías de membrana de Ósmosis Inversa (OI).

Dado que la fuente de suministro de agua de estas instalaciones en las islas es principalmente el agua de mar, las plantas suelen estar situadas en la costa, en zonas fragmentadas de alta densidad de población. Dichas ubicaciones presentan ventajas como la proximidad a los puntos de consumo, la reducción de los costes de distribución y la posibilidad de la incorporación progresiva de las últimas tecnologías disponibles, pero también algunos inconvenientes como el aumento de los costes de producción que supone la descentralización de las plantas y los problemas para el medioambiente marino debidos a la alta concentración de sales en la salmuera y a la posible presencia de diversos productos químicos utilizados en el proceso de desalación.

La desalinización del agua, a pesar de su elevado coste económico y medioambiental debido a la energía utilizada en el Archipiélago, principalmente fósil, se ha convertido en un pilar fundamental en la planificación hidrológica, ya que es posible obtener aguas de diferentes calidades y usos en función de la tecnología y el proceso utilizado.

1.3.2. Interés en los contaminantes emergentes en las aguas desaladas.

La investigación de los Contaminantes Emergentes (CEs) se ha intensificado y cobrado especial interés en los últimos años debido a múltiples factores. Entre los mismos se pueden destacar:

En primer lugar, sus potenciales impactos en la salud humana y el medioambiente acuático. Las principales causas son sus efectos tóxicos en el ciclo de vida de diversas especies, su alto grado de acumulación en la cadena alimentaria de seres humanos y animales y su importante resistencia a la degradación en el medioambiente acuático.

En segundo lugar, por la falta de conocimiento científico. Desde hace unos años se están realizando múltiples estudios por todo el mundo para analizar el comportamiento, la toxicidad y las repercusiones a largo plazo de los CEs, así como para mejorar e innovar las técnicas analíticas para lograr su detección a concentraciones muy bajas (del orden de $\mu\text{g/l}$ o incluso de ng/l).

En tercer lugar, por las limitaciones de los sistemas de tratamiento de aguas para su eliminación. Los tratamientos de aguas residuales y los sistemas de desalación convencionales no fueron concebidos inicialmente para la eliminación de CEs, por lo que se requieren nuevas tecnologías e innovaciones, adaptaciones y verificaciones de la efectividad de las tecnologías tradicionales.

1.4. Evolución de la presente Tesis Doctoral.

El planteamiento inicial de la presente Tesis Doctoral surgió con el propósito de analizar el comportamiento de los CEs en las aguas desaladas mediante membranas de OI. Para ello, se disponía de los medios experimentales adecuados, incluyendo una planta piloto de OI ubicada en los laboratorios de la ULPGC.

El desarrollo de la Tesis Doctoral llevó a la necesidad de evaluar no solo el rendimiento del proceso de OI, sino también las técnicas y procedimientos analíticos aplicables a la detección y cuantificación de CEs tanto en el agua desalada como en el agua de mar.

A lo largo del período de ejecución de la Tesis Doctoral, además se identificaron diversas dificultades relacionadas con la aplicación de ensayos experimentales y la optimización de las técnicas analíticas que motivaron una revisión y reformulación de los objetivos inicialmente establecidos.

Como consecuencia de esta reformulación que se indica en el Capítulo 8, el objetivo final de la Tesis Doctoral evolucionó hacia un nuevo planteamiento basado en la integración de la ciencia de datos en los resultados analíticos obtenidos para la predicción de factores de ajuste que permitan determinar el rendimiento de la técnica analítica en términos de porcentajes de recuperación de los CEs.

Capítulo 2. Situación de los contaminantes emergentes. Antibióticos.

Los Contaminantes Emergentes (CEs) se definen como sustancias que pueden suponer un riesgo para el medioambiente ecológico y la salud humana, incluso en bajas concentraciones (Noguera-Oviedo & Aga, 2016).

Se pueden clasificar en los siguientes subgrupos: micro plásticos, nanomateriales artificiales, productos farmacéuticos y de cuidado personal, subproductos de desinfección, detergentes, pesticidas y otros compuestos orgánicos generados principalmente por actividades humanas (Feng et al., 2021; Noguera-Oviedo & Aga, 2016; J. Qian et al., 2021; Zhang et al., 2020).

Es importante destacar un aspecto que los hace especialmente peligrosos, y es que pueden circular hacia entornos naturales y artificiales a través de múltiples fuentes y rutas (Q. Chen et al., 2016; Feng et al., 2021; Muziasari et al., 2016; Noguera-Oviedo & Aga, 2016; Pazda et al., 2019; J. Qian et al., 2021; Wu et al., 2020; Y. Yang et al., 2018).

En los últimos 30 años, las CEs presentes en las aguas residuales han atraído especial atención debido a sus posibles impactos negativos en la salud humana y los ecosistemas marinos (Lin et al., 2020; Ma et al., 2018).

En cuanto a las aguas residuales domésticas, las CEs incluyen productos farmacéuticos, productos de cuidado personal, tensioactivos, metales, plastificantes y otros componentes químicos. Se encuentran en bajas concentraciones y se degradan de manera diferente dependiendo de sus características. Es importante destacar que no necesitan ser persistentes en el entorno, ya que su entrada es continua. Por consiguiente, su detección en Estaciones Depuradoras de Aguas Residuales (EDAR) es un reto necesario (de Oliveira et al., 2020; Hube & Wu, 2021; Luo et al., 2014).

Entre los productos farmacéuticos, los antibióticos son especialmente relevantes debido a su impacto en la salud humana. Estos microcontaminantes se encuentran entre los principales CEs encontrados en las aguas residuales analizadas por la comunidad científica. Son potencialmente tóxicos para la fauna acuática y pueden promover la resistencia a los antibióticos en los microorganismos y, por lo tanto, afectar a la salud humana, causando problemas endocrinos y cancerígenos (de Oliveira et al., 2020; Ejhed et al., 2018; Luo et al., 2014; Saleh et al., 2020).

2.1. Antibióticos.

Aunque se sabe que el uso de antibióticos ha existido desde el antiguo Egipto y en la Edad Media, y que hubo numerosas aportaciones de diferentes autores desde el siglo XIX, Alexander Fleming puede ser señalado como una figura importante en la invención de estos. Este científico británico en 1928 descubrió accidentalmente, en una de sus colonias olvidadas de *Staphylococcus aureus*, que un hongo, *Penicillium notatum*, inhibía su

crecimiento. La molécula en cuestión fue purificada y llamada penicilina (Durand et al., 2019).

En la medicina moderna, la palabra *antibiótico* se refería inicialmente a cualquier agente con actividad biológica contra organismos vivos, mientras que ahora alude a sustancias con actividad antibacteriana, antifúngica o antiparasitaria. Una de las posibles definiciones modernas califica a los antibióticos como agentes quimioterapéuticos que inhiben o eliminan el crecimiento de microorganismos, como bacterias, hongos o protozoos (Kümmerer, 2009).

Hay varios tipos y se pueden clasificar según su estructura química, mecanismo de acción, espectro de acción y vía de administración.

De estas clasificaciones, la más popular es por su mecanismo de acción y en base a él, los grupos más comunes son: β -lactámicos, sulfonamidas, monobactámicos, carbapenémicos, aminoglucósidos, glicopéptidos, lincomicinas, macrólidos, polipéptidos, polienos, rifamicinas, tetraciclinas, cloranfenicol, quinolonas y fluoroquinolonas (Gothwal & Shashidhar, 2015).

Otra forma es dividirlos en los siguientes grupos: Betalactámicos que incluyen Cefalosporinas, Penicilina, Monobactámicos y Carbapenémicos; Macrólidos; Lincosaminas; Tetraciclinas; Aminoglucósidos; Anfénicoles; Péptidos que incluyen polipéptidos, glucopéptidos, lipopéptidos y polimixinas; Oxazolidinonas; Nitroderivados; Fusidanos; Fosfonatos; Pleuromulinas; Quinolonas; Sulfonamidas; Diaminopiridinas (del Arco, 1987).

2.1.1. Problemática ambiental.

La penetración de genes de resistencia a los antibióticos en el medioambiente genera una gran inquietud desde la perspectiva ecológica. Múltiples publicaciones científicas han constatado que los residuos de antibióticos pueden afectar a las poblaciones microbianas, con los efectos negativos que esto supone (bacteriostáticos y bactericidas). Por consiguiente, resulta esencial incrementar su detección, seguimiento y definición con el objeto de examinar sus potenciales secuelas tóxicas, teratogénicas y mutagénicas (Bilal et al., 2020).

La continua contaminación del medioambiente por los antibióticos ha alterado la dinámica de los sistemas naturales (di Cesare et al., 2016; Martins et al., 2014), promoviendo la proliferación y propagación de poblaciones resistentes y, por lo tanto, creando un conjunto de genes de resistencia que los patógenos adquieren (L. G. Li et al., 2017; Xu et al., 2017; Zhang et al., 2018).

Los patógenos y sus genes de resistencia asociados a los antibióticos pueden transferirse de las aguas residuales domésticas, hospitalarias e industriales al medioambiente, favoreciendo la propagación de enfermedades a la comunidad microbiana acuática natural (Hube & Wu, 2021; Kataki et al., 2021; Newton & McClary, 2019).

2.1.2. Vías de entrada al medioambiente.

Las principales vías de entrada de los residuos farmacéuticos (incluidos los antibióticos) en el medioambiente acuático son las excreciones después de su uso, la mala eliminación de los medicamentos no utilizados y los residuos generados después de su producción (Afonso-Olivares et al., 2012).

Hay múltiples formas de explicar las vías de entrada de los antibióticos al medioambiente que tienen un impacto en la salud humana.

En la medicina humana, las personas ingieren antibióticos que luego excretan. Las excreciones llegan a la EDAR, y tras su tratamiento, generan biosólidos y vertidos de efluentes que provocan la contaminación del suelo y del medioambiente acuático. De forma análoga, en la medicina veterinaria, los antibióticos se administran al ganado que luego excretan. Estas excreciones generan tanques de almacenamiento de estiércol y lagunas que provocan la contaminación del suelo y del medioambiente acuático. Dentro de este apartado, un caso especialmente representativo que provoca directamente la contaminación del medioambiente acuático es el uso de antibióticos en la acuicultura (Carvalho & Santos, 2016).

Los efluentes de las plantas de fabricación de antibióticos son otra fuente puntual importante y una ruta de propagación de bacterias resistentes a los antibióticos en el medioambiente acuático (Larsson et al., 2007; D. Li et al., 2008; Marathe et al., 2013; Rutgersson et al., 2014). En los últimos años, se han notificado altas concentraciones (en el rango de mg/l) de antibióticos, incluidas las fluoroquinolonas, en efluentes de industrias farmacéuticas de China, Corea e India, con concentraciones máximas de CIP de hasta 31 mg/l encontradas en este último país (Larsson, 2014; Larsson et al., 2007).

También existen vías no convencionales de contaminación del medioambiente, por ejemplo, debido a la mala eliminación de medicamentos caducados. El reciclaje de medicamentos puede ser una posibilidad en contra de esta vía de entrada. Para ello, es necesario estudiar diferentes metodologías para reciclar medicamentos activos a partir de productos farmacéuticos caducados. Los estudios admiten que un medicamento caducado puede contener el 90% o incluso más de los ingredientes farmacéuticos activos. Por lo tanto, se podrían adoptar métodos cromatográficos y técnicas analíticas adecuadas para el aislamiento y eventual cuantificación de los ingredientes activos con el fin de reciclarlos con éxito en productos útiles (Chand Basha et al., 2015).

2.1.3. Afección a la salud humana a través de la cadena alimentaria.

La contaminación del suelo y del medioambiente acuático conduce a rutas directas e indirectas que llegan al ser humano. Directamente, porque las aguas contaminadas acceden a las plantas de tratamiento o depósitos de almacenamiento de agua de donde proviene el agua potable. Indirectamente, porque las aguas contaminadas se vierten en el mar, contaminando los peces que luego comemos. Además, se utilizan como agua potable para los animales de ganado, que a su vez ingieren los humanos o se emplean para el

riego, lo que conduce a la contaminación de los cultivos que luego consumen los humanos y los animales de ganado (Carvalho & Santos, 2016).

En la **Figura 1**, el diagrama explica a través de la cadena alimentaria humana la conexión entre el uso de antibióticos y la salud humana. Comienza con la ingesta normal de antibióticos, seguida de la contaminación de los alimentos y el agua potable y, finalmente, conduce a infecciones por bacterias resistentes a los antibióticos que son difíciles de tratar (World Health Organization, 2017).

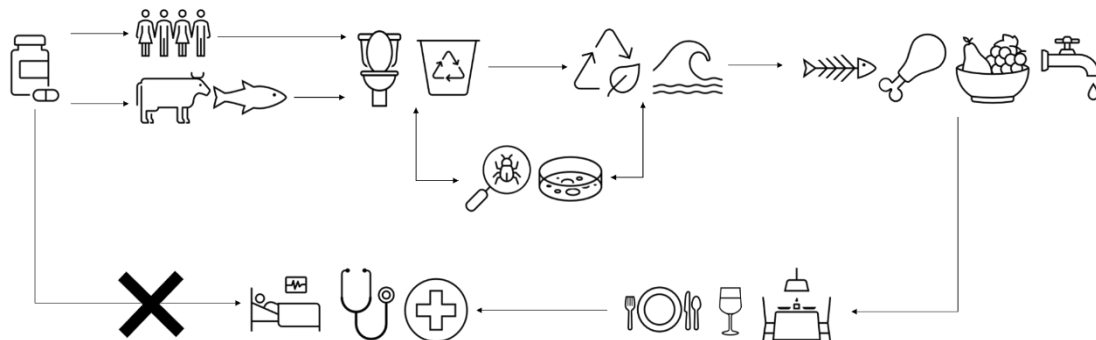


Figura 1. Conexión entre el uso de antibióticos y la salud humana a través de la cadena alimentaria. Fuente: Adaptado de OMS, 2017 (World Health Organization, 2017).

2.1.4. Limitaciones de los tratamientos de agua.

La descarga de efluentes contaminados sin tratamiento o con un tratamiento insuficiente favorece el enriquecimiento de los genes de resistencia a los antibióticos, proporcionando más oportunidades para que los patógenos los capturen y, por lo tanto, aumentando el riesgo de exposición humana a patógenos resistentes a través del agua potable, la cadena alimentaria y las actividades de recreación acuática (Milaković et al., 2019).

El problema es que las EDAR no están preparadas para eliminar este tipo de residuos. En este sentido, existen publicaciones científicas cuyos resultados experimentales señalan las limitaciones de los métodos de tratamiento primario a la hora de descomponer los productos farmacéuticos (Tong et al., 2015).

Un artículo científico realizado en los Países Bajos mostró que las concentraciones de enterobacterias productoras de carbapenemasas en las aguas residuales estaban relacionadas con el tamaño de la EDAR, pero no con la presencia de hospitales en las áreas de servicio de esta, lo que sugiere una circulación entre la población en general (Blaak et al., 2021).

Múltiples investigaciones genéticas y genómicas en las EDAR han demostrado que se trata de importantes depósitos de genes y organismos resistentes (Schlüter et al., 2008; Szczepanowski et al., 2009). Con frecuencia, estos genes se transportan como islas genómicas en plásmidos transmisibles y representan fuentes de resistencia (Davies, 1996).

2.1.5. Nivel de consumo.

En cuanto al nivel consumo de antibióticos, es importante subrayar que, en Europa, según datos de la Federación Europea de Sanidad Animal en 1997 se consumían aproximadamente 10000 t/año de antibióticos, de los cuales la mitad se utilizaban en medicina humana y la otra mitad en sanidad animal (Kümmerer, 2001).

En España, el consumo de antibióticos ha disminuido ligeramente, pero sigue siendo elevado. En 1985 el consumo total de antibióticos fue de 21,9 dosis definidas por 1000 habitantes y día (DHD), mientras que en el año 2000 fue de 20,4 DHD (Bengoa et al., 2002).

Las estadísticas sobre el uso de antiinfecciosos de uso sistémico en el sector de atención primaria en Europa en 2015 muestran que el consumo medido en DHD en el centro-sur de Europa oscila entre 19,3 y 32,1. Se puede clasificar en tres bloques: En el primer rango (19,3 - 23,6) se encuentran países como Italia; en el segundo rango (23,6 - 27,9) encontramos países como España o Francia; en el tercer rango (27,9 - 32,1) encontramos países como Grecia o Rumanía. En el extremo inferior, en el norte de Europa, en países como Inglaterra, Suecia, Noruega, Dinamarca o Alemania, el consumo se fija en el rango (10,8 - 19,3) (European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2015).

2.1.6. Mortalidad.

Una importante investigación financiada por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades estimó que en la Unión Europea y en el Espacio Económico Europeo mueren cada año unas 33000 personas como consecuencia directa de una infección debida a bacterias resistentes a los antibióticos y que la carga de estas infecciones es comparable a la gripe, tuberculosis y VIH/SIDA combinadas (Cassini et al., 2019).

La situación se ha agravado aún más por la pandemia de COVID-19. Las interrupciones en las cadenas de producción y distribución están obstaculizando la disponibilidad y el uso de antibióticos, además de interrumpir varias de las actividades que se han implementado hasta ahora para combatir la resistencia a los antimicrobianos. Muchos expertos afirman que no hay duda de que la pandemia de COVID-19 ha sido un peligro claro y presente en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos (Rodríguez-Álvarez et al., 2021).

2.1.7. Marco regulatorio.

En el año 2006 se propusieron los genes de resistencia a antibióticos como CE's (Pruden et al., 2006). Algunos antibióticos del tipo fluoroquinolonas están incluidos en la Lista de Vigilancia de 2020 publicada en el Diario Oficial de la Unión Europea en la Decisión de Ejecución (UE) 2020/1161 de la Comisión, de 4 de agosto de 2020.

La citada lista de vigilancia de sustancias para el seguimiento a escala de la Unión Europea en el ámbito de la política de aguas se estableció de conformidad con la Directiva 2008/105/CE del Parlamento Europeo y del Consejo (*EUR-Lex - 32020D1161 - EN - EUR-Lex*, 2022).

El Ciprofloxacino (CIP) es uno de los CEs incluidos en esta lista, mientras que otra fluoroquinolona (ofloxacino) aparece en posteriores Listas de Vigilancia de la UE (en 2022), lo que refleja la importancia de estudiar este tipo de antibióticos (*EUR-Lex - 32022D1307 - EN - EUR-Lex*, 2022).

Capítulo 3. Objetivos previos.

El estado del arte de los CEs y su afección al medioambiente acuático y la salud humana recogido en el Capítulo 2, conduce a la necesidad de profundizar la investigación en la lucha contra los mismos.

En esta Tesis Doctoral, el primer objetivo es establecer la frontera de conocimiento relativa al grado de presencia de los antibióticos en el medioambiente acuático, los procesos existentes para su eliminación de este, así como los métodos para su detección y cuantificación en los laboratorios.

Para ello, se llevará a cabo una exhaustiva revisión bibliográfica con el objetivo de cumplir las siguientes metas específicas:

1. Determinar los **niveles de concentración** de antibióticos detectados en el medioambiente acuático a escala internacional, con el fin de caracterizar el grado de afección (distribución y magnitud).
2. Examinar el rendimiento actual de los **procesos de eliminación** de los antibióticos en diferentes tipos de agua. Se incluyen tanto los métodos simples, como los combinados, prestando especial atención al caso de la OI en agua desalada.
3. Evaluar las **técnicas de análisis** actualmente disponibles para la determinación de antibióticos en diferentes tipos de muestras de agua, tanto en entornos naturales como en procesos de tratamiento, con la finalidad de identificar las más efectivas y fiables.

Esta revisión incluirá la selección, el análisis y la síntesis de la literatura científica más representativa publicada en este campo y tiene por objeto identificar las lagunas de conocimiento existentes, definir las áreas donde se precisa una mayor investigación y establecer el punto de partida de los ensayos experimentales a realizar en esta Tesis Doctoral.

Capítulo 4. Revisión bibliográfica.

4.1. Niveles de concentración.

4.1.1. Criterios de selección de los contaminantes emergentes. Antibióticos.

Como Contaminantes Emergentes (CEs) se seleccionaron una serie de antibióticos de diferentes familias. El criterio de selección de estos productos farmacéuticos se basa en sus significativas afecciones a la salud humana y al medioambiente acuático descritos en el Capítulo 2.

Tipos de antibióticos.

La selección del tipo de antibiótico se basa en la búsqueda de aquellos de amplio espectro, bajo la hipótesis de que esto debería conducir a un amplio uso y, por ende, a una importante probabilidad de ser descargados al medioambiente acuático. A continuación, se detallan los antibióticos seleccionados, señalando sus principales usos terapéuticos.

La **Tabla 1**, detalla sus nombres, clases, abreviaturas y el porcentaje de excreción sin cambios en la orina humana.

a) Quinolonas-Fluoroquinolonas.

Ciprofloxacino (CIP), Levofloxacino (LEV), Norfloxacino (NOR) y Ofloxacino (OFL). Se seleccionaron por su amplio uso y eficacia en el tratamiento de un amplio espectro de infecciones bacterianas urinarias, respiratorias, genitales, gastrointestinales, de la piel, óseas y articulares.

b) Nitroimidazoles.

Metronidazol (MET) y Trimetoprima (TMP). Se seleccionaron por su amplio uso y eficacia en el tratamiento de un amplio espectro de infecciones del tracto urinario, oídos, pulmones, intestinos e hígado.

c) Macrólidos.

Eritromicina (ERY por sus siglas en ingles). Se selecciona por su amplio uso y eficacia en el tratamiento de un amplio espectro de infecciones respiratorias, urinarias, de oído, intestinales, ginecológicas, dermatológicas y de transmisión sexual.

d) Sulfonamidas.

Sulfametoxazol (SMX). Se selecciona por su amplio uso y eficacia en el tratamiento de un amplio espectro de infecciones de oído, del tracto urinario, neumonías e infecciones intestinales.

Tabla 1. Antibióticos seleccionados para la revisión bibliográfica. Fuente: Elaboración propia.

Nombre	Clase	Abreviaturas	Porcentaje de excreción sin cambios en la orina humana
Ciprofloxacino	Quinolonas - Fluoroquinolonas	CIP	60% ^a
Eritromicina	Macrólidos	ERY	5% ^a
Levofloxacino	Quinolonas - Fluoroquinolonas	LEV	85% ^b
Metronidazol	Nitroimidazoles	MET	60-80% ^c
Norfloxacino	Quinolonas - Fluoroquinolonas	NOR	30% ^a
Ofloxacino	Quinolonas - Fluoroquinolonas	OFL	80% ^a
Sulfametoxazol	Sulfonamidas	SMX	12% ^a
Trimetoprima	Nitroimidazoles	TMP	60% ^a

^a (Joint & Additives, 2005; Leung et al., 2012; Reynolds, 1989; Varoquaux et al., 1985);

^b Ficha técnica de la medicación: LEVOFLOXACINO STADA 500 mg;

^c Ficha técnica de la medicación: METRONIDAZOL I.V. BRAUN 5 mg/ml – CIMA.

4.1.2. Criterios de búsqueda.

Con la finalidad de realizar una revisión bibliográfica exhaustiva, completa y rigurosa referida a los niveles de concentración de los antibióticos detectados en el medioambiente acuático a nivel internacional, se establecieron una serie de criterios.

a) Fuentes.

- Se utilizaron bases de datos contrastadas, de reconocido prestigio y de amplio alcance con el objeto de garantizar la cobertura de los artículos científicos y publicaciones más representativas. Entre las mismas cabe reseñar: *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, *ScienceDirect* y *Google Académico*.
- Se incluyeron principalmente artículos de revistas científicas especializadas en las siguientes áreas: “*Ciencias Ambientales*”, “*Ingeniería Química*”, “*Toxicología*”, “*Química Analítica*” y “*Ciencias Multidisciplinares*”.

b) Keywords.

- Se emplearon palabras clave relacionadas con la temática de forma individual y en combinación, y tanto en español como en inglés según fuese el idioma de la fuente.
- Palabras clave utilizadas en la búsqueda: “*Contaminantes emergentes*”, “*Antibióticos*”, “*Ciprofloxacino*”, “*Eritromicina*”, “*Levofloxacino*”, “*Metronidazol*”, “*Norfloxacino*”, “*Ofloxacino*”, “*Sulfametoxazol*”, “*Trimetoprima*”, “*Agua*”, “*Aguas residuales*”, “*Agua de mar*”, “*Medio acuático*”, “*Detección*” y “*Ocurrencia*”.
- Se analizaron aquellos artículos que detectaran al menos uno de los antibióticos seleccionados.

c) Reglas de inclusión y exclusión.

- Se analizaron publicaciones de los últimos 20 años para asegurar la vigencia de la información, aunque también se tuvieron en cuenta las referencias históricas importantes.
- Se dio preferencia a las revistas científicas con alto índice de impacto y revisión por pares.
- Solo se analizaron artículos escritos en dos idiomas (inglés y español) por motivos de entendimiento y acceso a la información.

d) Planificación de búsqueda.

- Se emplearon funciones de búsqueda avanzada con el objeto de poder filtrar entre todo el volumen de publicaciones. Entre los filtros utilizados hay que destacar: fecha de publicación, área temática y palabras clave.
- Se examinaron minuciosamente las referencias bibliográficas de cada artículo seleccionado con el objeto de identificar publicaciones complementarias significativas.

4.1.3. Resultados.

Los niveles de concentración de los antibióticos preseleccionados que han sido identificados en el medioambiente acuático internacional se muestran en la **Tabla 2**. En esta, se resaltan los datos más representativos de cada publicación, incluyendo la ubicación geográfica, el tipo de fuente de agua analizada, las concentraciones máximas detectadas expresadas en ng/l, la referencia bibliográfica correspondiente, el total de datos publicados y los valores máximos, mínimos y medios registrados para cada antibiótico.

Tabla 2. Concentraciones de antibióticos detectadas en aguas en estudios internacionales. Fuente: Adaptado de varias.

Localización	Fuente de agua	Máxima concentración detectada (ng/l)								Referencia
		CIP	ERY	LEV	MET	NOR	OFL	SMX	TMP	
Brisbane; Australia	Aguas residuales	6900	-	-	-	210	-	570	930	(Watkinson et al., 2007)
Bosnia y Herzegovina, Croacia y Serbia	Aguas residuales	2610	420	-	-	2940	-	11600	2550	(Terzić et al., 2008)
Noroeste de Ohio; USA	Aguas residuales	377	-	-	-	-	-	472	-	(Spongberg & Witter, 2008)
Merthyr Tydfil, Pontypridd y Cardiff. Reino Unido	Río Taff	-	121	-	11	-	-	8	120	(Kasprzyk-Hordern et al., 2009)
	EDAR Cilfynydd	-	6755	-	1583	-	-	150	6796	
	Río Ely	-	72	-	24	-	-	4	183	
	EDAR Coslech	-	10025	-	962	-	-	274	4673	
Madrid; España	Aguas residuales	13625	2310	-	165	-	5286	530	197	(Rosal et al., 2010)
América del Norte	Aguas residuales	1100	-	-	-	-	-	2800	7900	(Pal et al., 2010)
Europa	Aguas residuales	3353	-	-	-	-	-	794	1264	
Asia y Australia	Aguas residuales	720	-	-	-	-	-	1400	321	
América del Norte	Ríos - canales	-	-	-	-	-	-	211	212	
Europa	Ríos - canales	-	-	-	-	-	-	4	78.2	(Kleywegt et al., 2011)
Asia and Australia	Ríos - canales	1300	-	-	-	-	-	2000	150	
Ontario, Canadá	Fuente	-	145	-	-	-	-	284	25	
	Agua potable	-	155	-	-	-	-	2	15	
Rhône-Alpes; France	Aguas superficiales	-	-	-	0.3	-	3.2	1.9	0.9	(Vulliet & Cren-Olivé, 2011)
	Aguas subterráneas	-	-	-	0	-	0	3.0	1.4	
	Agua potable	-	-	-	0.4	-	3.2	11	1.4	
Noreste; España	Agua potable	-	33	-	-	-	-	149	22.8	(Boleda et al., 2011)
USA	Ríos	-	-	-	-	-	-	38.1	9.1	(C. Wang et al., 2011)
Ulsan, Corea	Aguas residuales	-	-	-	-	-	-	216	277	(Behera et al., 2011)
Madrid, España	Ríos	224	3847	-	1834	<10	552	952	690	(Valcárcel et al., 2011)
Valencia; España	Aguas residuales	3850	120	-	-	1070	960	640	160	(Gracia-Lor et al., 2012)
Stonecutters; Hong Kong	Aguas residuales	-	684	-	-	861	1263	155	119	(Leung et al., 2012)
Tai Po; Hong Kong	Aguas residuales	-	557	-	-	67	336	143	119	
Sha Tin; Hong Kong	Aguas residuales	-	982	-	-	286	742	40	136	
20 estados; USA	Aguas residuales	320	-	-	-	-	660	2900	370	(Kostich et al., 2014)

Tabla 2. Concentraciones de antibióticos detectadas en aguas en estudios internacionales. Fuente: Adaptado de varias.

Localización	Fuente de agua	Máxima concentración detectada (ng/l)								Referencia
		CIP	ERY	LEV	MET	NOR	OFL	SMX	TMP	
Taiwán	Aguas superficiales	-	-	-	-	-	-	60	2.1	(Luo et al., 2014)
Gran Canaria; España	Aguas residuales	20321	-	14154	-	2366	-	-	-	(Afonso-Olivares et al., 2015; Guedes-Alonso et al., 2013)
Gran Canaria; España	Aguas residuales	-	300	-	630	-	140	130	100	(Fernández Rodríguez et al., 2015)
Manipal; India	Aguas residuales	-	-	-	-	-	-	2260	2080	(Subedi et al., 2015)
Portugal	Agua potable	-	5	-	-	-	-	1.3	-	(de Jesus Gaffney et al., 2015)
Japón	PPAP	-	-	-	-	-	-	19	-	(Simazaki et al., 2015)
Volos; Grecia	Aguas residuales	591	-	-	35	-	-	80	96	(Papageorgiou et al., 2016)
Malaysia	Ríos	299.88	-	-	-	-	-	114.24	-	(Praveena et al., 2018)
Canadá	Aguas residuales	-	-	-	-	-	-	2750	-	(Brown & Wong, 2018)
Emiratos Árabes Unidos	Aguas residuales	1028	951	-	-	-	1012	228	-	(Semerjian et al., 2018)
México	Aguas superficiales	-	-	-	-	-	-	1220	395	(Rivera-Jaimes et al., 2018)
	Aguas residuales	-	-	-	-	-	-	2010	790	
México	Aguas residuales	2570	1140	-	-	193	1120	6570	1610	(Lesser et al., 2018)
México	Agua tratada	65.8	-	-	-	-	293	1215	395	(Estrada-Arriaga et al., 2016; Rivera-Jaimes et al., 2018)
Brasil	Aguas residuales	33.7	-	-	-	37.7	-	376	651	(Brandt et al., 2013; Locatelli et al., 2011)
Brasil	Ríos	-	-	-	-	51	-	106	484	(Jank et al., 2014)
Brasil	Efluentes hospitalarios	119	-	-	-	-	-	27800	6650	(Brenner et al., 2011)
Costa Rica	Aguas superficiales	740	-	-	-	1744	335	56	122	(Melendez et al., 2020)
Ecuador	Ríos	-	-	-	-	-	-	-	610000	(Voloshenko-Rossin et al., 2015)
Kenia	Aguas superficiales	1300	-	-	-	2200	-	49700	-	

Tabla 2. Concentraciones de antibióticos detectadas en aguas en estudios internacionales. Fuente: Adaptado de varias.

Localización	Fuente de agua	Máxima concentración detectada (ng/l)								Referencia
		CIP	ERY	LEV	MET	NOR	OFL	SMX	TMP	
	Aguas residuales	3000	-	-	-	2900	-	49300	5600	(Kairigo et al., 2020)
Pakistán	Aguas residuales	32.57	-	6.64	-	-	2.56	16.09	-	(Zafar et al., 2020)
Shanghái, China	Ríos	34.2	6.9	-	-	2.6	28.5	764.9	-	(K. Chen & Zhou, 2014)
	Datos totales	24	19	2	11	15	17	49	41	
	Mayor	20321	10025	14154	1834	2900	5286	49700	610000	
	Menor	3	5	7	0	3	0	1	1	
	Media	2563	1507	7080	477	989	749	3452	17387	

Guion (-): significa que el antibiótico no fue analizado en ese estudio o que el resultado es menor que el límite de detección.

4.1.4. Frontera del conocimiento.

En este apartado se discuten los resultados obtenidos en la revisión bibliográfica de los niveles de concentración de antibióticos detectadas en el medioambiente acuático en estudios internacionales. A continuación, se señalan los aspectos y hallazgos más relevantes.

Primero, los antibióticos CIP, LEV, SMX y TMP presentan las concentraciones más altas (todos > 20000 ng/l), mientras que MET es el que menos concentración tiene (1800 ng/l), como se puede observar en la **Figura 2**.

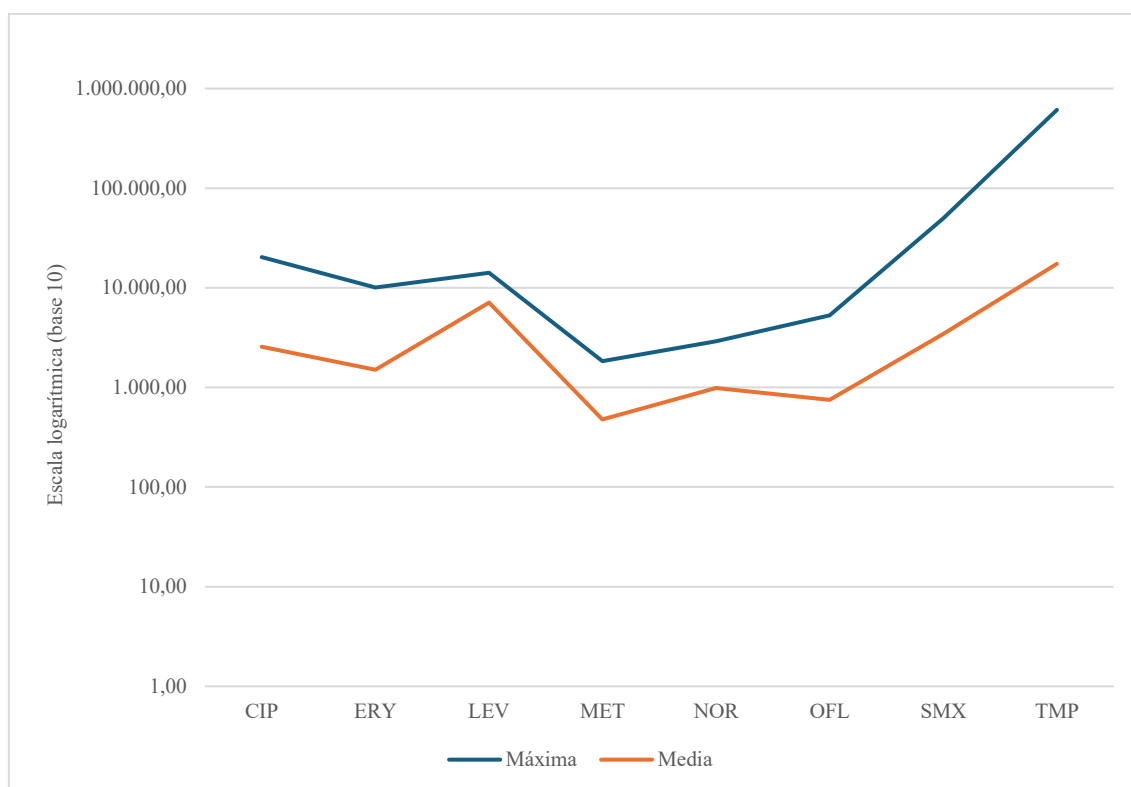


Figura 2. Concentraciones máximas y medias de antibióticos detectadas (ng/l) en la revisión bibliográfica. Fuente: Elaboración propia.

Segundo, en cuanto al porcentaje de veces que se analizó cada antibiótico, se puede observar en la **Figura 3** que los antibióticos SMX y TMP se detectan en más del 90% y 80% de los estudios consultados respectivamente. Le siguen CIP, ERY, NOR y OFL, con porcentajes entre el 20% y el 50%. Por último, el menos detectado es el LEV, que no llega al 5%. Por lo tanto, profundizar en el estudio de los antibióticos CIP, ERY, NOR, OFL y LEV parece de especial interés para la comunidad científica.

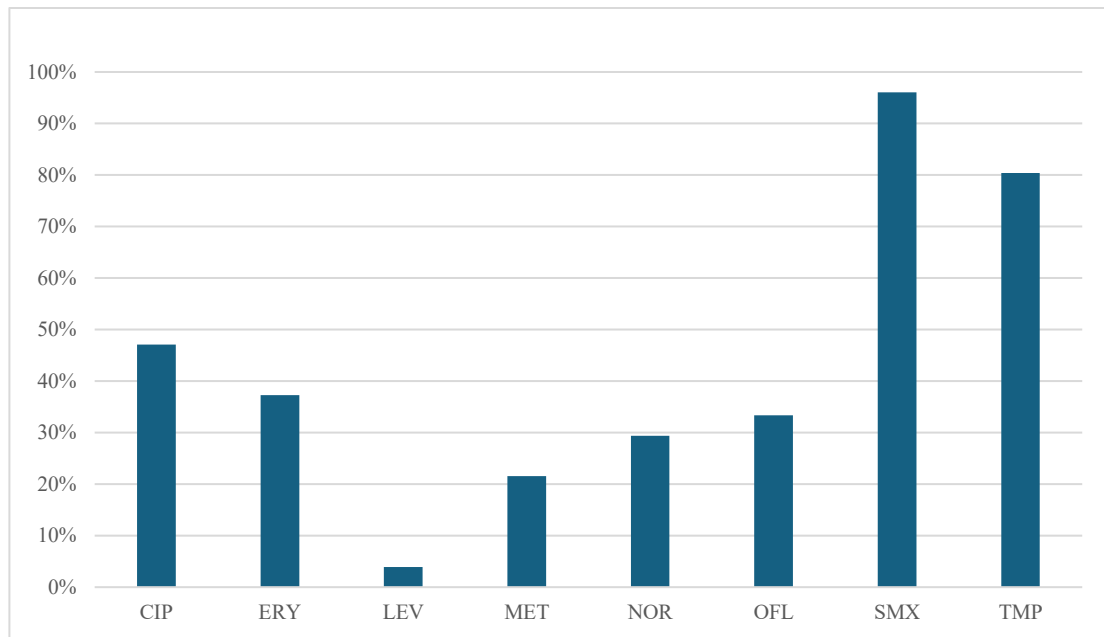


Figura 3. Porcentaje de veces que se estudió cada antibiótico del total de estudios consultados en la revisión bibliográfica. Fuente: Elaboración propia.

Tercero, el 53% de los artículos consultados utilizan aguas residuales como fuente, mientras que tan solo el 18% de los trabajos utilizan agua de río. Por lo tanto, aumentar los análisis en otras fuentes de agua además de las residuales parece de sumo interés para la comunidad científica.

4.2. Procesos de Eliminación.

4.2.1. Procesos simples.

Los procesos de tratamiento individuales para la eliminación de CEs, en general, y de antibióticos, en particular, para diferentes tipos de agua, se pueden agrupar en seis grandes bloques principales. Cada uno a su vez se subdivide en diferentes técnicas de eliminación específicas. En la **Figura 4** se detalla esta clasificación con el objeto de tener una visión global de las mismas que permita facilitar su evaluación y comparación.

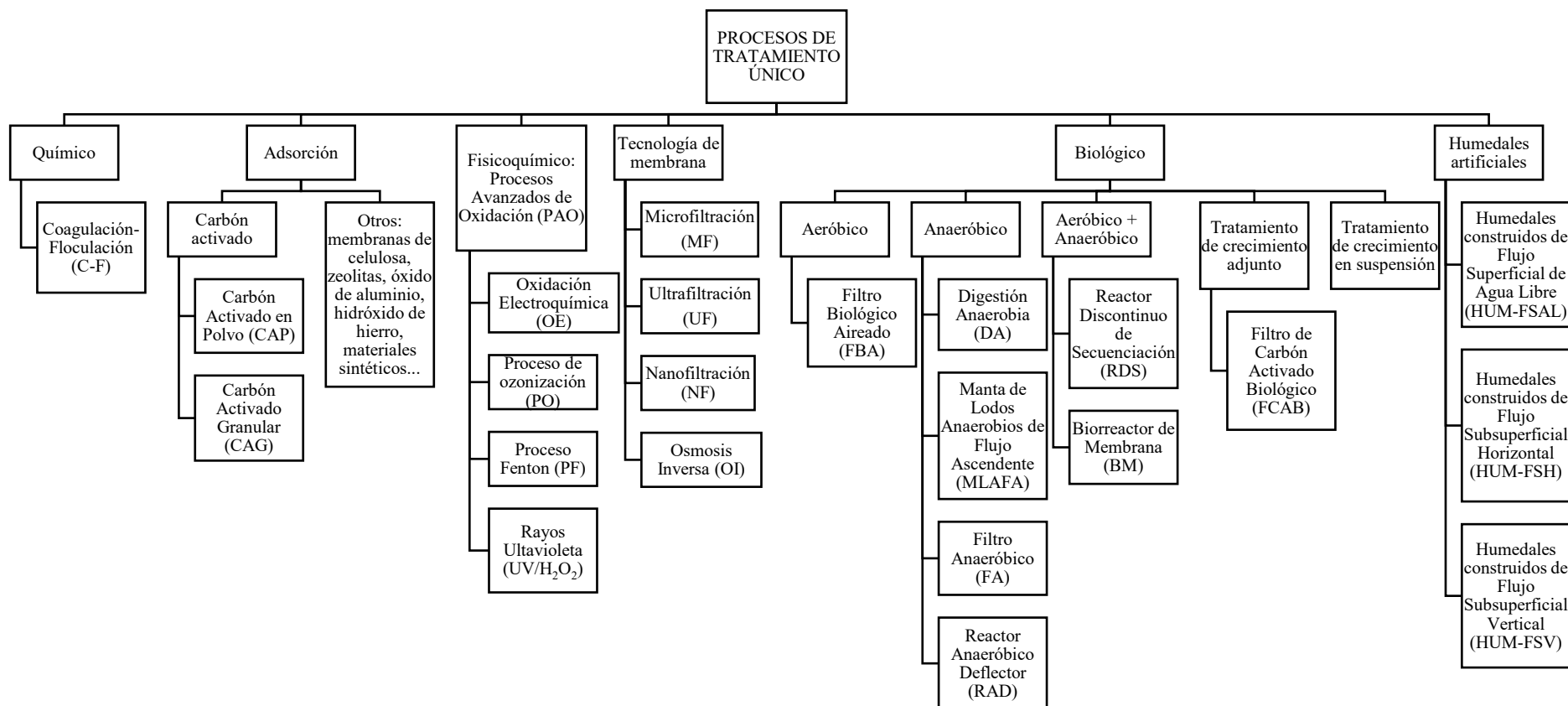


Figura 4. Procesos de tratamiento individuales utilizados para la eliminación de antibióticos en diferentes tipos de aguas. Fuente: Elaboración propia.

Químico.

En los procesos químicos, el método de Coagulación-Floculación (C-F) es el más destacado. Se pueden aplicar en diferentes etapas del tratamiento del agua: pretratamiento de efluentes industriales antes de ingresar a las alcantarillas municipales (Gautam et al., 2007); Tratamiento primario de aguas residuales urbanas (Mels et al., 2001); Tratamiento terciario de aguas residuales urbanas (S-H. Chuang, W-C. Chang, 2006); Plantas de tratamiento de agua potable.

Se han publicado interesantes artículos sobre la detección de productos farmacológicos en plantas de agua potable (Stackelberg et al., 2007), así como durante el tratamiento primario de las aguas residuales municipales (Carballa et al., 2005). En cuanto a la eliminación de antibióticos en las aguas residuales, también hay trabajos publicados (Suarez et al., 2009).

Adsorción.

En los procesos de Adsorción, el Carbón Activado es el más destacado. Se trata de un proceso de tratamiento avanzado que puede eliminar muchos de los productos farmacológicos que suelen detectarse en las aguas residuales (Westerhoff et al., 2005). Existen estudios que incluyen la eliminación de antibióticos en aguas residuales y aguas residuales hospitalarias, tanto utilizando el Carbón Activado en Polvo (CAP) (Kovalova et al., 2013) como el Carbón Activado Granular (CAG) (X. Yang et al., 2011).

Otra opción de adsorción es utilizar Membranas de Celulosa. Con este método, en un estudio con CIP, se obtuvo una eliminación del 27% (Sulbarán Rangel et al., 2019). También hay trabajos que utilizaron Zeolitas para la adsorción de CIP. Con este método se han obtenido porcentajes de eliminación entre el 90% y el 97%. Estas opciones se muestran prometedoras en futuras aplicaciones para la eliminación de este fármaco en aguas residuales de la industria farmacéutica, así como para otros fármacos con características estructurales similares (Meneau-Hernández, 2020).

Fisicoquímico.

En los fisicoquímicos los Procesos Avanzados de Oxidación (PAO), incluyen: Oxidación Electroquímica (OE), tecnología que produce oxidantes fuertes para degradar contaminantes a través de reacciones de electrodos (A. Huang et al., 2021); Proceso de Ozonización (PO), que a su vez tiene dos mecanismos para la degradación de antibióticos a base de ozono: la oxidación directa del ozono y la oxidación indirecta a través de la generación de radicales libres (Kasprzyk-Hordern et al., 2003); Proceso Fenton (PF). En este proceso, los reactivos (H_2O_2 y Fe^{2+}) reaccionan entre sí para generar radicales OH, que luego oxidan y descomponen los antibióticos (Rozas et al., 2010); Rayos Ultravioleta (UV/ H_2O_2). En este método, el H_2O_2 se descompone para producir OH con irradiación UV (Chen L, 2003).

Una buena alternativa son los PAO basados en rayos ultravioleta (UV/ H_2O_2), pero sus elevados costes derivados principalmente de la necesidad de pretratamiento aguas arriba

y enfriamiento aguas abajo de H_2O_2 son un inconveniente importante (Gerrity et al., 2011).

Por otro lado, el PO se presenta como una alternativa muy interesante porque su eficiencia es similar a la anterior, pero con menores costos debido a menores requerimientos químicos y energéticos (Rosenfeldt et al., 2006). Se han revisado estudios de eliminación de antibióticos mediante este proceso, todos ellos en aguas residuales y comúnmente en plantas piloto, pero también en depuradoras municipales (de la Cruz et al., 2012; Gerrity et al., 2011).

Tecnología de membrana.

En este proceso, los contaminantes son interceptados a medida que las aguas pasan a través de pequeños poros en la membrana. Se pueden dividir en Microfiltración (MF), Ultrafiltración (UF), Nanofiltración (NF) y Ósmosis Inversa (OI). En este sentido, cabe destacar que las tecnologías de filtración por membranas se han probado a escala real, en plantas piloto y a nivel de laboratorio para eliminar productos farmacéuticos (incluidos antibióticos) de diferentes tipos de aguas (Al-Rifai et al., 2007; Comerton et al., 2008; Drewes et al., 2005; Khan et al., 2004; Nghiem et al., 2005; Radjenović et al., 2008; Watkinson et al., 2007).

Biológicos.

Estos tratamientos pueden clasificarse en aeróbicos, anaeróbicos y métodos combinados aeróbicos y anaeróbicos. El principal método aeróbico es el sistema de Filtro Aireado Biológico (FAB). Se trata de un tipo de proceso utilizado para el tratamiento de aguas residuales que combina la oxidación y la filtración por contacto biológico. Incluye una fase sólida para favorecer el crecimiento microbiano, una fase líquida para sumergir el material sólido y una fase gaseosa para la entrada de aire (Leopoldo Mendoza-Espinosa & Tom Stephenson, 1999).

Los principales métodos anaeróbicos son los procesos de Digestión Anaeróbica (DA), Manto de Lodo Anaeróbico de Flujo Ascendente (MLAFA), Filtro Anaeróbico (FA) y Reactor Anaeróbico Deflector (RAD). En concreto destacan la DA que incluye cuatro etapas: hidrólisis, acidificación, producción de hidrógeno y producción de ácido acético y metano (Lindmark et al., 2014). El problema que tiene es que las aguas residuales tratadas y los residuos de lodos aún podrían causar daños al medioambiente circundante (Cheng et al., 2018).

Los principales métodos combinados aeróbicos y anaeróbicos son los procesos de Reactor Discontinuo de Secuenciación (RDS) y Biorreactor de Membrana (BM). El RDS se basa en uno o más tanques de reacción de aireación, y las aguas residuales ingresan al tanque en lotes. Este reactor funciona en cinco secuencias: alimentación de afluentes, fase anóxica, fase aeróbica, sedimentación de lodos y descarga de efluentes (Mace & Mata-Alvarez, 2002). Se han desarrollado estudios piloto en aguas residuales hospitalarias que demuestran la eficacia del RDS para algunos productos farmacológicos, llegando incluso

a eliminar más del 95% de ellos (B. Pauwels ; W. Verstraete, 2006; Beier et al., 2011; Kovalova et al., 2012).

Los procesos BM combinan la moderna tecnología de separación por membranas y la tecnología biológica. Sus ventajas son el largo tiempo de retención de lodos, el funcionamiento flexible, la baja producción de lodos y el alto rendimiento de nitrificación. Sus desventajas son su alto consumo de energía y costos operativos (W. Yang & Cicek, 2008). Hay que destacar que pueden retener más de 5 y 2 unidades logarítmicas de bacterias y virus, respectivamente.

Dentro de los biológicos también están el tratamiento de crecimiento adjunto y el tratamiento de crecimiento suspendido. En el tratamiento de crecimiento adjunto, se encuentran los procesos de Filtro Biológico de Carbón Activado (FBCA). Este proceso consiste en un lecho fijo de carbón activado granular que soporta el crecimiento de bacterias adheridas a su superficie. Se utilizan desde hace años para tratar el agua potable, demostrando su eficacia en la eliminación de la materia orgánica natural (Simpson, 2008). Se pueden considerar una alternativa interesante, por un lado, porque los sistemas de biofiltración en general suelen ser robustos, sencillos de construir y requieren poca energía (Pipe-Martin, 2008). Por otro lado, debido a que se puede esperar que los costos de filtración de FBCA estén en el mismo rango que la filtración de arena (Reungoat et al., 2011).

Humedales artificiales.

Se trata de un ecosistema artificial de tratamiento de aguas residuales, que utiliza la acción combinada del suelo, las plantas y los microorganismos para tratar las aguas residuales que entran en el humedal. La purificación de aguas residuales se logra mediante filtración, adsorción, coprecipitación, intercambio iónico, adsorción de plantas y descomposición microbiana (Vymazal, 2005).

Este tratamiento se puede clasificar como Humedales contruidos de Flujo Superficial de Agua Libre (HUM-FSAL), Humedales contruidos de Flujo Subsuperficial Horizontal (HUM-FSH) y Humedales contruidos de Flujo Subsuperficial Vertical (HUM-FSV) de acuerdo con la dirección del flujo de agua (A. Huang et al., 2021).

4.2.1.1. Análisis DAFO.

En esta sección se realiza una comparación de algunos de los procesos de eliminación de antibióticos presentes en diferentes tipos de agua. Para ello, se procede a utilizar la técnica de análisis DAFO (Debilidades, Amenazas, Fortalezas y Oportunidades), la cual es una herramienta sencilla de análisis estratégico muy extendida en la toma de decisiones.

Se ha decidido realizar un análisis DAFO para cada método de eliminación con el objeto de evaluar las características concretas de cada uno (véase las **Figuras 5-10**). Este planteamiento permite decidir qué técnicas deben utilizarse según el contexto concreto y el objetivo perseguido.

ANÁLISIS DAFO

COAGULACIÓN-FLOCULACIÓN (C-F)

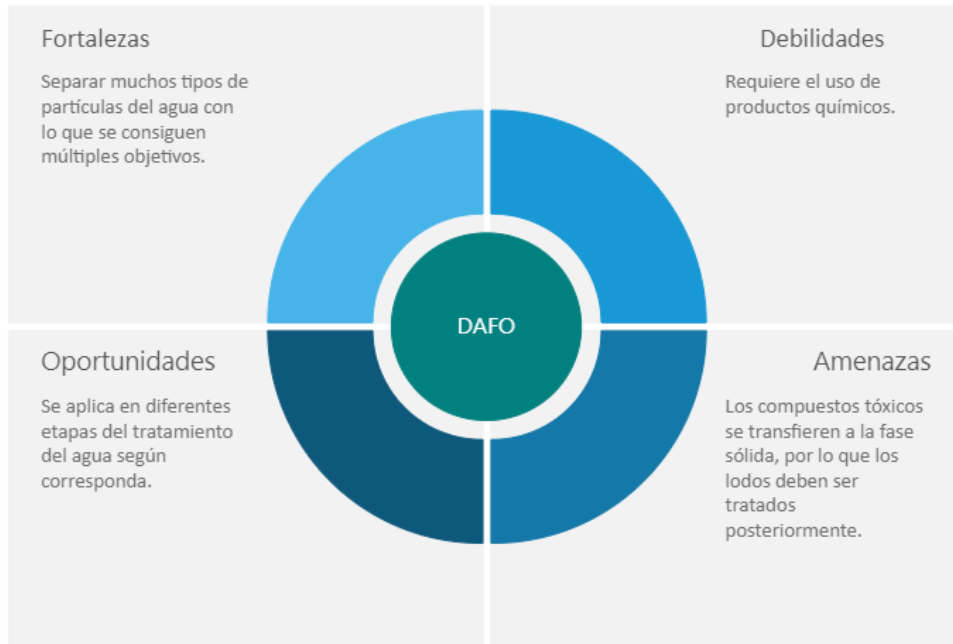


Figura 5. Análisis DAFO de Coagulación-Floculación (C-F). Fuente: Elaboración propia.

ANÁLISIS DAFO

ADSORCIÓN: CARBÓN ACTIVADO

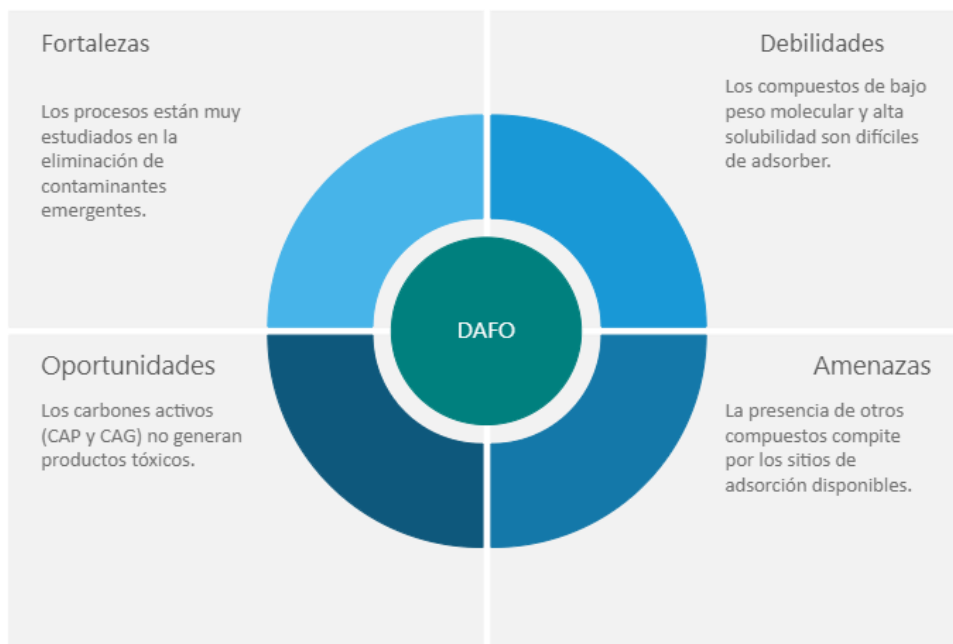


Figura 6. Análisis DAFO de Adsorción: Carbón Activado. Fuente: Elaboración propia.

ANÁLISIS DAFO

PROCESO DE OZONACIÓN (PO)

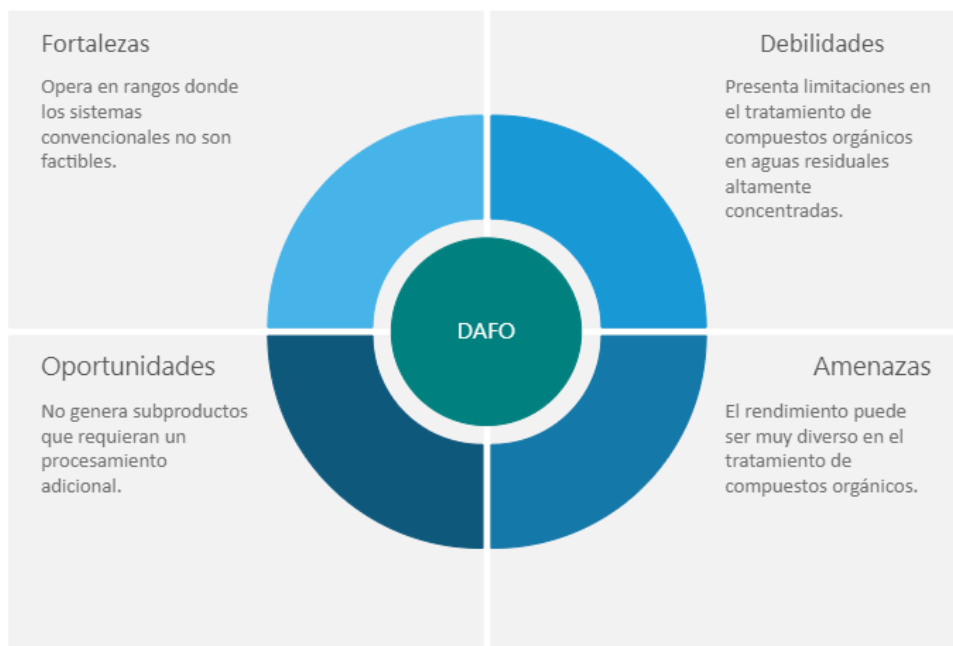


Figura 7. Análisis DAFO del Proceso de Ozonación (PO). Fuente: Elaboración propia.

ANÁLISIS DAFO

OSMOSIS INVERSA (OI)

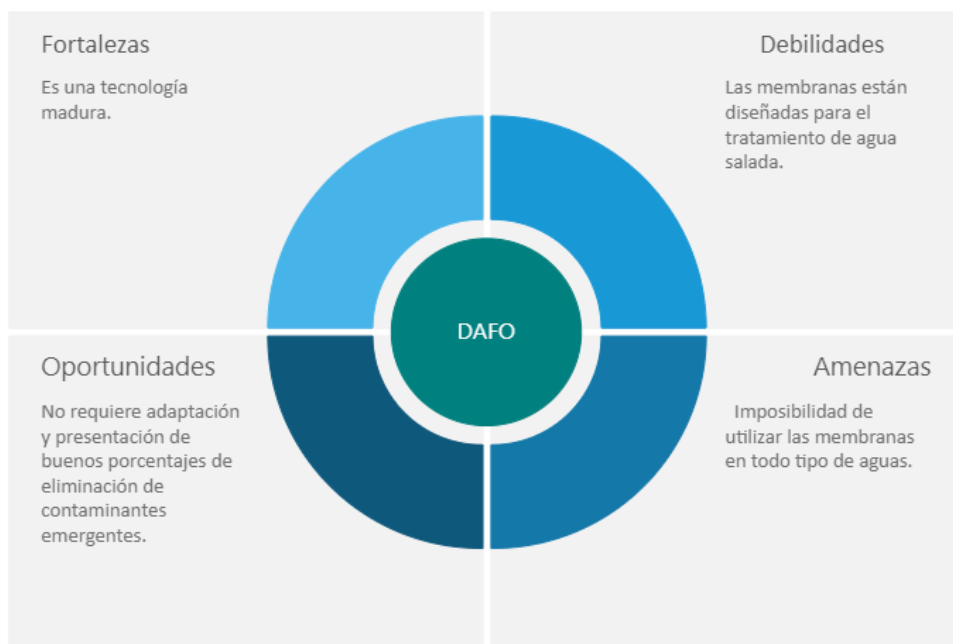


Figura 8. Análisis DAFO de Osmosis Inversa (OI). Fuente: Elaboración propia.

ANÁLISIS DAFO

BIORREACTOR DE MEMBRANA (BM)

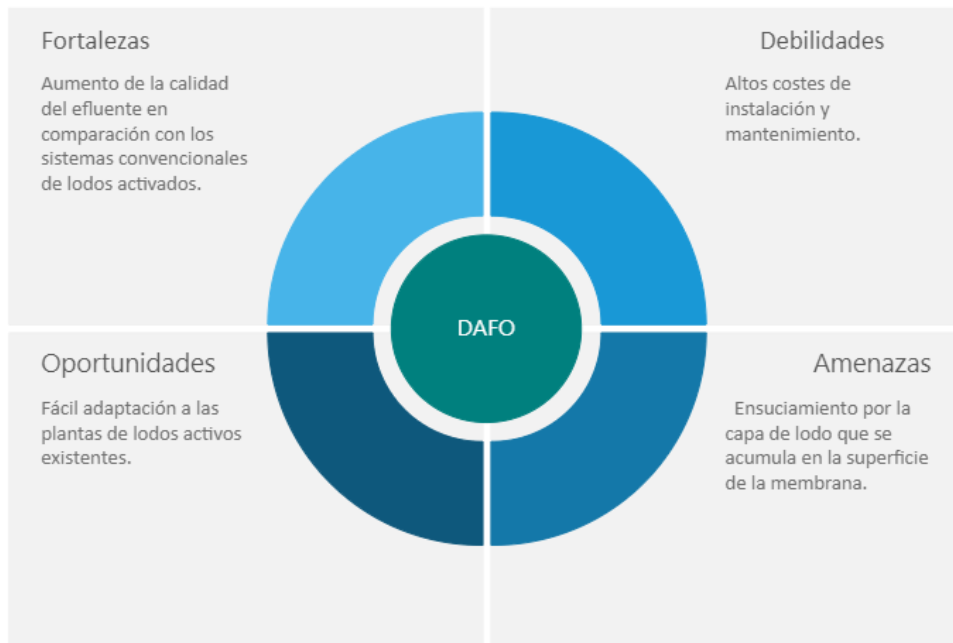


Figura 9. Análisis DAFO del Biorreactor de Membrana (BM). Fuente: Elaboración propia.

ANÁLISIS DAFO

TRATAMIENTO DE CRECIMIENTO ADJUNTO

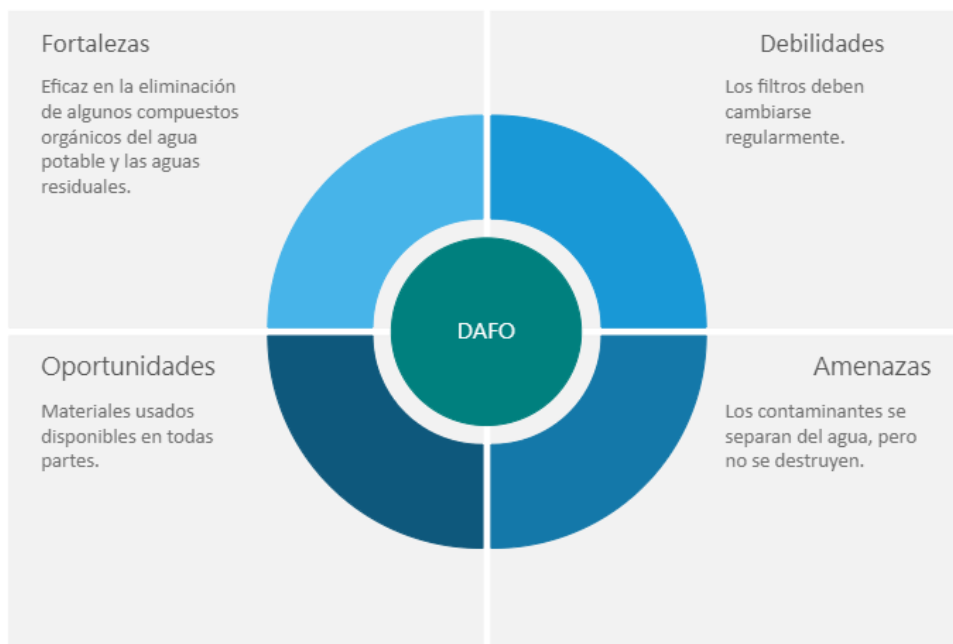


Figura 10. Análisis DAFO del Tratamiento de Crecimiento Adjunto. Fuente: Elaboración propia.

4.2.1.2. Criterios de selección de los contaminantes emergentes. Antibióticos.

Se consideran los mismos criterios de selección de los CEs que fueron establecidos previamente para la revisión bibliográfica relativa a los niveles de concentración. Por consiguiente, los antibióticos seleccionados son: Ciprofloxacino, Eritromicina, Levofloxacino, Metronidazol, Norfloxacino, Ofloxacino, Sulfametoxazol y Trimetoprim.

4.2.1.3. Criterios de búsqueda.

Para la revisión bibliográfica referida a los porcentajes de eliminación de antibióticos a través de diferentes técnicas individuales se mantienen los mismos criterios de búsqueda utilizados en la revisión de los niveles de concentración. Únicamente varía la incorporación del término “*eliminación*” en el apartado de palabras clave.

4.2.1.4. Resultados.

Se realizó una revisión bibliográfica que incluyó las publicaciones más representativas que se han realizado para la eliminación de antibióticos en diferentes tipos de agua. Los resultados se recogen en la **Tabla 3**, especificando en cada caso el tratamiento utilizado, el método empleado, la fuente de agua analizada, las especificaciones más representativas de la prueba, el porcentaje de eliminación obtenido y finalmente la referencia del artículo.

Tabla 3. Porcentaje de eliminación de antibióticos a través de diferentes tratamientos únicos. Fuente: Adaptado de varias.

Tratamiento	Método	Fuente de agua (País)	Especificaciones de la prueba	Antibiótico	Eliminación (%)	Referencia
Química	C-F	Aguas residuales hospitalarias (España)	Dosis óptima de coagulante: SMX: 50 ppm FeCl ₃ TMP: - ERY: -	SMX	6,0 ± 9,5 (a)	(Suarez et al., 2009)
				TMP	-32,1 ± 51,1 (a)	
Adsorción: Carbón activado.	CAP	Aguas residuales hospitalarias (Suiza)	Planta piloto de tratamiento de aguas residuales hospitalarias que consta de un clarificador primario, un biorreactor de membrana y cinco tecnologías de postratamiento, incluido el CAP. Dosificación: 8; 23; 43 mg/l	CIP	100, >99, >99	(Kovalova et al., 2013)
				ERY	>95, >88, >88	
				MET	3, 67, 78	
				NOR	99, >99, >99	
				SMX	2, 33, 62	
				TMP	n.a., >83, >83 (b)	
	CAG	Aguas residuales (China)	Porcentaje de eliminación detectable en el afluente del CAG. Valores Log K _{ow} . Escala completa.	TMP	90	(X. Yang et al., 2011)
				ERY	80	
				CIP	50	
				LEV	70	
Procesos avanzados de oxidación	PO	Instalación de regeneración de aguas (EE.UU.)	Evaluación a escala piloto. Porcentaje medio de eliminación tras O ₃ /H ₂ O ₂ 5 mg/l de ozono aplicado O ₃ y 3,5 mg/l de H ₂ O ₂ Tiempo de contacto: 30 min.	SMX	98 (±0,2)	(Gerrity et al., 2011)
				TMP	>99	
	UV/H ₂ O ₂	Aguas residuales domésticas (Suiza)	Plan municipal de tratamiento de aguas residuales UV + H ₂ O ₂ (50 mg/l) Primer tiempo de contacto: 10 min. Segundo tiempo de contacto 30 min.	CIP	69, 100	(Rosenfeldt et al., 2006)
				MET	52, 100	
				NOR	100, 100	
				OFL	100, 100	
Tecnología de membranas	UF	Aguas residuales (China)	EDAR con Habitantes servidos 814x10 ³ ; Caudal diario 400x10 ³ m ³ ; Tiempo de Retención Hidráulica 11h; Tiempo de Retención de Sólidos 12-15d.	TMP	50	(Sui et al., 2010)
	NF	Aguas residuales sintéticas (Croacia)	pH: 7,4-7,5. Temperatura 25°C. Soluciones antibióticas: 10 mg/l.	TMP	NF 90: 99,2 HL: 88,8	(Košutić et al., 2007)
	HL	Aguas residuales (Croacia)	pH: 6,29-6,82. Temperatura: 25-30°C. Alimentación antibiótica: 406 µg/l	TMP	NF 90: >99,99 HL: >99,99	(Dolar et al., 2009)
	OI	Aguas residuales (Israel)	Combinar con otro método. Membrana: Filmtec TW30 25-40 con 2,7 m ² de superficie, y un rango de flujo de 22- 31 lmh a un rango de presión de 9,5-10,2 bar.	ERY	MBR/RO: 99,3	(Sahar et al., 2011a)
				SMX	MBR/RO: 97,6	
				TMP	MBR/RO: 97,2	
				ERY	CAS-UF/RO: 99,3	
				SMX	(c)	
				TMP	CAS-UF/RO: 97,6	
		Aguas residuales sintéticas (Croacia)	pH: 7,4-7,5; Temperatura 25°C;	TMP	CAS-UF/RO: 93,2	
					HR95: 98,2 XLE: 98,6	
						(Košutić et al., 2007)

Tabla 3. Porcentaje de eliminación de antibióticos a través de diferentes tratamientos únicos. Fuente: Adaptado de varias.

Tratamiento	Método	Fuente de agua (País)	Especificaciones de la prueba	Antibiótico	Eliminación (%)	Referencia
			Soluciones antibióticas: 10 mg/l; Membrana: XLE de Dow/FilmTec, Midland MI, y HR95PP TFC-S de Koch Membrane Systems, Wilmington, MA.			
Biológico: Aeróbico	FBA	Aguas residuales de laboratorio (China)	Condiciones de funcionamiento: Tiempo de Retención Hidráulica (TRH) = 40-48 h Velocidad de Carga Hidráulica (VCH) = 2,8 cm/h	TMP NOR OFL	98,3 81,7 98,6	(J. Chen et al., 2017)
Biológico: Anaerobio	DA	Aguas residuales (China)	Condiciones de funcionamiento: 1,38-2,16 kg Demanda Química de Oxígeno (DQO)/m ³ /d, 37 ± 1 C, Tiempo de Retención Hidráulica (TRH) = 16 d	CIP OFL	85	(R. Wang et al., 2019)
Biológico: Aerobio + Anaerobio	BM	Aguas residuales hospitalarias (Suiza)	Clarificador primario y un BM. Placas de membrana de lámina plana de ultrafiltración sumergida (Huber MembraneClearBox , membrana de PES, 7 m ³ , 15-30 l·m ⁻² ·h ⁻¹ , tamaño de poro de 38 nm, 150 kDa). La concentración de lodos: 2 g/l, la edad de los lodos: 30-50 días.	CIP ERY MET NOR SMX TMP	51 <60 45 47 7 96	(Kovalova et al., 2012)
Biológico: Tratamiento de crecimiento adjunto	FCAB	Aguas residuales (Australia)	Planta piloto. Las columnas tienen 3 m de altura y 22,5 cm de diámetro interior; constan de un lecho filtrante de 80 cm soportado por una capa de grava de 20 cm en el fondo. Tiempo de contacto: 18 min.	ERY SMX TMP	>90 90 >90	(Reungoat et al., 2011)
Humedales artificiales	HUM-FSAL	Aguas residuales de la acuicultura (China)	Planta: <i>Phragmites communis</i> . Material de relleno: Grava y zeolita Tiempo de retención hidráulica (TRH) = 1 d Tiempo de Retención Hidráulica (TRH) = 3 d Tasa de carga hidráulica (TCH) = 25,2 cm/d	SMX	4 (TRH=1d) 59 (TRH=3d)	(Liu J., 2016)

a) Media ± desviación típica.

b) N.A.: valor no disponible.

4.2.2. Procesos combinados.

La combinación de métodos en tratamientos secuenciales o integrados ha demostrado potencial para mejorar significativamente la eficiencia en la eliminación de antibióticos, proporcionando soluciones más robustas y flexibles, capaces de adaptarse a las diferentes características de las aguas tratadas. Esta estrategia permite optimizar la sinergia entre distintos procesos, maximizando la efectividad global del tratamiento y minimizando los posibles efectos adversos residuales.

A continuación, se presentan algunos de los estudios más representativos publicados sobre procesos combinados para la eliminación de antibióticos, destacando las metodologías empleadas y los resultados obtenidos.

En primer lugar, un riguroso y completo artículo relativo a los métodos simples y combinados de eliminación de antibióticos en aguas residuales determina que los procesos combinados presentan un alto rendimiento y amplias perspectivas de desarrollo y aplicación en el tratamiento de aguas residuales de cría (A. Huang et al., 2021). En este trabajo se citan algunos autores importantes en este sentido:

- Ben et al. estudiaron la degradación de antibióticos en aguas residuales porcinas utilizando un proceso combinado biológico y Fenton. En este método, se utilizó el RDS para realizar el tratamiento biológico, y luego se utilizó el proceso de Fenton para el tratamiento posterior. Las tasas finales de eliminación de macrólidos y sulfonamidas fueron de hasta el 99% y entre el 92-97%, respectivamente. Por lo tanto, la integración de un PAO y un método biológico puede eliminar eficazmente los antibióticos de las aguas residuales de reproducción (Ben et al., 2009).
- Qian et al. llevaron a cabo un estudio en el que las aguas residuales porcinas se trataron previamente utilizando una capa de lodo anaeróbico de flujo ascendente y un proceso RDS, y luego las aguas residuales se trataron con el proceso Fenton para eliminar los antibióticos. La eficiencia promedio de eliminación de antibióticos fue del 74% (M. Qian et al., 2020).
- Han et al. demostraron que la tasa de eliminación de antibióticos era tan alta como el 92% cuando se combinaron los métodos RDS y DA para tratar las aguas residuales porcinas (Han et al., 2020).

Además, también se han estudiado técnicas prometedoras con microalgas o con pilas de biocombustible impulsadas por bacterias de microalgas (Sun et al., 2020).

En segundo lugar, se han publicado estudios prometedores que incluyen la nanofiltración combinada con procesos avanzados de oxidación basados en ozono en aguas residuales. En un artículo sobre la eliminación de antibióticos en una planta de tratamiento de aguas residuales en China, se utilizaron procesos de fotólisis UV₂₅₄, ozonización y UV/O₃ para tratar el concentrado de nanofiltración. Las conclusiones fueron, por un lado, que la nanofiltración eliminó eficientemente los antibióticos del efluente. Por otro lado, que la fotólisis UV₂₅₄ no fue efectiva en la degradación de antibióticos. Por último, que el proceso UV/O₃ fue capaz de eliminar aún más los antibióticos en el concentrado de nanofiltración de manera efectiva, además, se observa el efecto sinérgico entre O₃ y UV

en la degradación de los antibióticos. Los resultados muestran un alto rechazo de antibióticos (> 98%) en todos los conjuntos de experimentos. De este modo, es posible el vertido cero de microcontaminantes de las EDAR a través del esquema propuesto en este estudio (P. Liu et al., 2014).

En tercer lugar, Z AL-Qodah et al. han publicado una serie de artículos muy interesantes sobre procesos combinados que incluyen la electrocoagulación.

Un primer artículo sobre el desempeño de los procesos de tratamiento biológico asistido por electrocoagulación determina que el proceso de electrocoagulación es simple, rentable y eficiente cuando se utiliza como pretratamiento previo a los procesos biológicos. Las ventajas son la eliminación de materiales tóxicos que podrían inhibir los biocatalizadores en la etapa de tratamiento biológico, la reducción de la alta carga orgánica y la reducción del ensuciamiento de la membrana en BM. Por último, propone aumentar la investigación y expresa la posibilidad de ampliar su uso a escala de tratamiento industrial (Al-Qodah, Al-Qudah, & Omar, 2019).

Un segundo artículo es una revisión sobre los procesos combinados de electrocoagulación como un enfoque novedoso para mejorar la eliminación de CEs, incluida la combinación de electrocoagulación con coagulación química, adsorción, separación magnética y ósmosis inversa. En esta revisión el autor detecta los siguientes problemas que se reproducen en muchas investigaciones: Por un lado, en la mayoría de los estudios realizados se utilizaron aguas residuales sintéticas en lugar de muestras reales. En consecuencia, los resultados de producción pueden no ser representativos de los sistemas de casos reales. Por otro lado, no se ha citado ningún intento de aumentar la adsorción, la coagulación química, el campo magnético y los sistemas de electrocoagulación asistida por OI. Por último, muy pocos estudios han considerado la aplicación de modelos cinéticos para predecir estos sistemas combinados. Además, propone utilizar recursos energéticos sostenibles para cubrir la energía eléctrica requerida por los procesos de electrocoagulación y reducir así los costes operativos. También expresa que se deben hacer más intentos en busca de electrodos más sostenibles, aparte del Fe y el Al (Al-Qodah et al., 2020).

Un tercer artículo en el que el autor revisa los principales resultados obtenidos de los estudios sobre la realización de tratamientos biológicos combinados con electrocoagulación como proceso de postratamiento. La conclusión más representativa es la demostración de que la electrocoagulación es un proceso de postratamiento eficiente y prometedor para los procesos de tratamiento biológico, especialmente para efluentes tratados anaeróbicamente que necesitan más demanda química de oxígeno y eliminación de color. Además, el autor insiste en la necesidad de realizar estudios adicionales que combinen el tratamiento biológico y la electrocoagulación como proceso postratamiento y compararlos para seleccionar los más rentables (Al-Qodah, Al-Qudah, & Assirey, 2019).

Por último, el autor cita algunos estudios interesantes sobre el uso de un proceso combinado que consta de dos etapas biológicas y de electrocoagulación posteriores (Dastyar et al., 2015; Elyasi et al., 2015; W. Wang et al., 2013; Zhao et al., 2015), así como de un proceso biológico con electrocoagulación como proceso de postratamiento (Dinh-Duc Nguyen, 2014; Secula et al., 2012).

4.2.3. Frontera de conocimiento.

A partir de los datos expresados en la **Tabla 4**, se puede concluir que existen múltiples técnicas que logran excelentes porcentajes de eliminación ($> 80\%$). Por lo tanto, parece que la decisión de utilizar uno u otro método dependerá de las instalaciones ya existentes en el lugar en cuestión.

Hay que destacar que, entre los diferentes métodos analizados, los que presentan los porcentajes de eliminación más altos (Rangos entre 80-100%) son los Fisicoquímicos (procesos avanzados de oxidación): PO; Tecnologías de membranas: NF y OI; Biológicos: FBA, DA y FCAB. Mientras que los que tienen los porcentajes más bajos son los Químicos: C-F; Humedales Artificiales: HUM-FSH. Además, se pueden hacer las siguientes críticas y evaluaciones.

Por un lado, en los tratamientos biológicos, la eliminación de antibióticos se ve afectada por factores como los parámetros del proceso, las condiciones de calidad del agua y los factores ambientales. Esto debe tenerse en cuenta si se elige esta opción. Por otro lado, los PAO y los tratamientos combinados para la eliminación de antibióticos muestran una alta eficiencia. Tienen amplias perspectivas de desarrollo y aplicación en el tratamiento de aguas residuales. Por último, las tecnologías de membranas son eficaces para eliminar los antibióticos, pero es cierto que hoy en día rara vez se utilizan en las aguas residuales. Elegir esta tecnología parece una opción viable (A. Huang et al., 2021).

A continuación, se estudiará con más detalle la OI, no porque sea una técnica más adecuada que las demás, sino porque en lugares con escasez de agua donde abundan las plantas desalinizadoras con tecnologías de OI (como es el caso de las Islas Canarias, lugar donde se realiza esta Tesis Doctoral), demostrar la validez de esta tecnología para la eliminación de antibióticos es muy alentador.

Si se investiga en mayor medida el análisis de los procesos de membrana, se observa que existen algunas publicaciones que demuestran la eficacia de la OI para eliminar o reducir las concentraciones de antibióticos en diferentes tipos de agua. A continuación, se comentan con mayor detalle algunos de los artículos, seleccionados por su relevancia en términos de rechazo de contaminantes.

- i. La unidad piloto de Croacia con aguas residuales y una concentración inicial de TIM de $406 \mu\text{g/l}$. Las condiciones de operación fueron 25°C de temperatura y $5,98 \text{ pH}$. Las membranas utilizadas fueron XLE de película Dow Tec. Los resultados de rechazo fueron $>99,99\%$ (Dolar et al., 2009).
- ii. El caso teórico-práctico de Gran Canaria (España) con agua de mar sintética y una concentración inicial de CIP de $50, 200$ y $500 \mu\text{g/l}$. Las membranas utilizadas fueron RE2521 de CSM Toray Chemical Korea Inc. Las condiciones de operación fueron en la fase inicial $22\text{-}30^\circ\text{C}$ de temperatura y $7\pm 0,2 \text{ pH}$ y en la fase de optimización 25°C y $7\pm 0,2 \text{ pH}$. Los resultados de rechazo fueron en la fase inicial: $99,72\%, 97,91\%$ y $99,55\%$ respectivamente para $50, 200$ y $500 \mu\text{g/l}$ y en la fase de optimización $95,96\%, 99,69\%$ y $99,83\%$ respectivamente $50, 200$ y $500 \mu\text{g/l}$ (Alonso et al., 2018).

En resumen, existen algunas publicaciones científicas que detallan que la OI alcanza altos porcentajes de eliminación de antibióticos en diferentes tipos de agua. También se posiciona como una tecnología candidata en el propósito de eliminar las concentraciones de antibióticos en el medioambiente acuático, compitiendo con otras técnicas como la adsorción de carbón activado, la ozonización y los procesos de oxidación avanzada, los procesos de tratamiento de crecimiento adjunto u otros procesos de membrana.

Perspectivas de futuro.

En futuras líneas de investigación es preciso profundizar en métodos multiclase que permitan el análisis simultáneo de antibióticos y sus subproductos a concentraciones muy bajas. Todo ello para combatir las preocupaciones sobre las mezclas de antibióticos y sus efectos en la salud humana y el medioambiente derivados de la exposición crónica a bajos niveles (Carvalho & Santos, 2016).

Hay estudios realizados en los ríos de China que revelan que la concentración de antibióticos en el medioambiente acuático depende de tres grandes condicionantes.

- i. Factores económicos, por ejemplo, la densidad de población y su correspondiente liberación de antibióticos.
- ii. Factores geoquímicos, por ejemplo, la textura de los sedimentos y el contenido de carbono orgánico sedimentario.
- iii. Factores geográficos e hidrológicos, por ejemplo, las precipitaciones y las corrientes (S. Li et al., 2018).

Por ello, los lugares para el seguimiento de las concentraciones de antibióticos en el medioambiente acuático no pueden elegirse arbitrariamente. Se necesita una estrategia para determinar los puntos estratégicos donde se debe realizar el monitoreo.

Una investigación en el sur del lago Michigan concluye que las concentraciones de productos farmacéuticos pueden tener efectos nocivos potenciales en los organismos acuáticos y los seres humanos a través de la exposición al agua potable. Este estudio muestra que es fundamental realizar una investigación más profunda para cuantificar las amenazas potenciales (Ferguson et al., 2013).

Es importante enfatizar que las evaluaciones de riesgo de CE's (por ejemplo, antibióticos) siempre son útiles, pero sus resultados deben tratarse con precaución porque los escenarios de exposición a un solo compuesto no son realistas.

En la realidad se reproducen múltiples CE's en combinación con efectos desconocidos y de considerable preocupación ecológica. Por consiguiente, las perspectivas son llevar a cabo análisis más específicos para definir los posibles efectos adversos sobre el medioambiente acuático y si pueden producirse efectos sinérgicos entre los contaminantes (Jiang et al., 2014).

Se debe añadir que hay autores que establecen una serie de grandes líneas de actuación futuras en lo que la lucha contra la resistencia a los antibióticos se refiere.

- i. Realizar campañas de prevención y concienciación para reducir el consumo de antibióticos, así como un mayor control de la eliminación de los medicamentos caducados.
- ii. Optimizar el rendimiento de las EDAR existentes mediante la implementación de técnicas de tratamiento terciario.
- iii. Aumentar la investigación sobre técnicas nuevas y más innovadoras para el tratamiento del agua.
- iv. Establecer una regulación estricta y uniforme sobre la aplicación de lodos procedentes de EDAR urbanas y estiércol ganadero como fertilizantes en las actividades agrícolas, ya que son fuentes de contaminación de los suelos agrícolas y, en algunos casos, de los cultivos cosechados.
- v. Realizar más investigaciones centradas en los riesgos eco toxicológicos asociados a la contaminación farmacéutica. Esto permitiría decidir qué compuestos representan una amenaza para el medioambiente acuático y, por tanto, deben ser objeto de seguimiento e inclusión en las listas de sustancias prioritarias definidas en marcos legislativos como la *Directiva 2013/39/CE* (van Doorslaer et al., 2014).

En el futuro es necesario globalizar los estudios. Existen lagunas de conocimiento que deben colmarse mediante estudios sobre el destino y el transporte de los CE en países situados en una gama más amplia de climas (desde el tropical hasta el ártico). Especialmente hay una falta significativa de información de países como Indonesia, India, Canadá, Rusia y países de África y América del Sur (Pal et al., 2010).

Una línea de investigación interesante para el futuro es el uso de fuentes renovables para la eliminación de antibióticos del medioambiente acuático. En un estudio realizado en Almería (sur de España), el tratamiento con foto-Fenton solar se utilizó eficazmente para eliminar antibióticos de efluentes secundarios reales de dos plantas de tratamiento de aguas residuales diferentes. En él, 7 de cada 10 antibióticos detectados en las muestras de aguas residuales investigadas fueron efectivamente eliminados (rango del 60-100%). Sin embargo, también se demostró que el proceso era ineficaz para eliminar los genes de resistencia a los antibióticos, por lo que no les fue posible concluir que el proceso puede minimizar eficazmente el riesgo de transferencia de la resistencia a los antibióticos al medioambiente. Se necesita más investigación sobre condiciones oxidativas más intensivas (Fiorentino et al., 2019).

Otra línea de trabajo para el futuro puede basarse en avanzar y perfeccionar los métodos que permitan determinar una eficiencia de eliminación estandarizada por tipos de compuestos (por ejemplo, para antibióticos). Esto se debe a que existe evidencia científica que determina serias dificultades para comparar la eficacia de los diferentes procesos de tratamiento, ya que la eliminación de los microcontaminantes orgánicos parece ser específica de cada compuesto (Ben et al., 2018; Melvin & Leusch, 2016).

Las perspectivas futuras también incluyen la reducción de los costos de eliminar los antibióticos del medioambiente acuático. Por ejemplo, existen estudios sobre efluentes hospitalarios que establecen que los costes totales oscilan entre 4,1 €/m³ y 5,5 €/m³ en el caso de incorporar un tratamiento secundario mediante un reactor biológico de membranas y procesos avanzados de oxidación (Verlicchi et al., 2015).

En los países con grandes zonas costeras y especialmente en los que tienen islas con escasez de agua, el tratamiento de aguas residuales y la desalinización son fundamentales para satisfacer sus necesidades de agua. Un buen ejemplo es el caso de la isla de Gran Canaria (España), donde la desalinización representa aproximadamente el 45% del total del agua producida, siendo utilizada de la siguiente manera: agrícola (12,1%), recreativa (1,5%), urbana (62,8%), turística (16,7%) e industrial (6,9%). La tecnología ampliamente utilizada para la desalinización en Gran Canaria es la OI, la cual se implanta en el 85% de las desaladoras existentes. Por lo tanto, se puede decir que la OI en esta isla es una tecnología madura, confiable y experimentada (Sadhvani & Sagaseta de Ilurdoz, 2019). Aprovechar esta experiencia y estas infraestructuras para el objetivo de eliminar los antibióticos del medioambiente acuático es una oportunidad en este tipo de localizaciones.

Por último, hay que señalar que la OI también se puede utilizar como un tratamiento más dentro de una serie concatenada de tratamientos. Esto se hizo en un estudio en una EDAR del norte de España en el que se monitorizaron durante dos años las concentraciones de 77 contaminantes emergentes (incluidos antibióticos) en aguas residuales municipales crudas y efluentes de tratamiento secundario en una EDAR. En él se utilizó un esquema de tratamiento de aguas residuales que integra lodos activados, UF, OI y electrooxidación para eliminarlos. Sus resultados dictaron que la cantidad de micro contaminantes eliminados durante el tratamiento secundario variaba ampliamente según el compuesto. Mientras que la eficiencia de eliminación de UF para los diferentes compuestos varió significativamente, aunque fue inferior al 20% para la mayoría. Se lograron excelentes tasas de remoción en el tratamiento de OI. Rechazaron más del 99% de todos los compuestos objetivo. Finalmente, la electrooxidación con electrodos de diamante dopados con boro eliminó más del 95% de la mayoría de los compuestos estudiados del efluente de OI (Urtiaga et al., 2013).

4.3. Técnicas de análisis.

Sea cual sea el proceso elegido para la eliminación de CE's disueltos en el medioambiente acuático, en todos los casos se requiere de una técnica analítica de laboratorio fiable para validar los porcentajes de eliminación de las muestras de ensayo.

Para investigar en este sentido, se propone reducir la selección a tres antibióticos y analizar el estado del arte de las técnicas de análisis para su detección en muestras recogidas en el medioambiente acuático o en muestras sintéticas.

4.3.1. Descripción y evolución histórica.

La determinación de productos farmacéuticos en diferentes muestras de agua se puede realizar mediante diversas técnicas cromatográficas, entre las que se incluyen *High Performance Liquid Chromatography - Ultraviolet* (HPLC-UV) (da Silva & Oliveira, 2018), *High Performance Liquid Chromatography - Diode Array Detection* (HPLC-DAD) (Baranowska & Kowalski, 2012; Tânia Vieira Madureira, Maria João Rocha,

Quezia Bezerra Cass, 2010), *Liquid Chromatography - Mass Spectrometry* (LC-MS), *Liquid Chromatography - Mass Spectrometry/Mass Spectrometry (LC-MS/MS)* (Y. Chen et al., 2016; Iglesias et al., 2010; Ort et al., 2010) y *Gas Chromatography - Mass Spectrometry (GC-MS)* (Farré et al., 2007; Memon et al., 2014).

En los últimos años, debido a su alta sensibilidad y selectividad, los métodos basados en espectrometría de masas son el enfoque más aplicado. Dentro de estos, el uso de *High Performance Liquid Chromatography - Electrospray - Quadrupole Linear Ion Trap - Mass Spectrometry/ Mass Spectrometry* (HPLC-ESI-QLIT-MS/MS) permite análisis con alta especificidad y límites de detección adecuados (Y. Chen et al., 2013; Díaz-Cruz et al., 2008; García-Galán et al., 2008, 2013; Gros et al., 2013; Jelić et al., 2009).

El método *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) es el método más común utilizado para la separación y determinación de estos compuestos porque la mayoría de los productos farmacéuticos no son volátiles (R. Salgado; J. P. Noronha; A. Oehmen; G. Carvalho; M. A. M. Reis, 2010). Dado que el residuo de los compuestos farmacéuticos suele estar presente a concentraciones muy bajas en el agua ambiental, es necesario un paso de preparación de la muestra y preconcentración antes del análisis (Pavlović et al., 2007; Wille et al., 2012).

Se han descrito varios procedimientos para la preconcentración de productos farmacéuticos a partir de matrices de agua, entre ellos: *Solid Phase Extraction* (SPE) (Al-Qaim et al., 2013; Iglesias et al., 2010), *Liquid-Liquid Extraction* (LLE) (Esther et al., 2014), *Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged & Safe* (QuEChERS) (Kachhawaha et al., 2017a), *Magnetic Solid Phase Extraction* (MSPE) (Tolmacheva et al., 2016), *Hollow Fiber Liquid Phase Microextraction* (HFLPM) (Sharifi et al., 2016) y *Salting-out Assisted Liquid-Liquid Extraction for Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDs) (Cai et al., 2007; M. J. Chen et al., 2013; Gezahegn et al., 2019; M. Gupta et al., 2009; Magiera et al., 2016; Noche et al., 2011). Entre todos los métodos, la SPE es la técnica de preconcentración más utilizada (Baker & Kasprzyk-Hordern, 2011; Berthod et al., 2014; Staniszewska et al., 2008).

Como conclusión decir que la técnica de análisis más utilizada para detectar estas concentraciones es LC-MS (Gros, Petrović, et al., 2006; Gros, Petrović, et al., 2006), previa concentración de las muestras utilizando SPE (Gros et al., 2013; Serra-Compte et al., 2021). La **Tabla 4** muestra la evolución que han seguido las técnicas de análisis en los últimos 50 años.

Tabla 4. Evolución histórica de las técnicas de análisis. Fuente: Adaptado de (Talero-Pérez et al., 2014).

Periodo temporal	Técnica de análisis	Abreviatura
Antes de 1970	Thin-Layer Chromatography	TLC
1970 - 1980	Gas Chromatography - Electron Capture Detector	GC-ECD
	High Performance Liquid Chromatography	HPLC
1980 - 1990	Gas Chromatography - Mass Spectrometry (Selected Ion Monitoring)	GC-MS (SIM)
	High-performance Liquid Chromatography (Diode Array Detection - Ultraviolet)	HPLC (DAD-UV)
1990 - 2000	Gas Chromatography - Mass Spectrometry (Electron Capture Detector.)	GC-MS (ECD)
	Liquid Chromatography - Mass Spectrometry	LC-MS
	Liquid Chromatography - Mass Spectrometry (Quadrupole-quadrupole-Quadrupole)	LC-MS (QqQ)
	Liquid Chromatography - Mass Spectrometry (Quadrupole-quadrupole-Linear Ion Trap)	LC-MS (QqLIT)
2000 - 2010	Ultra-Performance Liquid Chromatography	UPLC
	Ultra-Performance Liquid Chromatography - Time of Flight	UPLC-TOF
2010 - Presente	Ultra-Performance Liquid Chromatography - ORBITRAP	UPLC-ORBITRAP
	Ultra-High-Performance Liquid Chromatography - Electro-Spray Ionization - Mass Spectrometry	UHPLC-ESI-MS

4.3.2. Criterios de selección de antibióticos.

Se seleccionaron tres fluoroquinolonas para su análisis (NOR, LEV y CIP) por cuatro motivos.

En primer lugar, más del 80% de las quinolonas consumidas en la comunidad internacional son CIP (48,6%), LEV (28,8%) y NOR (10,4%) (Adriaenssens et al., 2021).

En segundo lugar, se han detectado analitos con concentraciones representativas de estos antibióticos en diversos tipos de agua en múltiples publicaciones internacionales. Los rangos detectados oscilan entre [0,003 , 20,3]; [0,007 , 14,2] y [0,003 , 2,9] µg/l para CIP, LEV y NOR respectivamente (Brandt et al., 2013; Gracia-Lor et al., 2012; Jank et al., 2014; Kairigo et al., 2020; Lesser et al., 2018; Leung et al., 2012; Locatelli et al., 2011; Pal et al., 2010; Rosal et al., 2010; Terzić et al., 2008; Voloshenko-Rossin et al., 2015; Watkinson et al., 2007).

Hay que tener en cuenta que el CIP es el antibiótico más relevante según los datos publicados recientemente. En un estudio realizado en el río Isakavagu en la India, la concentración de esta fluoroquinolona alcanzó los 31 mg/l, una dosis mil veces superior al umbral tóxico para algunas bacterias (Larsson et al., 2007). En otro estudio realizado en Arabia Saudita, el CIP fue el antibiótico con mayor frecuencia y concentración en afluentes de aguas residuales con un rango de concentración de 1684 a 3585 ng/l (Mostafa et al., 2023).

En tercer lugar, se han detectado analitos de estos antibióticos en una EDAR en la parte norte de Gran Canaria (Islas Canarias, España), lugar en que se realiza la presente Tesis

Doctoral. Las concentraciones de antibióticos detectadas se sitúan en los rangos de 2,2-2,4 µg/l, 0,2-20,3 µg/l y 7,2-14,1 µg/l para NOR, CIP y LEV, respectivamente. En la **Figura 11** se muestra el porcentaje de cada antibiótico respecto al total de los detectados (Afonso-Olivares et al., 2015; Guedes-Alonso et al., 2013; M. Sagaseta de Ilurdoz et al., 2022).

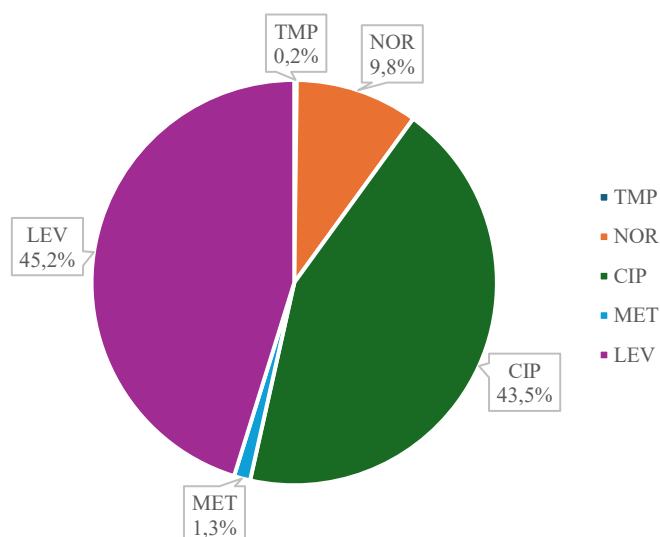


Figura 11. Porcentaje de cada antibiótico respecto al total de los detectados en dos análisis en estaciones depuradoras de aguas residuales (EDAR) de Gran Canaria. Fuente: Elaboración propia.

En cuarto lugar, a pesar de sufrir un descenso en 2019 y 2020 probablemente atribuible a la pandemia, el consumo de antibióticos del tipo fluoroquinolonas ha sido en general muy elevado en los últimos años en Canarias. Se establece la hipótesis de que altos consumos implican altas concentraciones en las aguas residuales. Lo anterior sin tener en cuenta el efecto de otros factores específicos de cada antibiótico (metabolismo del fármaco, tasa de excreción, etc.).

La **Figura 12** muestra el consumo de antibióticos del tipo quinolonas desde 2014 hasta 2020 del sector comunitario en Canarias expresado como Dosis diaria definida por cada 1000 Habitantes y Día (DHD). Además, se desglosa según el autor de la receta: oficial, mutua y privada. Los datos fueron extraídos de la página web del Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos (PRAN) (PRAN, 2024).

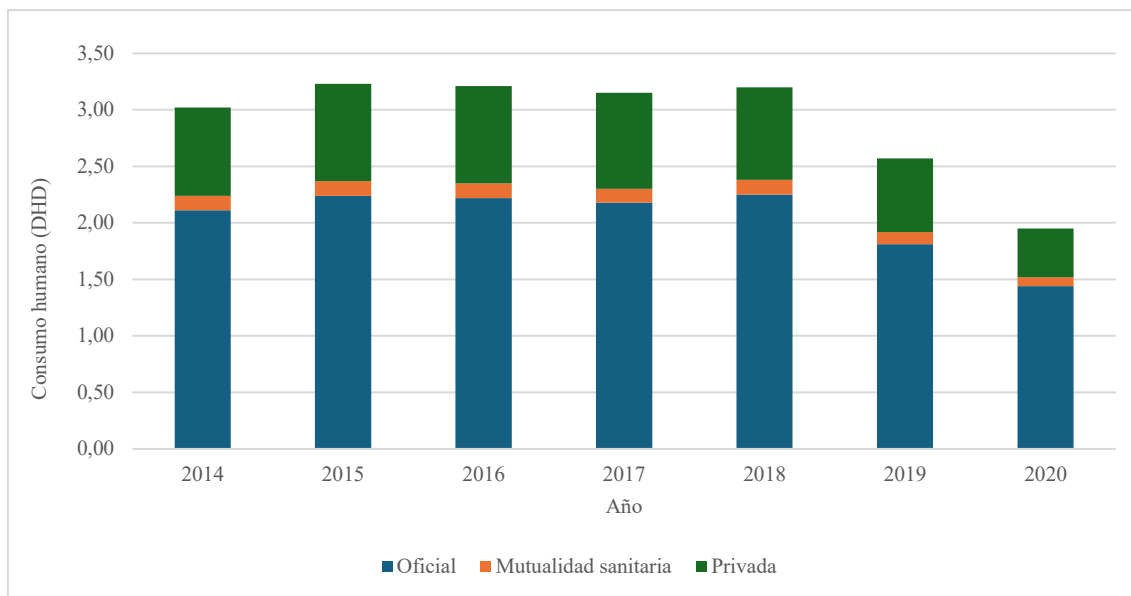


Figura 12. Consumo de antibióticos del tipo quinolonas en Canarias en el periodo 2014-2020. Dosis diaria definida por cada 1000 habitantes y día (DHD). Fuente: Adaptado del Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos (PRAN) (Mapas de Consumo En Salud Humana | PRAN, 2022; PRAN, 2024).

Cabe destacar que en el periodo 2014-2020 el consumo de quinolonas con respecto al consumo global de antibióticos en el sector comunitario en Canarias osciló entre el 11% y el 13% (PRAN, 2024).

En la **Tabla 5** se detalla la clasificación, los usos médicos, las estructuras, el nombre, los identificadores, las propiedades físicas y químicas y la información espectral de cada uno de los antibióticos seleccionados.

Tabla 5. Características, usos médicos y propiedades físicas y químicas más significativas de NOR, LEV y CIP. Fuente: Adaptado de varias (Ciprofloxacina | C17H18FN3O3 - PubChem, 2022; Levofloxacina | C18H20FN3O4 - PubChem, 2022; Norfloxacina | C16H18FN3O3 - PubChem, 2022).

Características	NOR	LEV	CIP
Clasificación y usos médicos	Fluoroquinolona de primera generación que suele utilizarse para tratar infecciones del tracto urinario y prostatitis. Se ha relacionado con casos raros de lesión hepatocelular aguda.	Fluoroquinolona de tercera generación que se utiliza ampliamente en el tratamiento de infecciones respiratorias y del tracto urinario de leves a moderadas debidas a organismos sensibles. Se ha relacionado con casos raros de lesión hepática clínicamente aparente marcada por un corto periodo de latencia y un patrón hepatocelular de elevaciones enzimáticas.	Fluoroquinolona de segunda generación ampliamente utilizado en el tratamiento de infecciones leves a moderadas de las vías urinarias y respiratorias causadas por organismos sensibles. Se ha relacionado con casos raros pero convincentes de lesiones hepáticas que pueden ser graves e incluso mortales.
Nombre IUPAC	ácido 1-etil-6-fluoro-4-oxo-7-piperazin-1-ilquinolina-3-carboxílico	(2S)-7-fluoro-2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-10-oxo-4-oxa-1-azatriciclo [7.3.1.05,13]trideca-5(13),6 Ácido 8,11-tetraeno-11-carboxílico	ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-piperazin-1-ilquinolina-3-carboxílico
Formula Molecular	C ₁₆ H ₁₈ FN ₃ O ₃	C ₁₈ H ₂₀ FN ₃ O ₄	C ₁₇ H ₁₈ FN ₃ O ₃
Peso Molecular	319,33	361,4	331,34
XLogP3	-1	-0.4	-1.1
Masa exacta	319.13321961	361.14378429	331.13321961
Complejidad	519	634	571
Descripción física	Sólido	Sólido	Sólido
Color/Forma	Polvo cristalino entre blanco y amarillo claro	Cristal o polvo cristalino de color blanco amarillento claro a blanco amarillento	Polvo cristalino entre tenue y amarillo claro
Punto de fusión	227-228 °C	225-227 °C	255-257 °C
Solubilidad	178000 mg/l En agua, 0,28 mg/ml a 25 °C. La solubilidad en agua depende del pH, aumentando bruscamente a pH<5 o pH >10.	>54.2 [ug/ml] Poco soluble en agua	<1 mg/ml En agua, 30000 mg/l a 20 °C
LogP	-1,03	2,1	0,28
Log Kow	0,46	-0,39	0,28 (no ionizado)
Ácido pKa	6,23	6,1	6,16
Básico pKa	8,51	8,12	8,62

Norfloxacina (NOR); Levofloxacina (LEV); Ciprofloxacina (CIP).

4.3.3. Criterios de búsqueda.

Con la finalidad de realizar una revisión bibliográfica exhaustiva, completa y rigurosa referida a las técnicas de análisis de NOR, LEV y CIP en el medioambiente acuático a nivel internacional, se establecieron una serie de criterios.

a) Fuentes.

- Se utilizaron bases de datos contrastadas, de reconocido prestigio y de amplio alcance con el objeto de garantizar la cobertura de los artículos científicos y publicaciones más representativas. Entre las mismas cabe reseñar: *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, *ScienceDirect* y *Google Académico*.
- Se incluyeron principalmente artículos de revistas científicas especializadas en las siguientes áreas: “*Ciencias Ambientales*”, “*Ingeniería Química*”, “*Toxicología*”, “*Química Analítica*” y “*Ciencias Multidisciplinares*”.

b) Keywords.

- Se emplearon palabras clave relacionadas con la temática de forma individual y en combinación, y tanto en español como en inglés según fuese el idioma de la fuente.
- Palabras clave utilizadas en la búsqueda: “*Contaminantes emergentes*”, “*Antibióticos*”, “*Ciprofloxacino*”, “*Eritromicina*”, “*Levofloxacino*”, “*Metronidazol*”, “*Norfloxacino*”, “*Ofloxacino*”, “*Sulfametoxazol*”, “*Trimetoprima*”, “*Agua*”, “*Aguas residuales*”, “*Agua de mar*”, “*Medioambiente acuático*”, “*Detección*”, “*Ocurrencia*”, “*Eliminación*”, “*Técnicas de análisis*”, “*HPLC*”.
- Se analizaron aquellos artículos que detectaran al menos uno de los tres antibióticos seleccionados.

c) Reglas de inclusión y exclusión.

- Se analizaron publicaciones de los últimos 20 años para asegurar la vigencia de la información, aunque también se tuvieron en cuenta las referencias históricas importantes.
- Se dio preferencia a las revistas científicas con alto índice de impacto y revisión por pares.
- Solo se analizaron artículos escritos en dos idiomas (inglés y español) por motivos de entendimiento y acceso a la información.

d) Planificación de búsqueda.

- Se emplearon funciones de búsqueda avanzada con el objeto de poder filtrar entre todo el volumen de publicaciones. Entre los filtros utilizados hay que destacar: fecha de publicación, área temática y palabras clave.

- Se examinaron minuciosamente las referencias bibliográficas de cada artículo seleccionado con el objeto de identificar publicaciones complementarias significativas.

4.3.4. Resultados.

Para la selección de las técnicas de análisis óptimas, en la **Tabla 6** y en la **Tabla 7** se muestra el resultado de la revisión bibliográfica relativa a las principales técnicas de análisis utilizadas para la detección de antibióticos en diferentes tipos de agua. En cada caso se detalla el país, el tipo de agua, las metodologías (incluido el tipo de cartucho en SPE), las recuperaciones, el efecto matriz, los límites de detección (LOD), el año y la referencia bibliográfica. Los métodos de masa y los métodos ópticos se examinaron por separado en las citadas tablas.

Hay que especificar que cuando no se disponía del LOD de la publicación, se han incorporado y especificado el límite de cuantificación (LOQ), el límite de detección del método (MDL) o el límite de cuantificación del método (MQL).

Tabla 6. Métodos de masas. Metodologías utilizadas para la extracción y determinación de analitos seleccionados y sus parámetros analíticos. Fuente: Adaptado de varias.

País	Tipo de agua	Metodología	Recuperación (%)	Efecto Matriz (%)	LOD (ng/l)	Año	Referencia
China Hong Kong	Agua de mar Aguas residuales	SPE (Oasis HLB) + HPLC-MS/MS	Agua de mar: 78 (NOR) Aguas residuales: 100 (NOR)		Agua de mar: 6 (NOR) Aguas residuales: 5,3 (NOR)	2009	(Minh et al., 2009)
Australia	Aguas residuales	SPE (Oasis HLB) + HPLC-MS/MS			2000 (CIP) 2000 (NOR)	2007	(Watkinson et al., 2007)
USA	Aguas residuales	SPE (Oasis HLB) + HPLC-MS/MS	57 (CIP)		MDL: 7,28 (CIP)	2008	(Spongberg & Witter, 2008)
España	Aguas residuales	SPE (Oasis HLB) + HPLC-QTRAP-MS	70 (CIP)	-32 (CIP)	MDL: 3 (CIP) MQL: 10 (CIP)	2007	(Martínez Bueno et al., 2007)
España	Río	SPE (Oasis HLB) + HPLC-QTRAP-MS/MS	52 (NOR) 50 (CIP)		MDL: 3 (NOR); 2 (CIP) MQL: 10 (NOR); 6 (CIP)	2010	(Martínez Bueno et al., 2010)
España	Aguas residuales Aguas superficiales	SPE (Oasis HLB) + UHPLC-MS/MS	Aguas residuales / Aguas superficiales 34-35 / 97-117 (NOR) 42-67 / 70-101(CIP)		Aguas residuales / Aguas superficiales LOQ: 46 /18 (CIP) 25 /11 (NOR)	2011	(Gracia-Lor et al., 2011)
USA	Aguas residuales	SPE (Oasis HLB) + UHPLC-MS/MS	67 (CIP)		MDL: 10 (CIP)	2014	(Kostich et al., 2014)
España	Aguas residuales	SPE (Oasis HLB) + UHPLC-MS/MS	86,2 (CIP) 82,4 (LEV) 85,3 (NOR)		8,6 (CIP) 9,1 (LEV) 8,5 (NOR)	2013	(Guedes-Alonso et al., 2013)
Grecia	Aguas residuales	SPE (Oasis HLB) + LC-DAD-MS	Aguas residuales: 73-84 (CIP)	5 (CIP)	Aguas residuales: 14,7-18,4 (CIP)	2016	(Papageorgiou et al., 2016)
Malaysia	Río	SPE (Oasis HLB) + ELISA	66,93-67,66 (CIP)			2018	(Praveena et al., 2018)
Emiratos Árabes Unidos	Aguas residuales	SPE (Oasis HLB) + UPLC-MS	81,6-99,1 (CIP)	2 – 3	1,5 (CIP)	2019	(Semreen et al., 2019a)
México	Aguas residuales	SPE (Oasis HLB) + GC/MS			MDL: 16,5 (CIP) 50,5 (NOR)	2018	(Lesser et al., 2018)
México	Aguas residuales	SPE (Oasis HLB) + HPLC-MS/MS			LOQ: 13,2 (CIP) 33,3 (NOR)	2016	(Estrada-Arriaga et al., 2016)
Brasil	Aguas superficiales	SPE (Oasis HLB) + HPLC-MS/MS	102 (CIP) 104-105 (NOR)		0,13 (CIP) 0,13 (NOR)	2011	(Locatelli et al., 2011)
Brasil	Río Aguas residuales	SPE (Oasis HLB) + HPLC-MS/MS	149 (CIP) 101 (NOR)	3 (CIP) 3 (NOR)	MDL: 3,3 (CIP) 9 (NOR)	2014	(Jank et al., 2014)
Costa Rica	Agua dulce Agua salada	SPE (Strata-X) + HPLC-MS/MS	Agua dulce: 55 (CIP) 51 (NOR) Agua salada: 103 (CIP) 100 (NOR)		LOQ Agua dulce: 21 (CIP) 20 (NOR) LOQ Agua salada: 31 (CIP) 38 (NOR)	2011	(Spongberg et al., 2011)

Tabla 6. Métodos de masas. Metodologías utilizadas para la extracción y determinación de analitos seleccionados y sus parámetros analíticos. Fuente: Adaptado de varias.

País	Tipo de agua	Metodología	Recuperación (%)	Efecto Matriz (%)	LOD (ng/l)	Año	Referencia
Finlandia	Aguas superficiales Aguas residuales	SPE (Oasis HLB) + LC-MS/MS	Aguas superficiales: 80 (CIP) 75 (NOR) Aguas residuales: 70 (CIP) 70 (NOR)	Aguas superficiales: -20 (CIP) -27 (NOR)	Aguas superficiales: 2 (CIP) 3 (NOR)	2016	(Ngumba et al., 2016)
Reino Unido	Río Aguas residuales	SPE (Oasis HLB) + UHPLC-MS/MS	Río: 52,3-97,4 (NOR) Aguas residuales: 82,7-114,5 (NOR)		MDL: Río: 1,5 (NOR) Aguas residuales: 3 (NOR)	2012	(Zhou et al., 2012)
España	Aguas superficiales Aguas residuales	SPE (Oasis HLB) + UHPLC-MS/MS	Aguas superficiales: 99,4 (CIP) 92,5 (NOR) Aguas residuales: 75,2-84,2 (CIP) 35,5-112,9 (NOR)	Aguas superficiales: 295.9 (CIP) -410.1 (NOR) Aguas residuales: -173 – 366 (CIP) -88.1 – 1.7 (NOR)	MDL Aguas superficiales: 54 (CIP) 8 (NOR) MDL Aguas residuales: 113-418 (CIP) 34-100 (NOR)	2011	(López-Serna et al., 2011)
China	Aguas residuales Aguas superficiales	SPE (Oasis HLB) + HPLC-MS/MS	88,7-96,7 (CIP)		MQL: 40 (CIP)	2012	(Wei et al., 2012)
España	Agua de mar	SPE (Oasis HLB) + HPLC-MS/MS	81,4 (CIP) 80,2 (NOR)		1 (CIP) 2,8 (NOR)	2013	(Afonso-Olivares et al., 2013)
China	Río Agua de mar	SPE (CNW Poly-Sery HLB) + UHPLC-MS/MS	Río: 105 (NOR) 109 (CIP) Agua de mar: 103 (NOR) 104 (CIP)		0,025 (NOR) 0,022 (CIP)	2022	(Zhu et al., 2022)
Tailandia	Río	HF LPME + UHPLC-MS/MS	84,2 (CIP)		60 (CIP)	2011	(Yudthavorasit et al., 2011)
Japón	Río Aguas residuales	SPME + HPLC-MS/MS	Río: 90-97 (CIP) 87-92,5 (NOR)		17 (CIP) 29 (NOR)	2006	(Mitani & Kataoka, 2006)
India	Aguas residuales Aguas superficiales	QuEChERS + HPLC-QTRAP-MS/MS	Aguas superficiales: 102 (CIP) Aguas residuales: 99 (CIP)		33 (CIP)	2017	(Kachhawaha et al., 2017b)

Norfloxacin (NOR); Levofloxacin (LEV); Ciprofloxacin (CIP); Solid-phase extraction (SPE); High-performance liquid chromatography (HPLC); Mass spectrometry (MS); Quadrupole-linear ion trap (QTRAP); Ultra-high-performance liquid chromatography (UHPLC); Liquid chromatography (LC); Diode array detection (DAD); Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); Ultra-performance liquid chromatography (UPLC); Gas chromatography (GC); Hollow-fiber liquid-phase micro-extraction (HF LPME); Solid-phase micro-extraction (SPME); Quick, easy, cheap, effective, rugged and safe (QuEChERS).

Tabla 7. Métodos ópticos. Metodologías utilizadas para la extracción y determinación de analitos seleccionados y sus parámetros analíticos. Fuente: Adaptado de varias.

País	Tipo de agua	Metodología	Recuperación (%)	Efecto Matriz (%)	LOD (ng/l)	Año	Referencia
Pakistán	Aguas residuales	LLE + HPLC-DAD			282000 (CIP) 401000 (LEV)	2020	(Zafar et al., 2020)
España	Agua mineral Agua de escorrentía	DLLME + UHPLC-DAD	Agua mineral: 89-108 (CIP) 84-110 (LEV) Agua de escorrentía: 112-115 (CIP) 93-116 (LEV)		Agua mineral: 5610 (CIP) 7740 (LEV) Agua de escorrentía: 10500 (CIP) 4260 (LEV)	2013	(Herrera- Herrera et al., 2013)
Pakistán	Aguas subterráneas	SPE (Oasis HLB) + HPLC-DAD			50000 (CIP & LEV)	2017	(Hussain et al., 2017)
China	Aguas residuales	UA-DLLME + HPLC-UV	88-96 (NOR)		810 (NOR)	2011	(Yan et al., 2011)
Polonia	Aguas superficiales	HF-SLM + HPLC-DAD	70-80 (CIP & NOR)		10 (CIP) 18 (NOR)	2010	(Poliwoda et al., 2010)
España	Aguas residuales Río / lago / agua del grifo	HF-LPME + HPLC-DAD/FLD	Aguas residuales : 97-100 (NOR) 96-100 (CIP) Río / lago / agua del grifo: 100 (NOR) 100 (CIP)		DAD: 10 (CIP) 20 (NOR) FLD: 3 (CIP) 5 (NOR)	2011	(Ramos Payán et al., 2011)
China	Aguas residuales	SBSE-LD + HPLC-DAD	64 (CIP) 64 (NOR)		370 (CIP) 420 (NOR)	2010	(X. Huang et al., 2010)
Japón	Aguas superficiales Aguas residuales	DI			1000 (CIP) 2200 (NOR)	2006	(Mitani & Kataoka, 2006)
Etiopía	Agua del grifo Aguas residuales	SALLE + HPLC-DAD	Agua del grifo: 86,4-120 (CIP) Aguas residuales : 117 (CIP)		75 (CIP)	2019	(Gezahegn et al., 2019)
Alemania	Aguas residuales	SPE (Strata-X) + HPLC-DAD/FLD	89-110 (CIP) 87-90 (NOR)		MDL: 1 (CIP) 50 (NOR)	2014	(Ašperger et al., 2014)

Norfloxacin (NOR); Levofloxacin (LEV); Ciprofloxacin (CIP); Liquid-Liquid extraction (LLE); High-performance liquid chromatography (HPLC); Diode array detection (DAD); Ultrasound-assisted (UA); Dispersive liquid-liquid micro-extraction (DLLME); Hollow fiber supported liquid membranes (HF-SLM); Hollow-fiber liquid-phase micro-extraction (HF-LPME); Stir bar sorptive extraction and liquid desorption (SBSE-LD); Ultra-high-performance liquid chromatography (UHPLC); Ultraviolet (UV); Fluorescence Detector (FLD); Direct injection (DI); Salting-out assisted liquid-liquid extraction (SALLE); Solid-phase extraction (SPE)

4.3.5. Frontera de conocimiento.

Datos generales.

En el Apartado 4.3 de la presente Tesis Doctoral se han revisado un total de 35 publicaciones científicas comprendidas en el periodo 2006-2020 que analizan las fluoroquinolonas CIP, NOR y LEV. En cuanto a los métodos para la determinación de estos CEs, 25 corresponden a métodos de masas y 10 a métodos ópticos.

Un dato importante es que los antibióticos no siguen una simetría en su análisis. La fluoroquinolona más examinada fue CIP, la cual está presente en el 91% de las publicaciones. A continuación, se encuentra NOR con un 63% y, a distancia, LEV con un 11%.

Otro dato significativo es que solo el 11% de las publicaciones consultadas analizaron el agua de mar, lo cual evidencia la necesidad de intensificar los estudios para este tipo de agua.

En lo referido a las técnicas de análisis, se aprecia que predominan los métodos de masas sobre los métodos ópticos con ratio de 10/35.

Métodos de masas.

Es importante destacar que el cartucho más utilizado en el *Solid-phase extraction* (SPE) es el Oasis HLB, utilizado en el 80% de los casos. En los artículos que analizaron agua de mar, el cartucho Oasis se utilizó en el 50% de los casos, mientras que en el resto se empleó cartuchos diferentes como Strata-X from Phenomenex y Poly-Sery HLB from CNW Technologies.

En particular, para los casos de agua de mar, los modelos que se utilizaron en las publicaciones consultadas fueron los Oasis HLB (6 ml, 200 mg) de Waters, cartuchos Strata X polymeric (6 ml, 200 mg) de Phenomenex, diferentes variantes de los cartuchos Poly-Sery (6 ml, 500 mg) de CNW Technologies, incluyendo los modelos HLB, MCX, MAX y XAD2, así como todos los C18. Se observó que, en todos los casos, el tamaño del cartucho era el mismo (6 ml) y que la cantidad de solvente variaba entre 200 y 500 mg.

Las técnicas de análisis empleadas con mayor frecuencia fueron la *High-performance liquid chromatography - Mass Spectrometry / Mass Spectrometry* (HPLC-MS/MS) y la UHPLC-MS/MS, las cuales se utilizaron en el 84% de las publicaciones. Otra alternativa utilizada en menor grado fue la *High-performance liquid chromatography - Quadrupole-linear ion trap - Mass Spectrometry / Mass Spectrometry* (HPLC-QTRAP-MS/MS). Por su parte, la microextracción se utilizó raramente, figurando solo en el 12% de los casos de MS/MS.

Los equipos empleados para la medición de las muestras son principalmente de dos marcas: *Waters* y *Applied Biosystem*, los cuales se diferencian entre una y otra publicación según el año de fabricación.

Métodos ópticos.

Se observó que las metodologías utilizadas son muy diversas, aunque en el 80% de los casos se empleó DAD. La DI rara vez se usa y se apreció una amplia variedad de tipos de muestras analizadas con métodos ópticos.

Para fines de medición, se detectó el uso de equipos de una amplia variedad de marcas, entre ellas *Thermo Scientific*, *Sunnyvale*, *Shimadzu* y *Agilent Technologies*. Por último, subrayar que en ninguna publicación se analizó muestras de agua de mar.

Efecto matriz.

El efecto matriz se analizó solo en el 24% de las publicaciones que utilizaron métodos de masas. En oposición, en los métodos ópticos no consideraron necesario el estudio del efecto matriz en ningún artículo. Además, en las publicaciones que analizaron muestras de agua de mar, este efecto no fue estudiado en ningún caso.

Recuperaciones.

Para las recuperaciones, se calculó la tasa promedio para cada antibiótico. En los casos en que había más de un valor o un rango de valores para el mismo antibiótico (por ejemplo, para diferentes tipos de agua), se eligió el valor más bajo para calcular el promedio.

Los métodos ópticos presentaron porcentajes de recuperación ligeramente superiores a los métodos de masas en los tres antibióticos, con diferencias del orden del 2 al 4% según la fluoroquinolona. Mientras los métodos ópticos alcanzan porcentajes del 82%, 81% y 84% para CIP, NOR y LEV, los métodos de masas se quedan en el 78%, 73% y 82% para CIP, NOR y LEV.

En concreto, en las publicaciones que analizaron agua de mar, se detectaron porcentajes mínimos del 50% y porcentajes máximos por encima del 100%, lo que sugiere que la concentración de sal en las muestras influye en gran medida en los porcentajes de recuperación.

Límite de Detección (LOD).

En lo referido a los LOD, se decidió compararlos en la **Figura 13**. En la misma se muestran los rangos intermedios de distribución, así como los valores máximos y mínimos consultados en la revisión bibliográfica. En los casos en los que no estaba disponible, se señalaron los valores de MDL, MQL o LOQ en ese orden. Además, si había más de un valor para un mismo antibiótico, se seleccionó el valor más bajo.

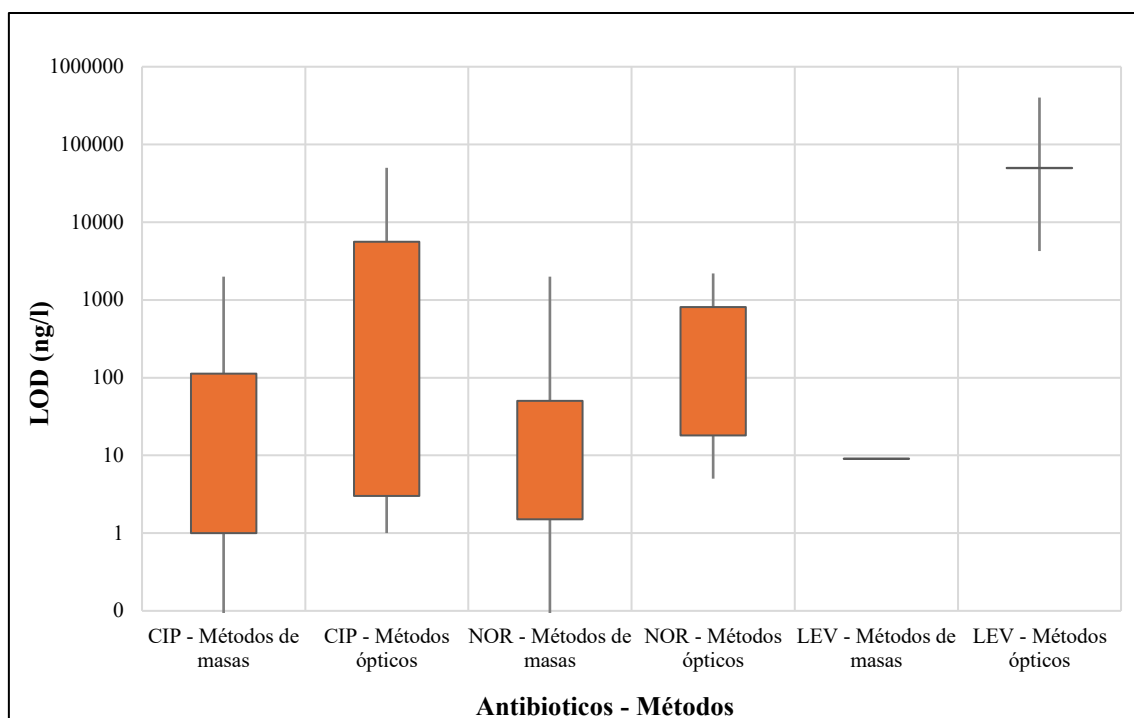


Figura 13. Rangos intermedios, valores máximos y mínimos de los límites de detección (LOD) para cada antibiótico y método según las referencias bibliográficas consultadas. Fuente: Elaboración propia.

Conclusiones de las técnicas de análisis.

Los métodos principalmente utilizados para la detección de CIP, NOR y LEV en diferentes tipos muestras de agua se pueden dividir en dos bloques: métodos de masas y métodos ópticos.

En la comparativa, los métodos de masa tienen la ventaja de lograr un LOD más bajo, con rangos generalmente entre 0,022 y 60 ng/l, en oposición con los métodos ópticos que oscilan entre 75 y 50000 ng/l.

En lo que se refiere al estudio de estas tres fluoroquinolonas en muestras de agua de mar, se observa que solo fue analizado en el 11% de los artículos consultados, con porcentajes de recuperación comprendidos entre el 78% y el 104%. Esta baja frecuencia de estudio denota la necesidad de incrementar los análisis de CIP, NOR y LEV en muestras con altas concentraciones de NaCl.

En lo relativo al efecto matriz, la no consideración de este estudio es digno de atención debido al escaso porcentaje de publicaciones consultadas que se refieren a la problemática de la presencia de antibióticos en agua de mar.

Finalmente, se debe destacar que la combinación de SPE (Oasis HLB) + UHPLC-MS/MS es la técnica de análisis más frecuente. Se empleó en el 80% de las publicaciones relativas a métodos de masas (con una ratio de 20/25 artículos) presentando resultados satisfactorios en la mayoría de los casos para diferentes tipos de aguas.

Capítulo 5. Avances para establecer los objetivos definitivos.

Para poder detectar y cuantificar las fluoroquinolonas a concentraciones muy bajas (del orden de $\mu\text{g/l}$) en las muestras de agua se precisa de una técnica de análisis optimizada. Sin la misma, no sería posible poder evaluar el rendimiento de ningún proceso de eliminación.

En los siguientes capítulos se procederá a la realización de los ensayos experimentales estableciendo como punto de partida las conclusiones extraídas de la revisión bibliográfica recogida en el Capítulo 4, la cual permitió:

1. Cuantificar las concentraciones existentes de los antibióticos en el medioambiente acuático, ubicadas en el orden de $[0,003, 20,3] \mu\text{g/l}$.
2. Establecer que la OI puede ser un proceso potencialmente válido para la eliminación de los antibióticos.
3. Seleccionar la técnica de análisis más empleada con resultados satisfactorios, la cual combina la SPE (con cartucho Oasis HLB) y la UHPLC-MS/MS. Se procede a ensayar esta técnica de análisis en agua bajo diversas condiciones de salinidad contaminada con una serie de fluoroquinolonas en simultaneo.

El objetivo de estos ensayos experimentales es testear y optimizar, si fuese posible, la técnica de análisis seleccionada: SPE (Oasis HLB) en combinación con UHPLC-MS/MS aplicada a unas condiciones de ensayo basadas en muestras de agua destilada contaminadas con CIP, NOR y LEV simultáneamente y a diferentes grados de salinidad.

Capítulo 6. Metodología.

6.1. Instalaciones.

Las fases de preparación y posterior realización de los ensayos experimentales se hicieron en tres laboratorios, todos pertenecientes a la ULPGC. A continuación se detallan los laboratorios utilizados, así como la actividad realizada en cada uno.

1. **Laboratorio de Tecnología Ambiental de la Escuela de Ingenierías Industriales y Civiles.** En estas instalaciones se prepararon y acondicionaron las muestras.
2. **Laboratorio de Control Analítico de Fuentes Medioambientales (CAFMA).** En estas instalaciones se prepararon los patrones de CIP, NOR y LEV.
3. **Laboratorio del grupo de investigación Análisis Químico Medioambiental (AQMA).** En estas instalaciones se realizaron la SPE y el posterior análisis con los equipos de UHPLC-MS/MS.



Ilustración 1. Laboratorio del grupo de investigación Análisis Químico Medioambiental. Fuente: (Grupo de Análisis Químico Medio Ambiental - ULPGC, 2025).

6.2. Instrumentación.

6.2.1. Equipos para SPE.

La SPE se realizó utilizando un colector de vacío marca *VARIAN*, con capacidad para conectar hasta 16 cartuchos de forma simultánea. Este equipo es el que permite la concentración de los analitos.

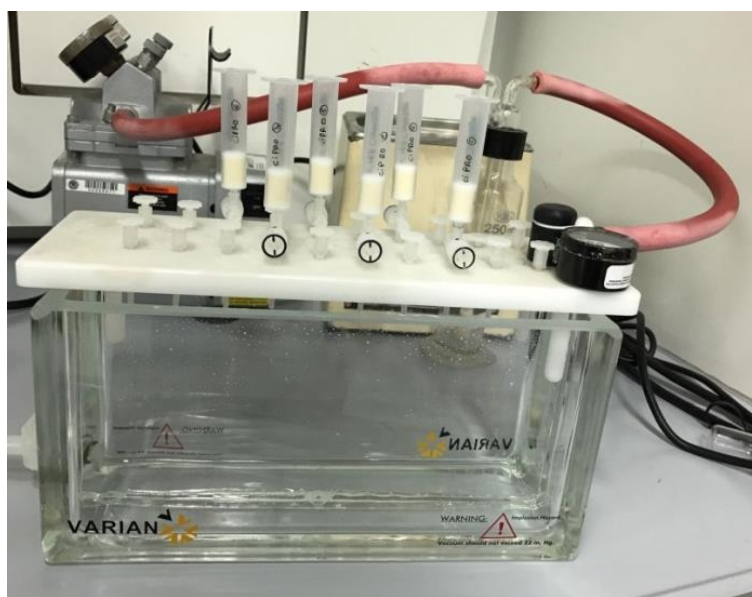


Ilustración 2. Colector de vacío marca *VARIAN*. Fuente: Elaboración propia.

6.2.2. Equipos para UHPLC–MS/MS.

El análisis cromatográfico de los patrones y muestras de antibióticos se realizó mediante un sistema de *Ultra-high-performance liquid chromatography - Mass Spectrometry / Mass Spectrometry* (UHPLC-MS/MS) de la marca *Waters*. Este sistema incluye un gestor de disolventes binarios *Acquity* (BSM), una columna con un calentador/enfriador gestionado a temperatura ambiente, un muestreador automático modelo 2777 y un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo con interfaz *Electrospray Ionization* (ESI).

Se utilizó una columna *Acquity* UPLC BEH C18 de dimensiones 2,1 x 50 mm y tamaño de partícula de 1,7 μm (*Waters Chromatography*, Barcelona, España).

Las condiciones de fase móvil fueron: H_2O con 0,1% v/v de ácido fórmico (componente A) y metanol (MeOH) como componente B. El análisis se realizó en modo isocrático al 25% de fase A, con un caudal de 0,3 ml/min y un volumen de inyección de muestra de 10 μl .



Ilustración 3. Sistema de cromatografía líquida de ultra alta resolución acoplada a espectrometría de masas en tándem (UHPLC-MS/MS) de la marca Waters. Fuente: Elaboración propia.

6.2.3. Materiales y equipos auxiliares.

Para el acondicionamiento del agua y la preparación de los patrones y muestras se utilizaron los siguientes materiales y equipos auxiliares:

- Vasos de precipitado.
- Pipetas (volumétricas y automáticas).
- Matraces aforados.
- Pipetas Pasteur.
- Probetas.
- Espátulas.
- Erlenmeyer.
- Pesa de precisión.
- Removedores eléctricos con imán.
- pH-metro de la marca VCR, modelo pH 110.
- Termómetros analógicos.

6.3. Reactivos y productos químicos.

6.3.1. Antibióticos.

Las fluoroquinolonas seleccionadas para los ensayos de esta Tesis Doctoral (NOR, LEV y CIP) se seleccionaron por su presencia y potencial impacto en el medioambiente acuático, así como por su elevado nivel de consumo en la sociedad, tal como se justificó en el Apartado 4.3.2.

Las marcas y características específicas de las tres fluoroquinolonas se detallan a continuación:

- Norfloxacin (NOR): Obtenida de Sigma-Aldrich, código N9890-5G (lote SLBX1642).
- Levofloxacin (LEV): Adquirida de Sigma, código 28266-10G-F (lote 088M4887V).
- Ciprofloxacino (CIP): Proporcionada por PanReac AppliChem ITW, código A4556,0005 (lote 8C015915).



Ilustración 4. Antibióticos NOR, LEV y CIP utilizados. Fuente: Elaboración propia.

6.3.2. Reactivos empleados en la preparación de las muestras.

En la **Tabla 8** se muestra una lista detallada de los reactivos químicos utilizados en los ensayos experimentales. Se detalla en cada caso la fórmula química, la casa comercial, el grado de pureza y la justificación de su uso.

La sal utilizada para el acondicionamiento de las muestras de agua fue una sal marina de alta pureza, obtenida a partir de la cristalización de una salmuera saturada en cloruro sódico, con una granulometría de 0 a 12 mm y una humedad máxima del 3%.



Ilustración 5. Cloruro de sodio utilizado. Fuente: Elaboración propia.

Tabla 8. Reactivos químicos utilizados en los ensayos. Fuente: Elaboración propia.

Reactivo	Fórmula	Casa Comercial	Pureza	Justificación de uso
Hidróxido de sodio	NaOH	PROBUS	97,5%	Ajustar el pH.
Ácido clorhídrico	HCl	LABKEM	38%	Ajustar el pH.
Cloruro de sodio	NaCl	SALINS	99,4%	Utilizada para preparar agua a distintas calidades salinas.

6.4. Materiales para SPE.

Los cartuchos seleccionados para la SPE fueron los Oasis HLB de *Waters* (6 ml, 200 mg y 500 mg). Estos cartuchos son un sorbente polimérico universal de fase reversa, desarrollado para la extracción de una amplia gama de compuestos ácidos, básicos y neutros.

La química Hidrofílica-Lipofílica equilibrada de estos cartuchos permite la retención tanto hidrofílica como lipofílica de los analitos. Cada cartucho, fabricado en polipropileno, presenta un tamaño de partícula de 30 μm y un tamaño de poro de 80 Å, siendo estable en un rango de pH de 0 a 14 y humectable en agua (*Oasis HLB 6 Cc Vac Cartridge, 200 Mg Sorbent per Cartridge, 30 Mm, 30/Pk - WAT106202 | Waters, 2023*).



Ilustración 6. Cartuchos de Oasis HLB de Waters utilizados. Fuente: (*Oasis HLB 6 Cc Vac Cartridge, 200 Mg Sorbent per Cartridge, 30 Mm, 30/Pk - WAT106202 | Waters, 2023*).

6.5. Ensayos preliminares.

Objetivo general.

- Diseñar y establecer la secuencia metodológica que se aplicará en las etapas posteriores de la investigación en los ensayos experimentales definitivos.

Objetivos específicos.

- **Puesta a punto de los materiales y equipos:** Establecer la configuración óptima de los materiales y equipos necesarios para la preparación de los patrones y las muestras.
- **Automatización del procedimiento:** Automatizar el procedimiento de SPE, incluyendo la optimización de los cartuchos utilizados y otros materiales y equipos utilizados.
- **Análisis de variables en la SPE:** Evaluar el impacto de las principales variables que pueden afectar al proceso de SPE, como el pH de las muestras, el procedimiento de enjuague de los cartuchos, los niveles de concentración de NaCl y las concentraciones de antibióticos, con el fin de analizar el efecto de cada una de estas variables en los resultados.
- **Evaluación de la repetibilidad:** Examinar las respuestas y la repetibilidad de los equipos de UHPLC-MS/MS a partir de los resultados obtenidos en los análisis de muestras y patrones.

Ensayos realizados.

- Durante la fase de ensayos preliminares, se llevaron a cabo un total de cinco ensayos, lo que se traduce en el análisis de 258 muestras de agua y patrones mediante UHPLC-MS/MS. Para el SPE se opta como punto de partida por comenzar replicando el procedimiento ensayado previamente en el laboratorio AQMA (Afonso-Olivares et al., 2015).
- Los análisis incluyeron patrones con concentraciones entre 4 y 420 $\mu\text{g/l}$, así como muestras de agua a diferentes calidades salinas comprendidos entre 0,2 y 36 g/l de NaCl y a diversas concentraciones de los tres antibióticos simultáneamente comprendidos entre 0,2 y 10 $\mu\text{g/l}$ previo al SPE, es decir, entre 4 y 2000 $\mu\text{g/l}$, tras SPE.
Las concentraciones empleadas se justifican por encontrarse dentro del rango de las concentraciones de antibióticos presentes en el medioambiente acuático, ubicadas en el orden de [0,003 , 20,3] $\mu\text{g/l}$ (ver la **Tabla 2** ubicada en la revisión bibliográfica del Capítulo 4).
- Las especificaciones de las condiciones de ensayo de estas pruebas preliminares, así como los resultados completos obtenidos se detallan en el **Anexo I**.

Conclusiones extraídas.

- **Optimización de las curvas de calibrado:** Se identifica la necesidad de profundizar en el análisis de los patrones para optimizar las curvas de calibrado, con el objeto de alcanzar una mayor precisión y repetibilidad en las mediciones.
- **Incremento del factor de concentración en SPE:** Se considera aumentar de 200 a 500 el factor de concentración de las muestras durante la SPE, con el objetivo de incrementar los porcentajes de recuperaciones obtenidos, lo que se traduciría en una mayor eficiencia del proceso.
- **Establecimiento de la concentración de antibióticos de referencia:** Se determina la importancia de fijar una concentración uniforme de antibióticos en todas las muestras de agua, con el fin de evaluar el efecto de la variable más influyente: la concentración de NaCl en las muestras.

6.6. Secuencia metodológica.

6.6.1. Introducción.

En este apartado se describe el procedimiento empleado para la preparación, análisis y evaluación de una serie de muestras contaminadas simultáneamente con las fluoroquinolonas NOR, LEV y CIP y a diferentes calidades salinas mediante la técnica de análisis: SPE + UHPLC-MS/MS.

La decisión de analizar muestras de agua destilada a diferentes concentraciones de NaCl contaminadas con NOR, LEV y CIP simultáneamente se justifica por dos razones.

En primer lugar, el argumento para evaluar muestras a diferentes concentraciones de NaCl es simular los flujos de agua de una planta de OI (agua de alimentación a 32 g/l de NaCl y agua de permeado a 0,2 g/l de NaCl).

En segundo lugar, la razón para evaluar los tres antibióticos simultáneamente es que los artículos publicados que ensayan con los flujos procedentes de la OI, lo hacen para un solo antibiótico (Alonso et al., 2018), en combinación con otros métodos (Sahar et al., 2011b), o utilizando otros tipos de agua, generalmente aguas residuales (Košutić et al., 2007). Ningún artículo consultado en la revisión bibliográfica ensayo estos tres antibióticos simultáneamente (NOR, LEV y CIP) en muestras de agua a diferentes calidades salinas utilizando la técnica de análisis: *Solid-phase extraction + Ultra-high-performance liquid chromatography - Mass Spectrometry / Mass Spectrometry* (SPE + UHPLC-MS/MS) como método analítico (Afonso-Olivares et al., 2013; Bayen et al., 2014; Borecka et al., 2013; González-Gaya et al., 2018; Spongberg et al., 2011). Esto le proporciona un carácter innovador a la presente Tesis Doctoral.

6.6.2. Etapas del procedimiento.

1. Preparación de patrones de NOR, LEV y CIP.

- ✓ Se realizan los acondicionamientos previos de los antibióticos. Debido a que los tres antibióticos adquiridos estaban en estado sólido (polvo), se decidió diluirlos en metanol por agitación y ultrasonidos a una concentración de 1000 mg/l cada uno. Esto se hizo para garantizar su total disolución en las futuras muestras y patrones.
- ✓ Se prepararán los patrones de los antibióticos NOR, LEV y CIP a distintas concentraciones comprendidas entre 5 y 250 µg/l.
Se escogieron dentro de ese rango porque sería el equivalente a contaminar las muestras de agua con valores comprendidos entre (0,01 , 0,5) µg/l dado que se decide realizar en el SPE un factor de preconcentración de las muestras de agua de 500. Estos valores se aproximan al límite inferior del rango de las concentraciones de antibióticos presentes en el medioambiente acuático, ubicadas en el orden de [0,003 , 20,3] µg/l (véase la **Tabla 2** ubicada en la revisión bibliográfica del Capítulo 4).
- ✓ Para la preparación de los patrones de NOR, LEV y CIP se emplea agua destilada y metanol como solventes.

2. Análisis de patrones.

- ✓ Se analizan los patrones de NOR, LEV y CIP utilizando la técnica cromatográfica de UHPLC-MS/MS. La elección de esta se justificó en el Capítulo 4, Apartado 4.3.5.

3. Resultados de patrones (áreas).

- ✓ Los resultados obtenidos en los equipos de UHPLC-MS/MS se expresan mediante áreas bajo curvas en términos de ud^2 , las cuales manifiestan la cantidad de cada fluoroquinolona detectada.

4. Curvas de calibrado de patrones.

- ✓ Se realizan curvas de calibrado partiendo de los resultados de áreas obtenidos en la etapa anterior. Estas curvas permiten evaluar las desviaciones que se pudiesen producir.

5. Determinación del solvente para el patrón.

- ✓ Se comparan los resultados de áreas obtenidos y las curvas de calibrado en agua y metanol y se determina el solvente a utilizar para preparar los patrones.

6. Determinación de la concentración.

- ✓ A partir de las curvas de calibración y los resultados de áreas obtenidos, se determina la concentración del patrón a ensayar y por ende la concentración de

NOR, LEV y CIP que se utilizará para contaminar las muestras de agua teniendo en cuenta que se realizará un factor de preconcentración de 500 en la SPE.

7. Preparación de patrones.

- ✓ Se preparan de nuevo los patrones de NOR, LEV y CIP empleando ahora el solvente seleccionado y la concentración determinada en las etapas 6 y 7.

8. Preparación de las muestras de agua a diferentes calidades salinas.

- ✓ Se preparan dos tipos de muestras de agua destilada a diferentes concentraciones salinas. Una a 0.2 g/l de NaCl reproduciendo el flujo de permeado de una membrana de OI y otra a 32g/l de NaCl emulando el flujo de permeado de una membrana de OI.

9. Contaminación de las muestras.

- ✓ Se contaminan las muestras de agua a diferentes calidades salinas preparada en la etapa 8 empleando los patrones de NOR, LEV y CIP preparados en la etapa 7.

10. Extracción en fase sólida (SPE).

- ✓ Se realiza la SPE de las muestras contaminadas en la etapa 9 siguiendo las directrices óptimas reportadas en la referencia bibliográfica (Afonso-Olivares et al., 2013). En esta etapa se procederá a concentrar las muestras en una proporción de 500:1, lo que implica utilizar un volumen de muestra de 500 ml para finalmente eluir en 1 ml.

11. Análisis de muestras y patrones con UHPLC-MS/MS.

- ✓ Las muestras extraídas en la etapa 10, junto con los patrones preparados en la etapa 7, se someten a análisis mediante los equipos de UHPLC-MS/MS.
- ✓ Se obtienen los resultados tanto de las muestras como de los patrones expresados en términos de áreas bajo las curvas.

12. Análisis integral de los resultados.

- ✓ Se realiza un examen integral de los resultados obtenidos comparando los referidos a muestras y patrones con el objeto de evaluar la precisión, efectividad y eficacia de la técnica de análisis a través del cálculo de los porcentajes de recuperación.

13. Discusión sobre el efecto sal.

- ✓ Se procede a analizar y discutir el efecto que presenta el NaCl en los resultados de áreas obtenidos para CIP, NOR y LEV, así como en los porcentajes de recuperación calculados.

6.6.3. Tiempos de ejecución.

El tiempo de ejecución de cada ensayo de patrones programado se establece en 10 horas de laboratorio e incluye:

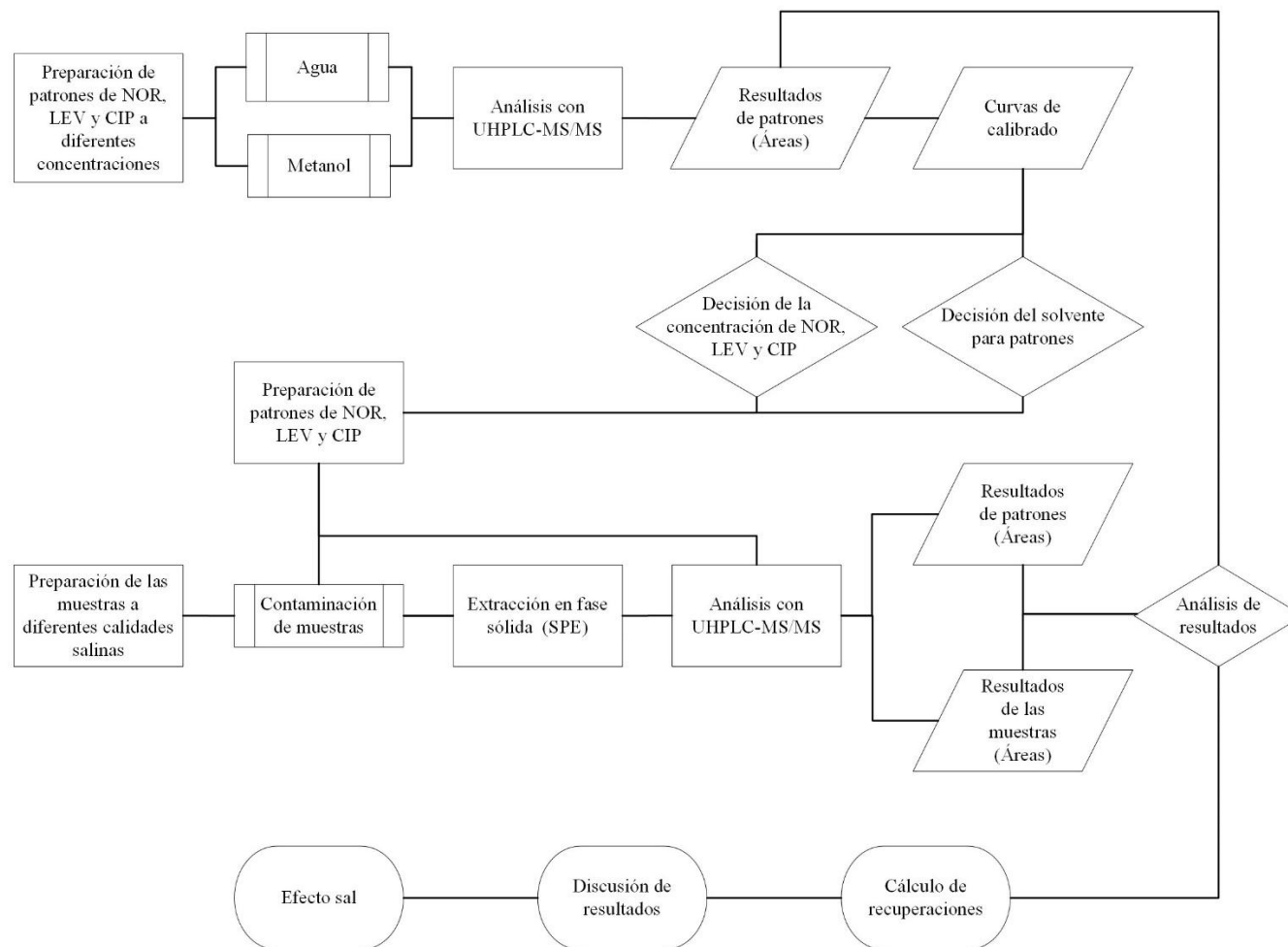
- Preparación de los tres patrones de cada antibiótico.
- Análisis en equipos de UHPLC-MS/MS.

El tiempo de ejecución de cada ensayo de muestras de agua contaminada con los CEs programado se establece en 40 horas de laboratorio e incluye:

- Preparación de los tres patrones de cada antibiótico.
- Preparación de las muestras de agua contaminada con CEs.
- Extracción en fase sólida.
- Análisis en equipos de UHPLC-MS/MS.

6.6.4. Diagrama de flujo.

En la **Figura 14** se muestra un diagrama de flujo que recoge la secuencia metodológica descrita. En el mismo se aprecia de forma diferenciada las etapas de preparación de patrones y muestras, SPE, análisis cromatográfico, análisis integral de resultados y discusión del efecto sal.



Norfloxacin (NOR), levofloxacin (LEV) y ciprofloxacin (CIP).

Cromatografía líquida de ultra alta resolución, espectrometría de masas en tándem con ionización por electrospray (UHPLC, MS/MS (ESI)).

Figura 14. Secuencia metodológica de los ensayos. Fuente: Elaboración propia.

Capítulo 7. Desarrollo de los ensayos experimentales.

7.1. Ensayos con patrones. Curvas de calibrado.

Para decidir la concentración de los patrones de los tres antibióticos y el solvente a utilizar, se realizaron 6 ensayos más de patrones. Las condiciones de cada ensayo y los resultados completos obtenidos se recogen en el *Anexo II (ensayos 6-11)*.

A partir de los resultados de obtenidos, se realizaron múltiples curvas de calibración de patrones de NOR, LEV y CIP, a diferentes concentraciones comprendidas entre 5 y 250 $\mu\text{g/l}$. Además, se evaluaron los patrones tanto en agua como en metanol (ver *Figuras 15-17*). En el caso de CIP, todos los ensayos se realizaron por duplicado debido a su especial interés por haber figurado en la lista de vigilancia de sustancias para el seguimiento a escala de la Unión Europea (*EUR-Lex - 32020D1161 - EN - EUR-Lex*, 2022).

Para su evaluación se seleccionó el análisis de regresión lineal porque es una herramienta versátil en el análisis de datos. Permite cuantificar las relaciones entre una o más variables independientes y una variable dependiente. Además, es uno de los tipos de análisis más utilizados en la investigación médica (Pisică et al., 2022).

En las curvas de calibrado se observa un salto en el paso de 100 a 150 $\mu\text{g/l}$ (ver *Figuras 18-20*), encontrándose las mejores líneas de regresión con concentraciones entre 25 y 100 $\mu\text{g/l}$ en metanol para los tres antibióticos. En este caso, los coeficientes de regresión fueron de 0,99, 0,99 y 0,98 para NOR, LEV y CIP, respectivamente (ver *Figuras 21-23*).

Los resultados mostraron que patrones con una concentración de **75 $\mu\text{g/l}$** de cada antibiótico utilizando como solvente metanol, se aproximaba en gran medida a esas líneas de regresión en los tres casos.

En el SPE se pretende concentrar las muestras 500 veces, esto implicará contaminar las futuras muestras de agua destilada con una concentración de 0,15 $\mu\text{g/l}$ de cada antibiótico. Este nivel de concentración es realista ya que se encuentra dentro del rango de valores de concentración detectados para estos tres antibióticos en el medioambiente acuático internacional, la cual oscila entre 0,003 y 20,321 $\mu\text{g/l}$ (véase la *Tabla 2* ubicada en la revisión bibliográfica del Capítulo 4).

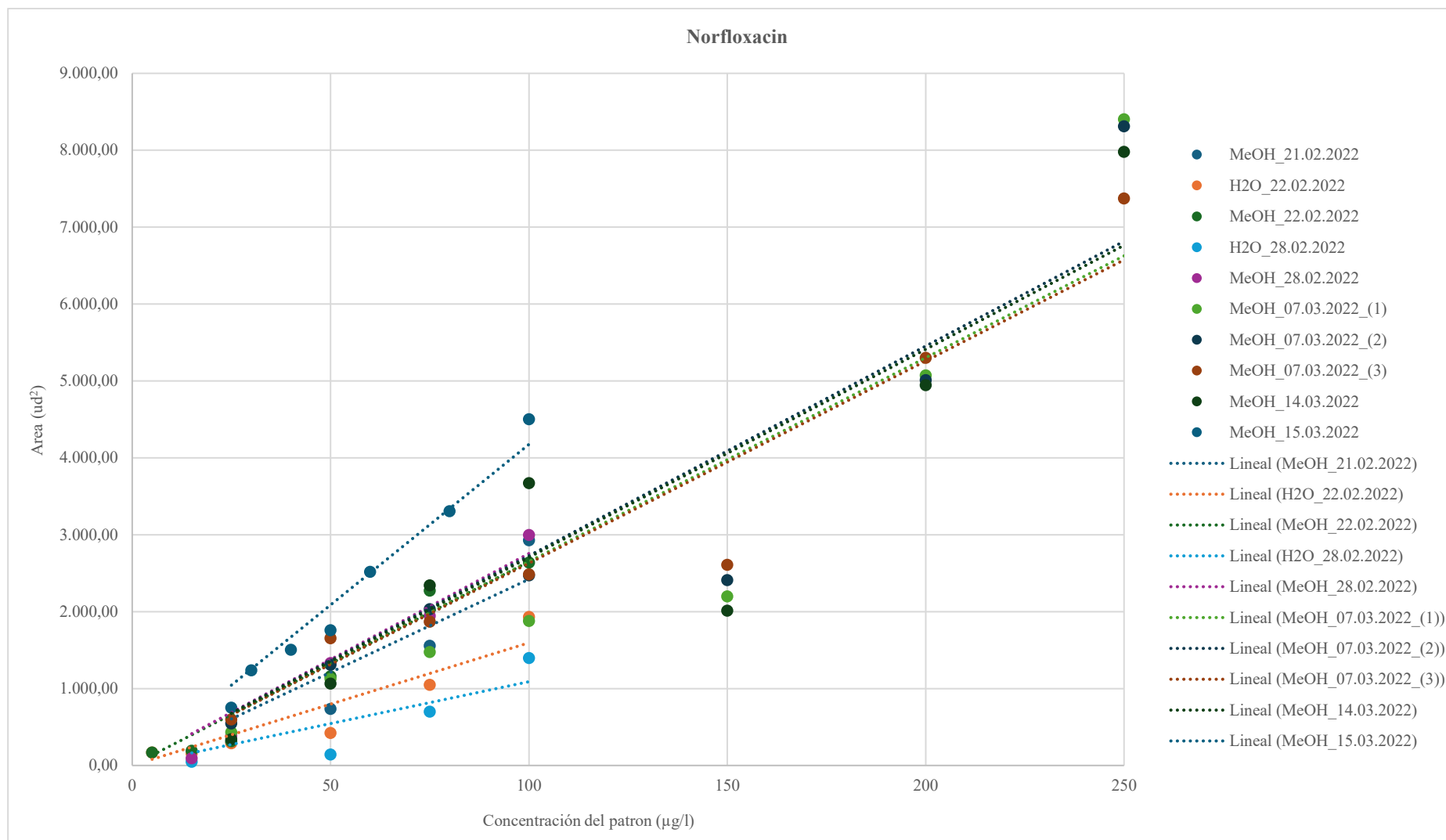


Figura 15. Curvas de calibrado de patrones de NOR con concentraciones comprendidas entre 5 y 250 µg/l. Fuente: Elaboración propia.

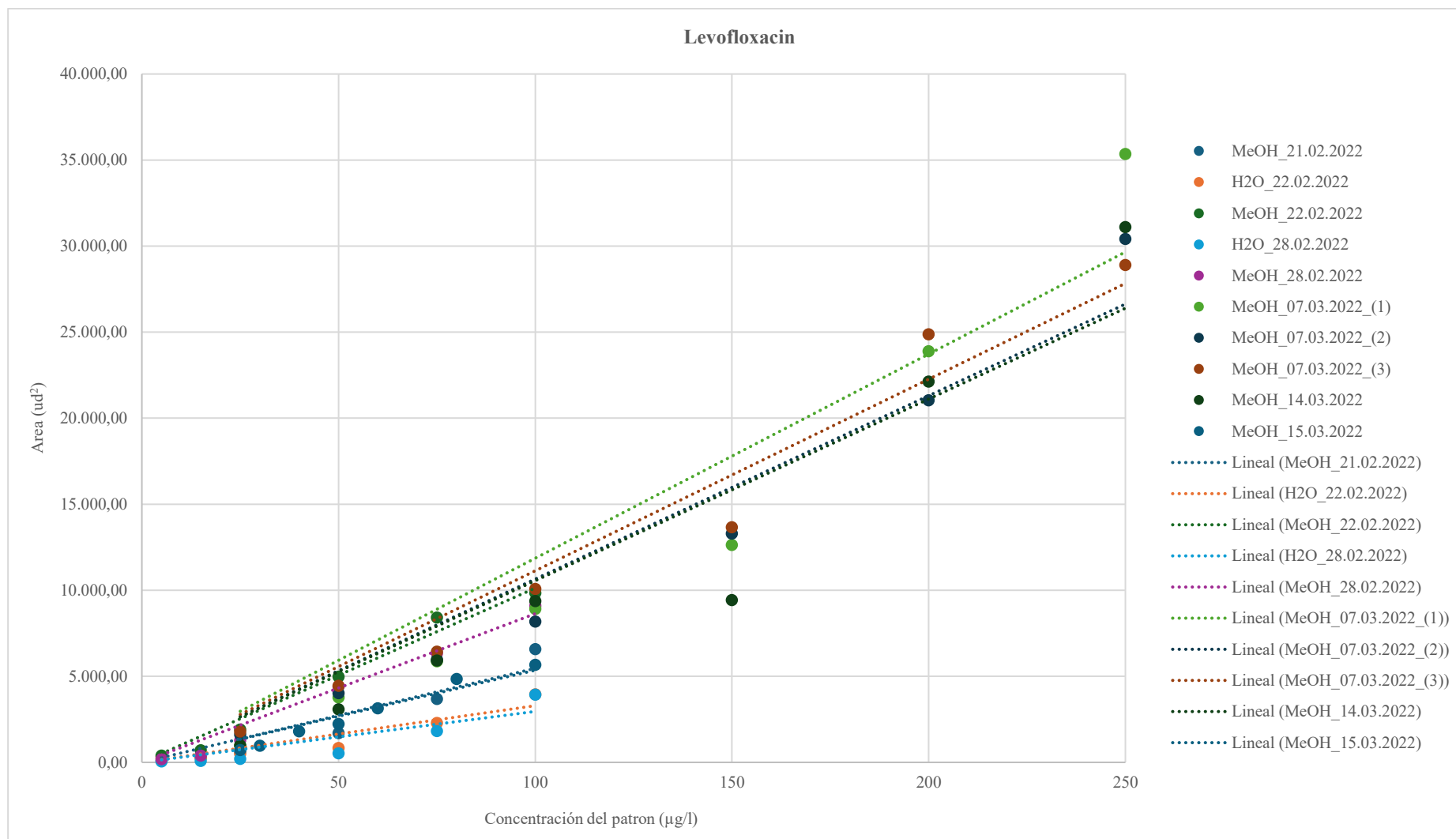


Figura 16. Curvas de calibrado de patrones de LEV con concentraciones comprendidas entre 5 y 250 µg/l. Fuente: Elaboración propia.

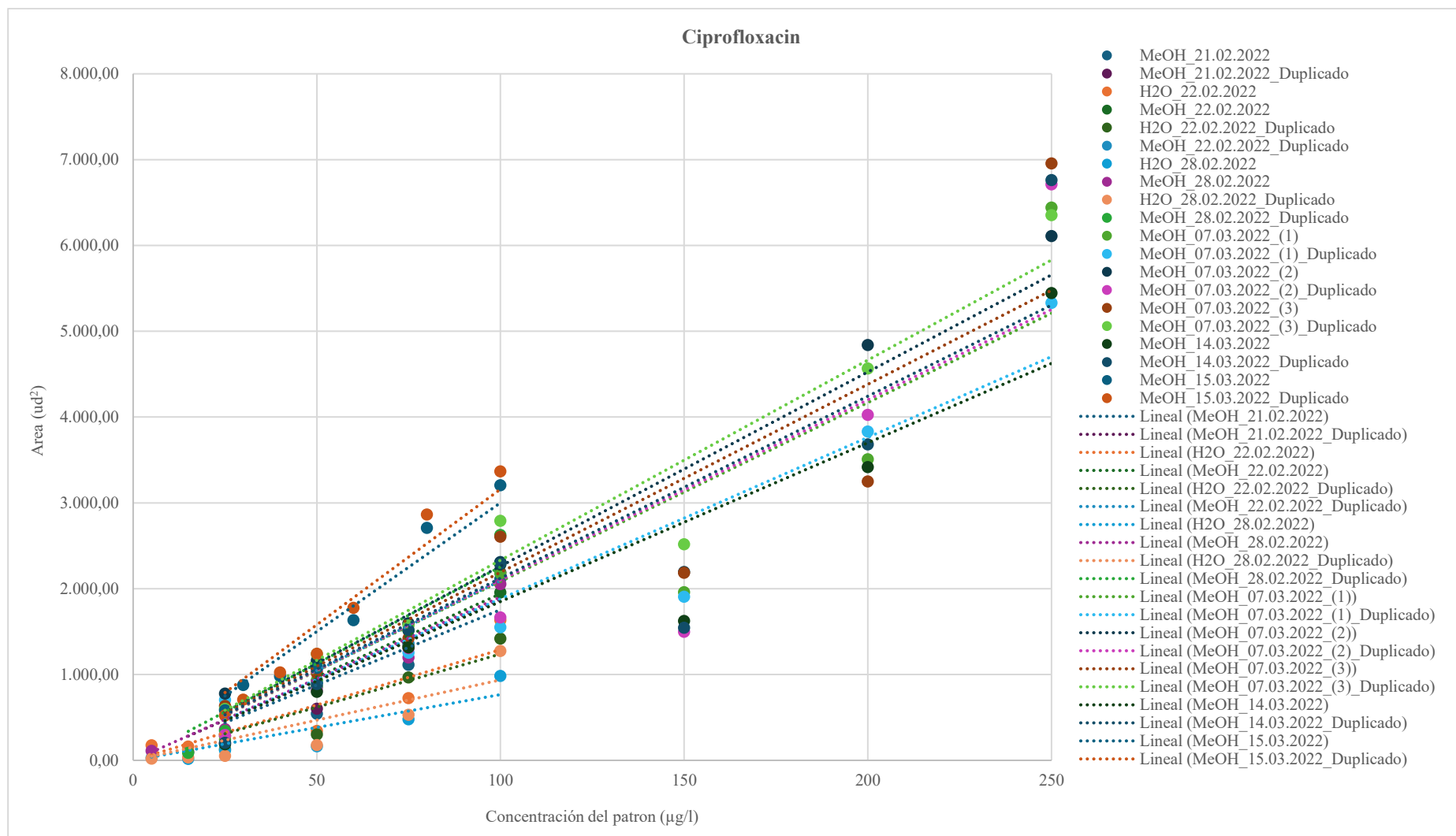


Figura 17. Curvas de calibrado de patrones de CIP con concentraciones comprendidas entre 5 y 250 µg/l. Fuente: Elaboración propia.

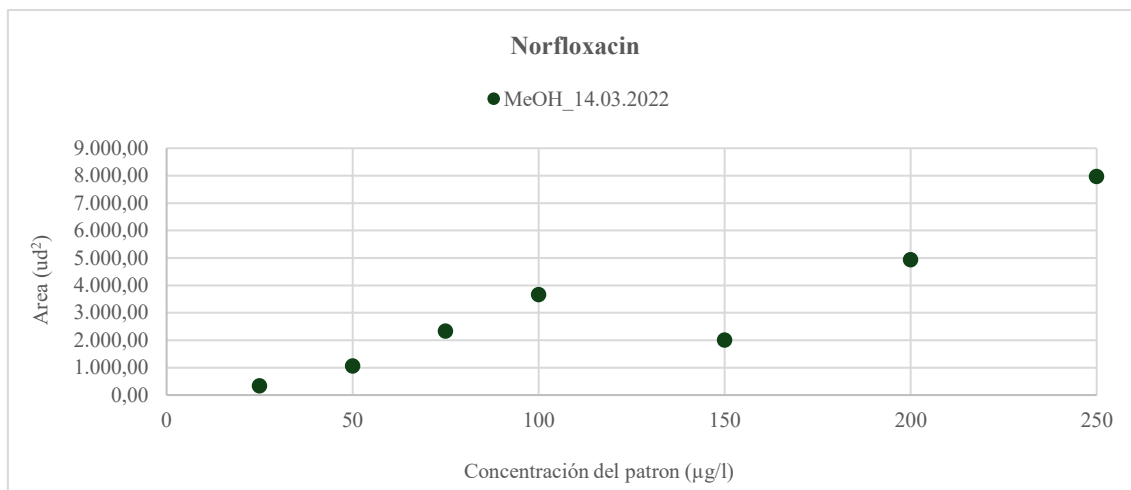


Figura 18. Ejemplo de salto en las curvas de calibrado de patrones de NOR con concentraciones comprendidas entre 25 y 250 µg/l (MeOH_14.03.2022). Fuente: Elaboración propia.

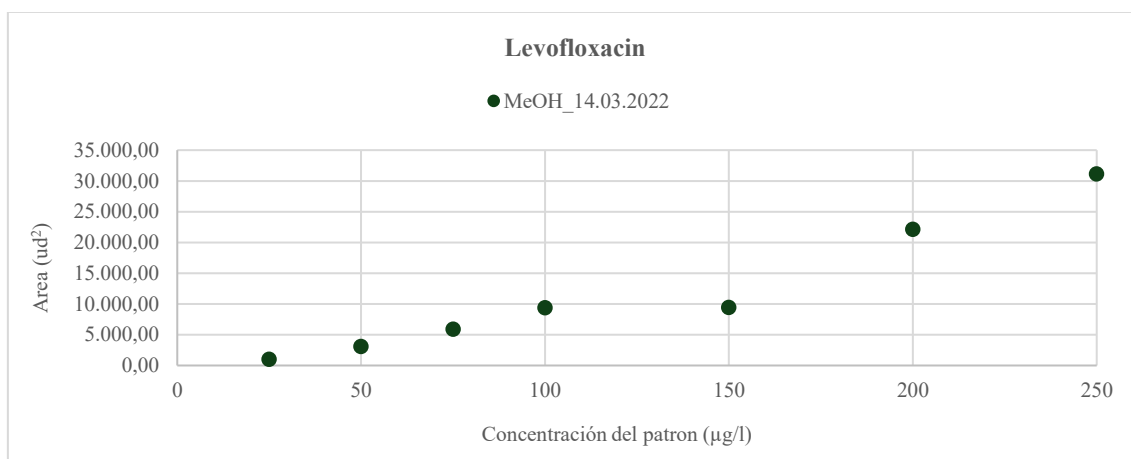


Figura 19. Ejemplo de salto en las curvas de calibrado de patrones de LEV con concentraciones comprendidas entre 25 y 250 µg/l (MeOH_14.03.2022). Fuente: Elaboración propia.

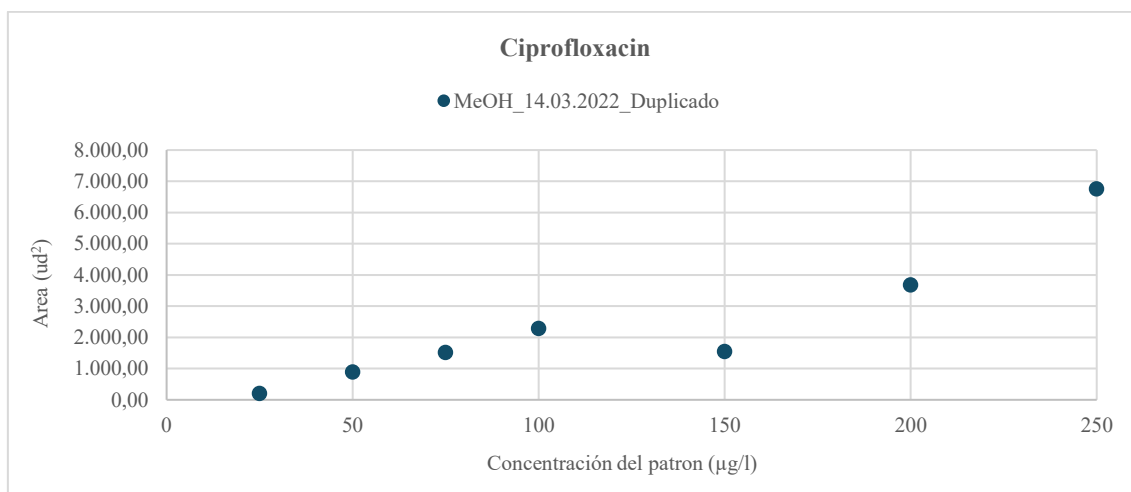


Figura 20. Ejemplo de salto en las curvas de calibrado de patrones de CIP con concentraciones comprendidas entre 25 y 250 µg/l (MeOH_14.03.2022_Duplicado). Fuente: Elaboración propia.

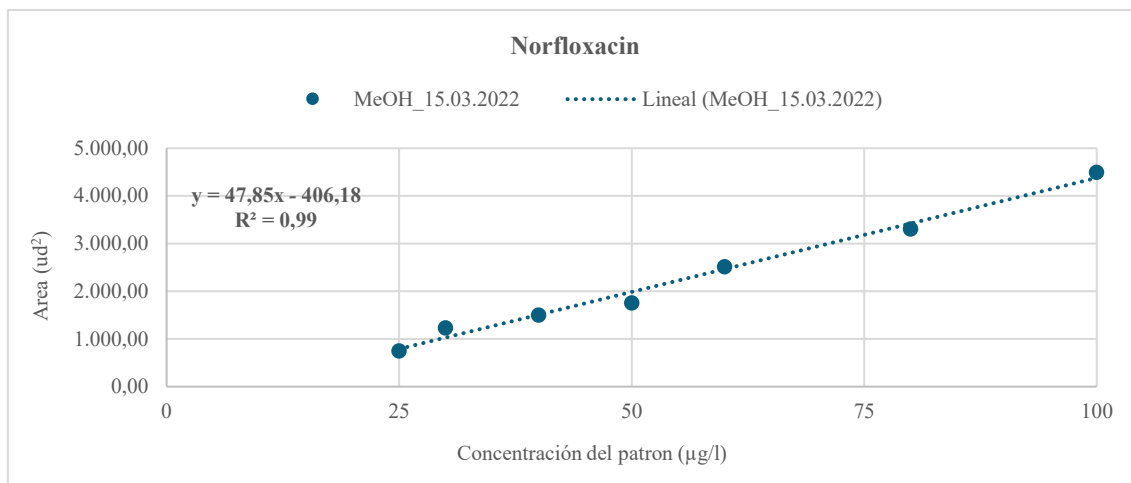


Figura 21. Curvas de calibrado de patrones de NOR con concentraciones comprendidas entre 25 y 100 µg/l (MeOH_15.03.2022). Fuente: Elaboración propia.

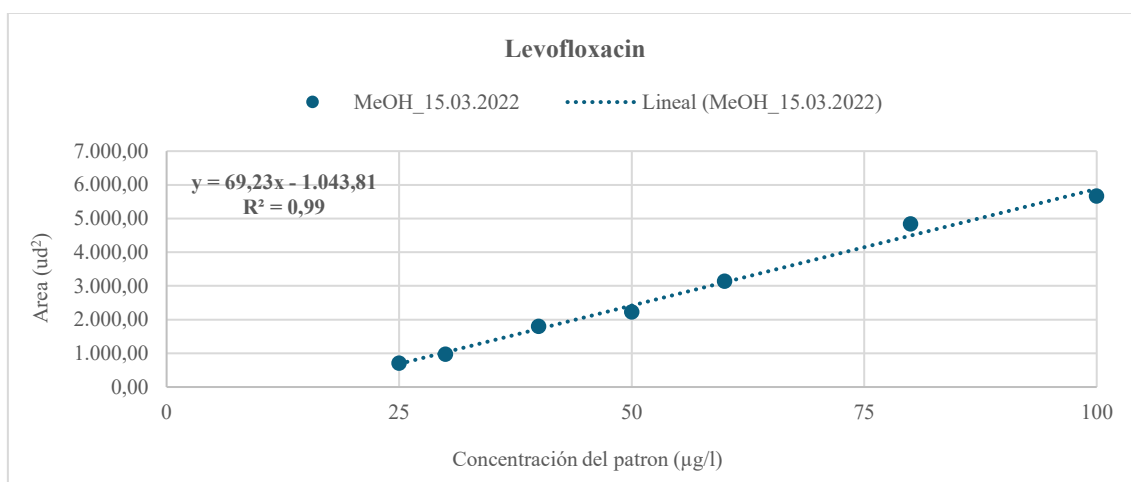


Figura 22. Curvas de calibrado de patrones de LEV con concentraciones comprendidas entre 25 y 100 µg/l (MeOH_15.03.2022). Fuente: Elaboración propia.

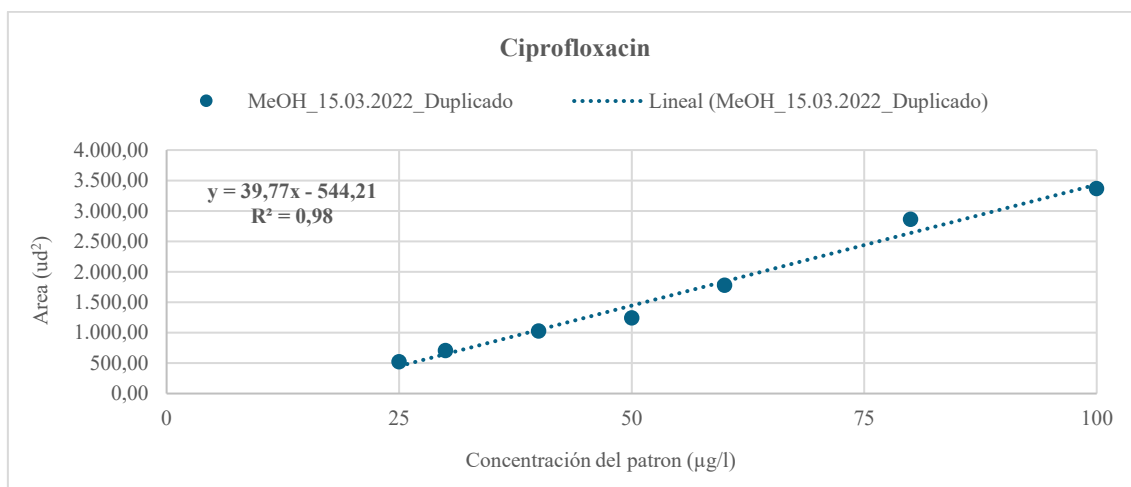


Figura 23. Curvas de calibrado de patrones de CIP con concentraciones comprendidas entre 25 y 100 µg/l (MeOH_15.03.2022_Duplicado). Fuente: Elaboración propia.

7.2. Ensayos con muestras.

7.2.1. Preparación de las muestras.

Se prepararon dos tipos de agua con diferentes calidades salinas con el objeto de medir la influencia futura de las sales con los CEs seleccionados (NOR, LEV y CIP). Para su elaboración se utilizó agua destilada como base y se adicionó NaCl a diferentes concentraciones (0,2 g/l y 32 g/l). Estos tipos de agua están destinados a simular, respectivamente, el agua permeada y el agua de alimentación de una planta de OI.

Para asegurar la correcta disolución de la sal, se utilizaron agitadores eléctricos a temperatura ambiente, y toda el agua destilada utilizada se extrajo del equipo en el mismo día para evitar cambios de propiedades entre las muestras.

En concreto, se prepararon 4 l de cada tipo de agua ya que se quieren realizar 8 SPE de 500 ml cada uno. Una vez preparadas las muestras, se almacenaron en 8 frascos de vidrio ámbar de 1 litro de capacidad y se mantuvieron a temperatura ambiente en el laboratorio. Las muestras se almacenaron a pH 7. Se observó que este valor de pH es el óptimo para la SPE seleccionada (Afonso-Olivares et al., 2013).

En cuanto a la contaminación de las muestras, el día en que se realizó la SPE (18_04_2022), las muestras se contaminaron a una concentración de 0,15 µg/l de cada antibiótico simultáneamente. Dado que en la SPE las muestras se concentran 500 veces, ese mismo día se prepararon patrones en metanol a una concentración de **75 µg/l** para poder comparar las recuperaciones de los cartuchos.

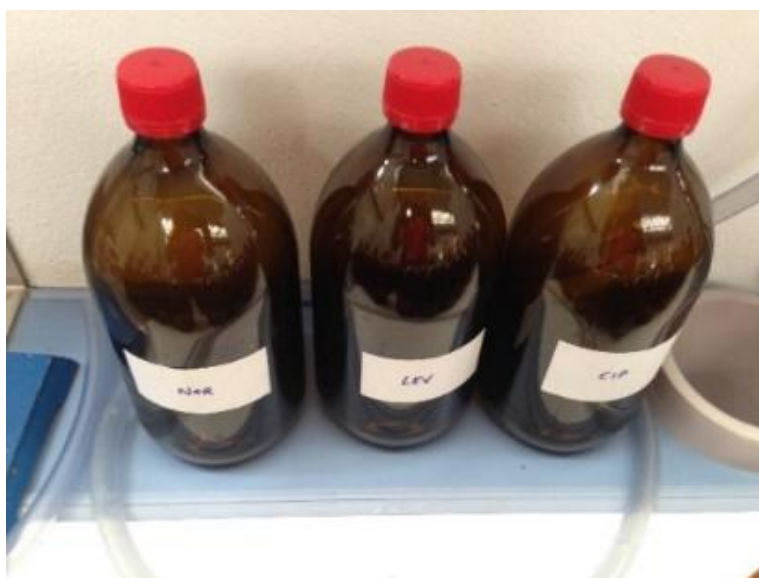


Ilustración 7. Frascos de vidrio ámbar de 1 litro de capacidad utilizados para almacenar las muestras. Fuente: Elaboración propia.

7.2.2. Extracción en fase Sólida.

Los cartuchos de HLB Oasis de Waters (6 ml, 200 mg) se acondicionaron con 5 ml de metanol seguido de 5 ml de agua Milli-Q a un caudal de 10 ml/min por cada pasada. A continuación, las muestras de agua de 500 ml se cargaron en los cartuchos a un caudal de 5 ml/min, y posteriormente se enjuagaron los cartuchos con 5 ml de agua Milli-Q a un caudal de 10 ml/min para eliminar posibles interferencias. Finalmente, los cartuchos se secaron al vacío durante aproximadamente 5 min y luego se eluyeron con 2 ml de metanol a 1 ml/min. Por último, los eluidos se evaporaron bajo una suave corriente de nitrógeno y se reconstituyeron con 1 ml de metanol (Afonso-Olivares et al., 2013).

Los eluidos finales y los patrones se conservaron congelados hasta su análisis en los equipos de UHPLC-MS/MS.

7.3. Resultados.

En la **Tabla 9** se muestran los resultados obtenidos del laboratorio en términos de áreas. Se incluyen las áreas de los patrones de 75 µg/l de cada antibiótico y de cada una de las muestras de agua a 0,2 g/l y 32g/l de NaCl.

En el caso del antibiótico CIP, las muestras se analizaron una segunda vez en los equipos de UHPLC-MS/MS debido al especial interés de esta fluoroquinolona por haber figurado en la lista de vigilancia de sustancias para el seguimiento a escala de la Unión Europea (*EUR-Lex - 32020D1161 - EN - EUR-Lex*, 2022).

En los casos en los que no se extrajeron resultados concluyentes se especificó el área con guión. Dado que en los ensayos previos se reprodujo esta cuestión, se decidió replicar 6 muestras de cada tipo de ensayo. Además, no se consideró repetir las determinaciones y/o preparación de muestras de esos casos porque se querían realizar todos los ensayos el mismo día, en idénticas condiciones de ambiente de laboratorio y de operación de los equipos de UHPLC-MS/MS, con el objetivo de obtener consistencia y repetibilidad experimental en los resultados.

En el **Anexo II (ensayo 12)** y el **Anexo III**, se muestran los resultados completos obtenidos en el ensayo 12 de los equipos de UHPLC-MS/MS tanto en formato numérico, como gráfico.

Tabla 9. Resultados de los ensayos de laboratorio (SPE + UHPLC–MS/MS). Fuente: Elaboración propia.

Fecha_nombre	Norfloxacinó		Levofloxacinó		Ciprofloxacino				Muestras
	Área (ud ²)	Tiempo de retención (s)	Área (ud ²)	Tiempo de retención (s)	Área (ud ²)	Tiempo de retención (s)	Área (ud ²)	Tiempo de retención (s)	
2022_04_18_Pe1	201,18	0,55	215,43	0,55	166,24	0,62	258,35	0,70	8 muestras de 500 ml cada una de agua de permeado sintética a una concentración de NaCl de 0,2g/l, contaminadas con 0.15 µg/l (NOR) + 0.15 µg/l (LEV) + 0.15 µg/l (CIP)
2022_04_18_Pe2	74,25	0,55	175,97	0,55	119,43	0,53	149,4	0,59	
2022_04_18_Pe3	31,18	0,55	119,22	0,55	99,13	0,61	136,23	0,64	
2022_04_18_Pe4	48,80	0,56	132,55	0,56	63,67	0,71	172,18	0,55	
2022_04_18_Pe5	22,05	0,52	47,01	0,52	19,71	0,53	78,54	0,67	
2022_04_18_Pe6	-	-	119,27	0,54	45,49	0,66	76,31	0,60	
2022_04_18_Pe7	35,93	0,55	114,18	0,55	12,9	0,72	88,16	0,53	
2022_04_18_Pe8	28,73	0,61	70,81	0,61	33,69	0,60	67,61	0,62	
2022_04_18_A1	172,72	0,58	299,24	0,58	73,57	0,58	157,34	0,6	8 muestras de 500ml cada una de agua de alimentación sintética a una concentración de NaCl de 32g/l, contaminada con 0.15 µg/l (NOR) + 0.15 µg/l (LEV) + 0.15 µg/l (CIP)
2022_04_18_A2	103,41	0,59	216,13	0,59	60,2	0,6	102,02	0,61	
2022_04_18_A3	19,47	0,61	90,77	0,61	5,66	0,63	44,25	0,65	
2022_04_18_A4	-	-	63,33	0,62	19,05	0,6	21,04	0,62	
2022_04_18_A5	128,58	0,58	213,16	0,58	78,09	0,57	109,77	0,7	
2022_04_18_A6	-	-	181,29	0,62	23,18	0,58	105,45	0,62	
2022_04_18_A7	48,58	0,61	87,43	0,61	32,22	0,7	10,1	0,7	
2022_04_18_A8	-	-	61,42	0,57	33,27	0,61	58,54	0,69	
2022_04_18_P75-1	2248,23	0,52	4082,86	0,52	1248,75	0,52	1995,37	0,52	Patrón de 75 µg/l
2022_04_18_P75-2	1861,28	0,53	1935,47	0,53	923,22	0,52	1390,25	0,53	
2022_04_18_P75-3	1138,01	0,52	1302,74	0,52	908,24	0,53	1106,99	0,52	

Capítulo 8. Análisis de resultados.

8.1. Análisis previo.

Los resultados esperados debieran ser coherentes con los consultados en la revisión bibliográfica del Capítulo 4, sin embargo, se observa que no se produce la misma circunstancia, más bien lo contrario. Se obtienen resultados de áreas aleatorios y dispersos que pudieran ser atribuibles a un conjunto de factores que se pretenden evaluar.

Análisis de factores.

A continuación, se procede a analizar los posibles factores que pudiesen tener influencia en las desviaciones de resultados.

1. Selección de la técnica de análisis.

La revisión bibliográfica previa realizada en el Apartado 4.3 dictamino que la técnica de análisis *Solid-phase extraction + Ultra-high-performance liquid chromatography - Mass Spectrometry / Mass Spectrometry* (SPE + UHPLC-MS/MS) es adecuada para la detección de antibióticos en diferentes calidades de agua. Esta técnica es justamente la que se desarrolla en el ensayo experimental, por lo que se descarta asignar a este factor la dispersión de resultados.

2. Error humano.

Pudiera darse el caso de errores en la preparación de las muestras en el SPE, sin embargo, se descarta. No es previsible la existencia de dispersión en los patrones, ya que estos no incorporan el proceso de extracción.

Por otro lado, se ha tenido en cuenta la réplica de muestras a efectos de reducir un posible error humano en el SPE, realizándose ocho muestras por cada tipo de antibiótico y calidad de agua. Por lo que parece deducirse que dicho factor no es el responsable de la dispersión de los resultados obtenidos.

3. Presencia de NaCl en las muestras.

Para evaluar la posible influencia de la sal en las muestras, el mismo día del ensayo experimental, de forma complementaria se realizaron análisis de muestras de agua destilada como se puede observar en el *Anexo II - Ensayo 12*. Los resultados de estas muestras tampoco evidencian repetibilidad en estas condiciones, lo que permite descartar este factor en la falta de repetibilidad de los resultados.

4. Sinergias por la presencia simultánea de CIP, NOR y LEV.

Se formula la hipótesis que la presencia simultánea de CIP, NOR y LEV en las muestras pudiera generar sinergias o interferencias cruzadas que pudieran ser las responsables de

la dispersión de los resultados obtenidos. No obstante, no se ha encontrado evidencia científica concluyente que pueda confirmar esta hipótesis, pero pudiera ser objeto de estudio de líneas futuras de investigación.

5. Usos compartidos de los equipos UHPLC-MS/MS.

Se plantea la opción que en el laboratorio donde se realizan los ensayos experimentales pudiesen coexistir varios ensayos experimentales simultáneamente lo que implicaría usos compartidos de los equipos de UHPLC a los que se les podría atribuir influencia en la falta de repetibilidad obtenida en los resultados.

Previendo este supuesto de antemano, todas las muestras se analizaron el mismo día, bajo condiciones ambientales homogéneas, con el objeto de minimizar cualquier posible efecto derivado del uso compartido de los equipos de UHPLC-MS/MS. En consecuencia, también se puede descartar este factor como causa de la dispersión de resultados.

6. Otros factores derivados de las condiciones de ensayo.

Se considera la posibilidad de la influencia de otros factores relativos a las condiciones de ensayo. En concreto, los referidos a la falta o pérdida de rangos de fiabilidad, tolerancia y/o sensibilidad de los equipos de UHPLC-MS/MS utilizados en los ensayos experimentales.

Al respecto, se han consultado las fichas técnicas de los citados equipos y estas aseguran satisfacer la detección y cuantificación de este tipo de CEs, a estos niveles de concentración y a estas calidades de agua. Por tanto, se reduce este factor a la pérdida de capacidad de los equipos, lo cual es una hipótesis no constatable y por consiguiente no concluyente.

Alternativas a realizar.

Una vez analizados los potenciales factores causantes de la dispersión de resultados y de ser descartados o no siendo posible su constatación en ninguno, nos resulta inviable determinar la procedencia de la dispersión de los resultados.

Dada la necesaria repetibilidad de los resultados, fundamental para esta Tesis Doctoral, se procede a evaluar una serie de vías alternativas:

1. Búsqueda de réplica de la misma técnica de análisis.

Se efectúa una búsqueda de laboratorios públicos y privados que pudieran replicar la misma técnica de análisis, todos ellos sin resultado por diferentes motivos. Concretamente se realizaron las siguientes consultas:

- ✓ Laboratorio del Servicio de Técnicas Agroalimentarias. Universidad de La Laguna (ULL).
- ✓ Instituto de Química Orgánica General (CSIC).

- ✓ Instituto de Evaluación Ambiental e Investigación del Agua (IQAC-CSIC).
- ✓ Unidad de Espectrometría de Masas. CAI Técnicas Químicas. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Complutense de Madrid (UCM).
- ✓ Departamento de Química Analítica, Química Física e Ingeniería Química. Universidad de Alcalá (UA).
- ✓ Laboratorios privados con sede en Gran Canaria: *Emalsa*; *Labaqua Canarias*; *Eurofins Labrovet*.

2. Análisis de resultados.

Se considera mantener la secuencia metodológica inicial y proceder a analizar los resultados obtenidos, es decir, calcular las recuperaciones según el procedimiento descrito en la literatura científica, discutir los resultados y evaluar el efecto sal. Este análisis se realiza en los Apartados 8.3, 8.4 y 8.5.

3. Uso de la ciencia de datos.

Se decide hacer uso la ciencia de datos para realizar predicciones a partir de los resultados obtenidos en el ensayo experimental. En concreto, se propone integrar y analizar los datos de los 12 ensayos realizados (véase los ***Anexos I y II***) aplicando herramientas de ciencia de datos para identificar posibles predicciones de patrones y factores de ajuste en las muestras que permitan interpretar y salvar las dispersiones observadas.

En el Capítulo 9 se desarrolla esta propuesta, la cual formula un planteamiento dual que trata de combinar la evaluación de las técnicas de análisis con el uso de técnicas avanzadas de análisis de datos.

En la ***Figura 24***, se recoge en un diagrama flujo el procedimiento seguido en este análisis previo.

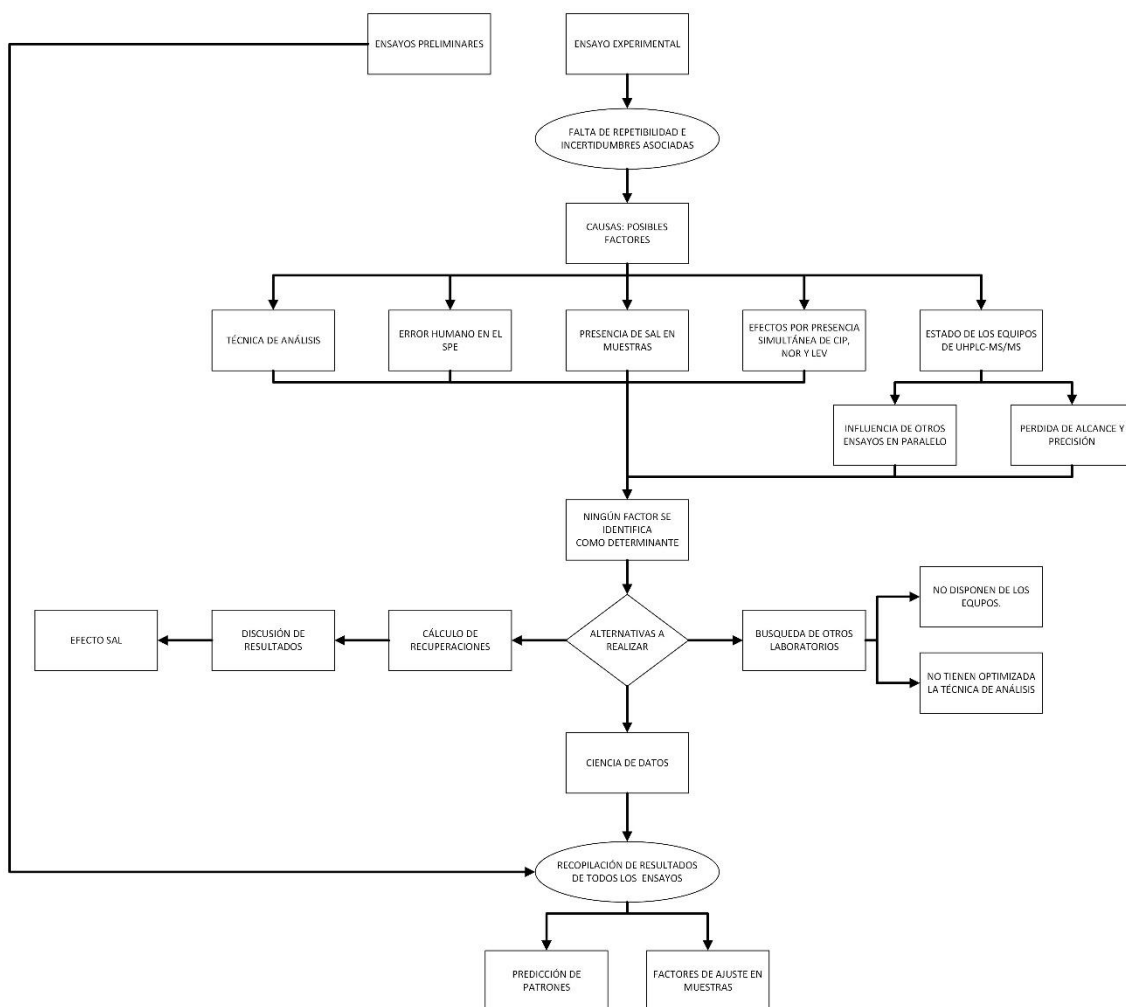


Figura 24. Árbol de decisión tras análisis previo del ensayo experimental. Fuente Elaboración propia.

8.2. Cálculo de recuperaciones para N=8.

En la **Tabla 10** se muestran los resultados en términos de porcentajes de recuperación de cada antibiótico en relación con los dos tipos de agua: permeado y alimentación. Las recuperaciones se calculan para cada muestra respecto a cada patrón mediante la **Ecuación (E1)** (Jank et al., 2014).

$$\text{Recovery (\%)} = (\text{analyte signal in extract/analyte signal in solvent}) \times 100 \quad (\text{E1})$$

Tabla 10. Recuperaciones obtenidas de todas las muestras analizadas. Fuente: Elaboración propia.

Antibiótico	Muestra		Patrón 1		Patrón 2		Patrón 3	
	Fecha_nombre	Área (ud ²)	Área (ud ²)	Recuperación (%)	Área (ud ²)	Recuperación (%)	Área (ud ²)	Recuperación (%)
NOR	2022_04_18_Pe1	201,18	2248,23	9%	1861,28	11%	1138,01	18%
	2022_04_18_Pe2	74,25	2248,23	3%	1861,28	4%	1138,01	7%
	2022_04_18_Pe3	31,18	2248,23	1%	1861,28	2%	1138,01	3%
	2022_04_18_Pe4	48,8	2248,23	2%	1861,28	3%	1138,01	4%
	2022_04_18_Pe5	22,05	2248,23	1%	1861,28	1%	1138,01	2%
	2022_04_18_Pe6	-	2248,23	-	1861,28	-	1138,01	-
	2022_04_18_Pe7	35,93	2248,23	2%	1861,28	2%	1138,01	3%
	2022_04_18_Pe8	28,73	2248,23	1%	1861,28	2%	1138,01	3%
	2022_04_18_A1	172,72	2248,23	8%	1861,28	9%	1138,01	15%
	2022_04_18_A2	103,41	2248,23	5%	1861,28	6%	1138,01	9%
	2022_04_18_A3	19,47	2248,23	1%	1861,28	1%	1138,01	2%
	2022_04_18_A4	-	2248,23	-	1861,28	-	1138,01	-
	2022_04_18_A5	128,58	2248,23	6%	1861,28	7%	1138,01	11%
	2022_04_18_A6	-	2248,23	-	1861,28	-	1138,01	-
	2022_04_18_A7	48,58	2248,23	2%	1861,28	3%	1138,01	4%
	2022_04_18_A8	-	2248,23	-	1861,28	-	1138,01	-

(-) Casos en lo que no se extrajeron resultados concluyentes.

Tabla 11. Recuperaciones obtenidas de todas las muestras analizadas. Fuente: Elaboración propia.

Antibiótico	Muestra		Patrón 1		Patrón 2		Patrón 3	
	Fecha_nombre	Área (ud ²)	Área (ud ²)	Recuperación (%)	Área (ud ²)	Recuperación (%)	Área (ud ²)	Recuperación (%)
LEV	2022_04_18_Pe1	215,43	4082,86	5%	1935,47	11%	1302,74	17%
	2022_04_18_Pe2	175,97	4082,86	4%	1935,47	9%	1302,74	14%
	2022_04_18_Pe3	119,22	4082,86	3%	1935,47	6%	1302,74	9%
	2022_04_18_Pe4	132,55	4082,86	3%	1935,47	7%	1302,74	10%
	2022_04_18_Pe5	47,01	4082,86	1%	1935,47	2%	1302,74	4%
	2022_04_18_Pe6	119,27	4082,86	3%	1935,47	6%	1302,74	9%
	2022_04_18_Pe7	114,18	4082,86	3%	1935,47	6%	1302,74	9%
	2022_04_18_Pe8	70,81	4082,86	2%	1935,47	4%	1302,74	5%
	2022_04_18_A1	299,24	4082,86	7%	1935,47	15%	1302,74	23%
	2022_04_18_A2	216,13	4082,86	5%	1935,47	11%	1302,74	17%
	2022_04_18_A3	90,77	4082,86	2%	1935,47	5%	1302,74	7%
	2022_04_18_A4	63,33	4082,86	2%	1935,47	3%	1302,74	5%
	2022_04_18_A5	213,16	4082,86	5%	1935,47	11%	1302,74	16%
	2022_04_18_A6	181,29	4082,86	4%	1935,47	9%	1302,74	14%
	2022_04_18_A7	87,43	4082,86	2%	1935,47	5%	1302,74	7%
	2022_04_18_A8	61,42	4082,86	2%	1935,47	3%	1302,74	5%

Tabla 12. Recuperaciones obtenidas de todas las muestras analizadas. Fuente: Elaboración propia.

Antibiótico	Muestra		Patrón 1		Patrón 2		Patrón 3		Patrón 4		Patrón 5		Patrón 6	
	Fecha_nombre	Área (ud ²)	Área (ud ²)	Recuperación (%)	Área (ud ²)	Recuperación (%)	Área (ud ²)	Recuperación (%)	Área (ud ²)	Recuperación (%)	Área (ud ²)	Recuperación (%)	Área (ud ²)	Recuperación (%)
CIP 1	2022_04_18_Pe1	166,24	1248,75	13%	1995,37	8%	923,22	18%	1390,25	12%	908,24	18%	1106,99	15%
	2022_04_18_Pe2	119,43	1248,75	10%	1995,37	6%	923,22	13%	1390,25	9%	908,24	13%	1106,99	11%
	2022_04_18_Pe3	99,13	1248,75	8%	1995,37	5%	923,22	11%	1390,25	7%	908,24	11%	1106,99	9%
	2022_04_18_Pe4	63,67	1248,75	5%	1995,37	3%	923,22	7%	1390,25	5%	908,24	7%	1106,99	6%
	2022_04_18_Pe5	19,71	1248,75	2%	1995,37	1%	923,22	2%	1390,25	1%	908,24	2%	1106,99	2%
	2022_04_18_Pe6	45,49	1248,75	4%	1995,37	2%	923,22	5%	1390,25	3%	908,24	5%	1106,99	4%
	2022_04_18_Pe7	12,9	1248,75	1%	1995,37	1%	923,22	1%	1390,25	1%	908,24	1%	1106,99	1%
	2022_04_18_Pe8	33,69	1248,75	3%	1995,37	2%	923,22	4%	1390,25	2%	908,24	4%	1106,99	3%
	2022_04_18_A1	73,57	1248,75	6%	1995,37	4%	923,22	8%	1390,25	5%	908,24	8%	1106,99	7%
	2022_04_18_A2	60,2	1248,75	5%	1995,37	3%	923,22	7%	1390,25	4%	908,24	7%	1106,99	5%
	2022_04_18_A3	5,66	1248,75	0%	1995,37	0%	923,22	1%	1390,25	0%	908,24	1%	1106,99	1%
	2022_04_18_A4	19,05	1248,75	2%	1995,37	1%	923,22	2%	1390,25	1%	908,24	2%	1106,99	2%
	2022_04_18_A5	78,09	1248,75	6%	1995,37	4%	923,22	8%	1390,25	6%	908,24	9%	1106,99	7%
	2022_04_18_A6	23,18	1248,75	2%	1995,37	1%	923,22	3%	1390,25	2%	908,24	3%	1106,99	2%
	2022_04_18_A7	32,22	1248,75	3%	1995,37	2%	923,22	3%	1390,25	2%	908,24	4%	1106,99	3%
	2022_04_18_A8	33,27	1248,75	3%	1995,37	2%	923,22	4%	1390,25	2%	908,24	4%	1106,99	3%

Tabla 13. Recuperaciones obtenidas de todas las muestras analizadas. Fuente: Elaboración propia.

Antibiótico	Muestra		Patrón 1		Patrón 2		Patrón 3		Patrón 4		Patrón 5		Patrón 6	
	Fecha_nombre	Área (ud ²)	Área (ud ²)	Recuperación (%)	Área (ud ²)	Recuperación (%)	Área (ud ²)	Recuperación (%)	Fecha_nombre	Área (ud ²)	Área (ud ²)	Recuperación (%)	Área (ud ²)	Recuperación (%)
CIP 2	2022_04_18_Pe1	258,35	1248,75	21%	1995,37	13%	923,22	28%	1390,25	19%	908,24	28%	1106,99	23%
	2022_04_18_Pe2	149,4	1248,75	12%	1995,37	7%	923,22	16%	1390,25	11%	908,24	16%	1106,99	13%
	2022_04_18_Pe3	136,23	1248,75	11%	1995,37	7%	923,22	15%	1390,25	10%	908,24	15%	1106,99	12%
	2022_04_18_Pe4	172,18	1248,75	14%	1995,37	9%	923,22	19%	1390,25	12%	908,24	19%	1106,99	16%
	2022_04_18_Pe5	78,54	1248,75	6%	1995,37	4%	923,22	9%	1390,25	6%	908,24	9%	1106,99	7%
	2022_04_18_Pe6	76,31	1248,75	6%	1995,37	4%	923,22	8%	1390,25	5%	908,24	8%	1106,99	7%
	2022_04_18_Pe7	88,16	1248,75	7%	1995,37	4%	923,22	10%	1390,25	6%	908,24	10%	1106,99	8%
	2022_04_18_Pe8	67,61	1248,75	5%	1995,37	3%	923,22	7%	1390,25	5%	908,24	7%	1106,99	6%
	2022_04_18_A1	157,34	1248,75	13%	1995,37	8%	923,22	17%	1390,25	11%	908,24	17%	1106,99	14%
	2022_04_18_A2	102,02	1248,75	8%	1995,37	5%	923,22	11%	1390,25	7%	908,24	11%	1106,99	9%
	2022_04_18_A3	44,25	1248,75	4%	1995,37	2%	923,22	5%	1390,25	3%	908,24	5%	1106,99	4%
	2022_04_18_A4	21,04	1248,75	2%	1995,37	1%	923,22	2%	1390,25	2%	908,24	2%	1106,99	2%
	2022_04_18_A5	109,77	1248,75	9%	1995,37	6%	923,22	12%	1390,25	8%	908,24	12%	1106,99	10%
	2022_04_18_A6	105,45	1248,75	8%	1995,37	5%	923,22	11%	1390,25	8%	908,24	12%	1106,99	10%
	2022_04_18_A7	10,1	1248,75	1%	1995,37	1%	923,22	1%	1390,25	1%	908,24	1%	1106,99	1%
	2022_04_18_A8	58,54	1248,75	5%	1995,37	3%	923,22	6%	1390,25	4%	908,24	6%	1106,99	5%

8.3. Análisis estadístico. Cálculo de recuperaciones para N=3.

En este caso para los cálculos de recuperaciones, de los datos de muestras se eliminaron los *outliers* (datos atípicos) y de los restantes se seleccionaron tres en cada tipo de agua bajo el criterio de menor desviación estándar (DESVEST). Para las muestras de agua de permeado se estableció el límite en una DESVEST $< 10 \text{ ud}^2$ y para las muestras de agua de alimentación en DESVEST $< 40 \text{ ud}^2$.

En el caso de CIP solo se consideraron las 8 muestras del segundo análisis para cada tipo de agua porque presentaban menor número de *outliers* y menor desviación estándar relativa (RSD). Si bien en el caso de agua de alimentación los valores eran semejantes, en el caso del agua de permeado era notablemente inferior: un RSD del 77% en las primeras 8 muestras frente a un RSD del 51% en las segundas.

De todos los datos patrones analizados, se seleccionó el de menor valor porque es el más favorable, es decir, con el que se alcanzaban los porcentajes de recuperación más altos.

En la **Tabla 11** se especifican las muestras y patrones seleccionados para el cálculo de los porcentajes de recuperación según los citados criterios. Se muestra por separado cada calidad de agua y, en ambos casos, se incluyen los datos estadísticos más representativos de las muestras seleccionadas, los cuales incluyen: media, error típico, mediana, desviación estándar, varianza de la muestra, coeficiente de asimetría, rango, valor mínimo y máximo, suma, número de muestras (N) y nivel de confianza (95,0%).

En la **Tabla 12** se muestran las concentraciones de los patrones, las concentraciones de NaCl de las muestras, las concentraciones de antibióticos detectadas y los porcentajes de recuperación calculados a partir de los resultados obtenidos en los análisis realizados por los equipos de UHPLC-MS/MS para las muestras extraídas previamente de la SPE.

Cabe destacar, en primer lugar, que la concentración de cada antibiótico detectada incluye su promedio más/menos su DESVEST en $\mu\text{g/l}$ y, en segundo lugar, que las recuperaciones se calcularon mediante la **Ecuación (E1)** (Jank et al., 2014) y también incluyen su promedio más/menos su DESVEST en tanto por ciento.

Tabla 14. Muestras y patrones seleccionados de los resultados de laboratorio. Fuente: Elaboración propia.

Fecha_nombre	Norfloxacinó		Levofloxacinó		Ciprofloxacino				Descripción
	Área (ud ²)	Tiempo de retención (s)	Área (ud ²)	Tiempo de retención (s)	Área (ud ²)	Tiempo de retención (s)	Área (ud ²)	Tiempo de retención (s)	
2022_04_18_Pe1	201,18	0,55	215,43	0,55	-	-	258,35	0,70	8 muestras de 500 ml cada una de agua de permeado sintética a una concentración de NaCl de 0,2g/l, contaminadas con 0.15 µg/l (NOR) + 0.15 µg/l (LEV) + 0.15 µg/l (CIP)
2022_04_18_Pe2	74,25	0,55	175,97	0,55	-	-	149,4	0,59	
2022_04_18_Pe3	31,18	0,55	119,22	0,55	-	-	136,23	0,64	
2022_04_18_Pe4	48,80	0,56	132,55	0,56	-	-	172,18	0,55	
2022_04_18_Pe5	22,05	0,52	47,01	0,52	-	-	78,54	0,67	
2022_04_18_Pe6	-	-	119,27	0,54	-	-	76,31	0,60	
2022_04_18_Pe7	35,93	0,55	114,18	0,55	-	-	88,16	0,53	
2022_04_18_Pe8	28,73	0,61	70,81	0,61	-	-	67,61	0,62	
Media	31,95	0,57	117,56	0,55	-	-	74,15	0,63	Estadística descriptiva
Error típico	2,11	0,02	1,69	0,00	-	-	3,33	0,02	
Mediana	31,18	0,55	119,22	0,55	-	-	76,31	0,62	
Desviación estándar	3,66	0,03	2,92	0,01	-	-	5,78	0,04	
Varianza de la muestra	13,40	0,00	8,55	0,00	-	-	33,35	0,00	
Coefficiente de asimetría	0,90	1,73	-1,73	-1,73	-	-	-1,45	1,15	
Rango	7,20	0,06	5,09	0,01	-	-	10,93	0,07	
Mínimo	28,73	0,55	114,18	0,54	-	-	67,61	0,60	
Máximo	35,93	0,61	119,27	0,55	-	-	78,54	0,67	
Suma	95,84	1,71	352,67	1,64	-	-	222,46	1,89	
Número de muestras	3,00	3,00	3,00	3,00	-	-	3,00	3,00	
Nivel de confianza (95,0%)	9,09	0,09	7,26	0,01	-	-	14,35	0,09	

Tabla 15. Muestras y patrones seleccionados de los resultados de laboratorio. Fuente: Elaboración propia.

Fecha_nombre	Norfloxacinó		Levofloxacinó		Ciprofloxacino				Descripción
	Área (ud ²)	Tiempo de retención (s)	Área (ud ²)	Tiempo de retención (s)	Área (ud ²)	Tiempo de retención (s)	Área (ud ²)	Tiempo de retención (s)	
2022_04_18_A1	172,72	0,58	299,24	0,58	-	-	157,34	0,6	8 muestras de 500ml cada una de agua de alimentación sintética a una concentración de NaCl de 32g/l, contaminada con 0.15 µg/l (NOR) + 0.15 µg/l (LEV) + 0.15 µg/l (CIP)
2022_04_18_A2	103,41	0,59	216,13	0,59	-	-	102,02	0,61	
2022_04_18_A3	19,47	0,61	90,77	0,61	-	-	44,25	0,65	
2022_04_18_A4	-	-	63,33	0,62	-	-	21,04	0,62	
2022_04_18_A5	128,58	0,58	213,16	0,58	-	-	109,77	0,7	
2022_04_18_A6	-	-	181,29	0,62	-	-	105,45	0,62	
2022_04_18_A7	48,58	0,61	87,43	0,61	-	-	10,1	0,7	
2022_04_18_A8	-	-	61,42	0,57	-	-	58,54	0,69	
Media	134,90	0,58	203,53	0,60	-	-	105,75	0,64	Estadística descriptiva
Error típico	20,26	0,00	11,15	0,01	-	-	2,24	0,03	
Mediana	128,58	0,58	213,16	0,59	-	-	105,45	0,62	
Desviación estándar	35,09	0,01	19,31	0,02	-	-	3,88	0,05	
Varianza de la muestra	1230,96	0,00	373,06	0,00	-	-	15,08	0,00	
Coefficiente de asimetría	0,78	1,73	-1,69	1,29	-	-	0,34	1,65	
Rango	69,31	0,01	34,84	0,04	-	-	7,75	0,09	
Mínimo	103,41	0,58	181,29	0,58	-	-	102,02	0,61	
Máximo	172,72	0,59	216,13	0,62	-	-	109,77	0,70	
Suma	404,71	1,75	610,58	1,79	-	-	317,24	1,93	
Número de muestras	3,00	3,00	3,00	3,00	-	-	3,00	3,00	
Nivel de confianza (95,0%)	87,16	0,01	47,98	0,05	-	-	9,65	0,12	

Tabla 16. Muestras y patrones seleccionados de los resultados de laboratorio. Fuente: Elaboración propia.

Tabla 17. Muestras y patrones seleccionados de los resultados de laboratorio. Fuente: Elaboración propia.

Fecha_nombre	Norfloxacinó		Levofloxacinó		Ciprofloxacino				Descripción
	Área (ud ²)	Tiempo de retención (s)	Área (ud ²)	Tiempo de retención (s)	Área (ud ²)	Tiempo de retención (s)	Área (ud ²)	Tiempo de retención (s)	
2022_04_18_P75-1	2248,23	0,52	4082,86	0,52	1248,75	0,52	1995,37	0,52	Patrón de 75 µg/l
2022_04_18_P75-2	1861,28	0,53	1935,47	0,53	923,22	0,52	1390,25	0,53	
2022_04_18_P75-3	1138,01	0,52	1302,74	0,52	908,24	0,53	1106,99	0,52	

Tabla 18. Concentraciones y recuperaciones obtenidas de las muestras seleccionadas. Fuente: Elaboración propia.

Antibióticos	Concentración del patrón (µg/l)	Simulación de agua de permealdo en OI			Simulación de agua de alimentación en OI		
		Concentración de NaCl (g/l)	Concentración detectada del antibiótico n=3 (µg/l)	Recuperación; N=3 (%)	Concentración de NaCl (g/l)	Concentración detectada del antibiótico n=3 (µg/l)	Recuperación; N=3 (%)
NOR	75.00 (NOR)		2.11 ± 0.24	3 ± 0.3		8.89 ± 2.31	12 ± 3.1
LEV	75.00 (LEV)	0.20	6.77 ± 0.17	9 ± 0.2	32.00	11.72 ± 1.11	16 ± 1.5
CIP	75.00 (CIP)		6.12 ± 0.48	8 ± 0.6		8.73 ± 0.32	12 ± 0.4

Norfloxacin (NOR); Levofloxacin (LEV); Ciprofloxacin (CIP); Número de muestras (N).

8.4. Discusión de resultados para N=3.

Las diferencias observadas en los porcentajes de recuperación entre los dos tipos de muestras analizadas (rango del 3-9% en la simulación de agua de permealdo en OI y del 9-18% en la simulación de agua de alimentación en OI), invitan a pensar que el nivel de concentración de NaCl en las muestras tiene una significativa influencia en las recuperaciones.

Si estas recuperaciones se comparan con las publicaciones científicas que analizaron muestras de agua utilizando la técnica de análisis SPE + UHPLC-MS/MS (Afonso-Olivares et al., 2013; Gracia-Lor et al., 2011; Kachhawaha et al., 2017b; Locatelli et al., 2011; López-Serna et al., 2011; Minh et al., 2009; Ngumba et al., 2016; Spongberg et al., 2011; Wei et al., 2012; Zhu et al., 2022), se pueden discutir los siguientes factores:

En primer lugar, se observa que el cartucho elegido para el SPE puede tener influencia en la recuperación para nuestras condiciones de ensayo. En algunas publicaciones científicas consultadas en la revisión bibliográfica del Capítulo 4, de forma minoritaria se observaron análisis con cartuchos Strata-X y CNW Poly-Sery HLB que exponen tasas de recuperación hasta un 26% superiores a las que utilizaron el cartucho Oasis HLB y hasta un 88% más que las obtenidas en nuestro ensayo para agua a 32 g/l de NaCl.

En todo caso, es importante resaltar que el cartucho Oasis HLB que se ha utilizado en la SPE de este ensayo experimental es el utilizado de forma mayoritaria, presentando resultados satisfactorios en la mayoría de los artículos científicos examinados.

En segundo lugar, se observa que el estudio del efecto matriz (supresión o potenciación iónica) puede ser otro factor para tener en cuenta en los resultados. En algunos de los artículos científicos consultados que examinaron este efecto (Jank et al., 2014; López-Serna et al., 2011; Martínez Bueno et al., 2007; Ngumba et al., 2016; Papageorgiou et al., 2016; Semreen et al., 2019b), se publicó algún análisis con porcentajes elevados por este efecto, alcanzando el 410,1% para NOR en muestras de aguas superficiales (López-Serna et al., 2011). En ese caso, el porcentaje de supresión de la señal se calculó como se indica en la **Ecuación (E2)**, donde *AM* es el área de pico de la muestra real con picos, *AB* es el área de picos del blanco correspondiente y *AH* es el área de picos del agua de HPLC con picos (López-Serna et al., 2011).

$$\% \text{ Signal suppression} = 100 - (((AM - AB)100)/AH) \quad \text{(E2)}$$

En tercer lugar, algún autor expone que el uso de estándares internos puede ser otro factor que afecte a la tasa de recuperación. En alguna de las publicaciones científicas consultadas, se apreció que los extractos finales obtenidos después de la SPE fueron enriquecidos con patrones internos para el análisis en modo iónico positivo y en modo iónico negativo. En los mismos se señala que la adición de estos patrones internos etiquetados isotópicamente en el extracto final puede compensar el posible efecto matriz (Gracia-Lor et al., 2011; Spongberg et al., 2011).

Estos dos factores no se consideraron en nuestro ensayo experimental por acontecer de forma muy minoritaria en la revisión bibliográfica realizada en el Capítulo 4. No se detectó evidencia científica que justificará incluirlos.

En cuarto lugar, en el SPE, el proceso de lavado con 5 ml de agua Milli-Q para eliminar posibles interferencias de NaCl también puede implicar la eliminación de parte de los CEs retenidos. En el conjunto de nuestros ensayos experimentales, se realizaron pruebas con y sin proceso de limpieza y se sigue reproduciendo la dispersión de resultados.

8.5. Influencia del efecto sal para N=3.

En este apartado, con el objeto de evaluar en exclusiva la influencia del NaCl en la detección de antibióticos NOR, LEV y CIP, se analizaron estadísticamente los resultados de áreas obtenidos por los equipos de UHPLC-MS/MS.

En el **Figura 25** se representa en un diagrama de dispersión los resultados de áreas por antibiótico y tipo de agua sintética (permeado y alimentación) incluyendo las líneas de regresión (ecuaciones y coeficiente de correlación). Al respecto se pueden extraer las siguientes diferencias para cada tipo de antibiótico.

1. En el caso de CIP, destaca por presentar la pendiente de la línea de regresión de 0,99, significativamente menor que el 3,2 de NOR y el 2,7 de LEV. Esto sugiere que CIP es la fluoroquinolona a la que menos afecta la adición de NaCl.
2. En el caso de NOR, el coeficiente de regresión de 0,86 presenta el valor más bajo en comparación con el 0,94 para LEV y CIP. Esto sugiere que NOR es el antibiótico más inestable en presencia de sal. Asimismo, para NOR es destacable el aumento significativo del área detectada en la comparación entre el agua a 0,2g/l y a 32g/l de NaCl, superior al 300%. Este aumento es aproximadamente 4 veces mayor que el del LEV y 6 veces mayor que el del CIP, lo que sugiere también que NOR es el antibiótico más sensible al aumento de la sal de 0,2 a 32 g/l.
3. En el caso de LEV, este se diferencia del CIP y el NOR en que, tanto a bajas como a altas concentraciones de NaCl, es el antibiótico con mayor superficie y, por tanto, el de mayor intensidad de señal detectado. Esto sugiere que LEV es la fluoroquinolona que mejor responde al binomio: técnica de análisis (SPE + UHPLC-MS/MS) - presencia de sal.

Por otro lado, se puede establecer una similitud importante en las tres fluoroquinolonas y es que las tres pendientes de las líneas de regresión son positivas, lo que significa que la concentración de NaCl y el área de antibiótico detectado son dos variables directamente proporcionales. A medida que aumenta la concentración de sal, también lo hace el área del antibiótico detectado.

Finalmente, un dato interesante que se observa es un punto de corte de las líneas de regresión de NOR y CIP. Esto indica que, para muestras contaminadas simultáneamente con 0,15 µg/l de CIP, NOR y LEV, el efecto sal es el mismo para CIP y NOR a concentraciones próximas a 20 g/l de NaCl.

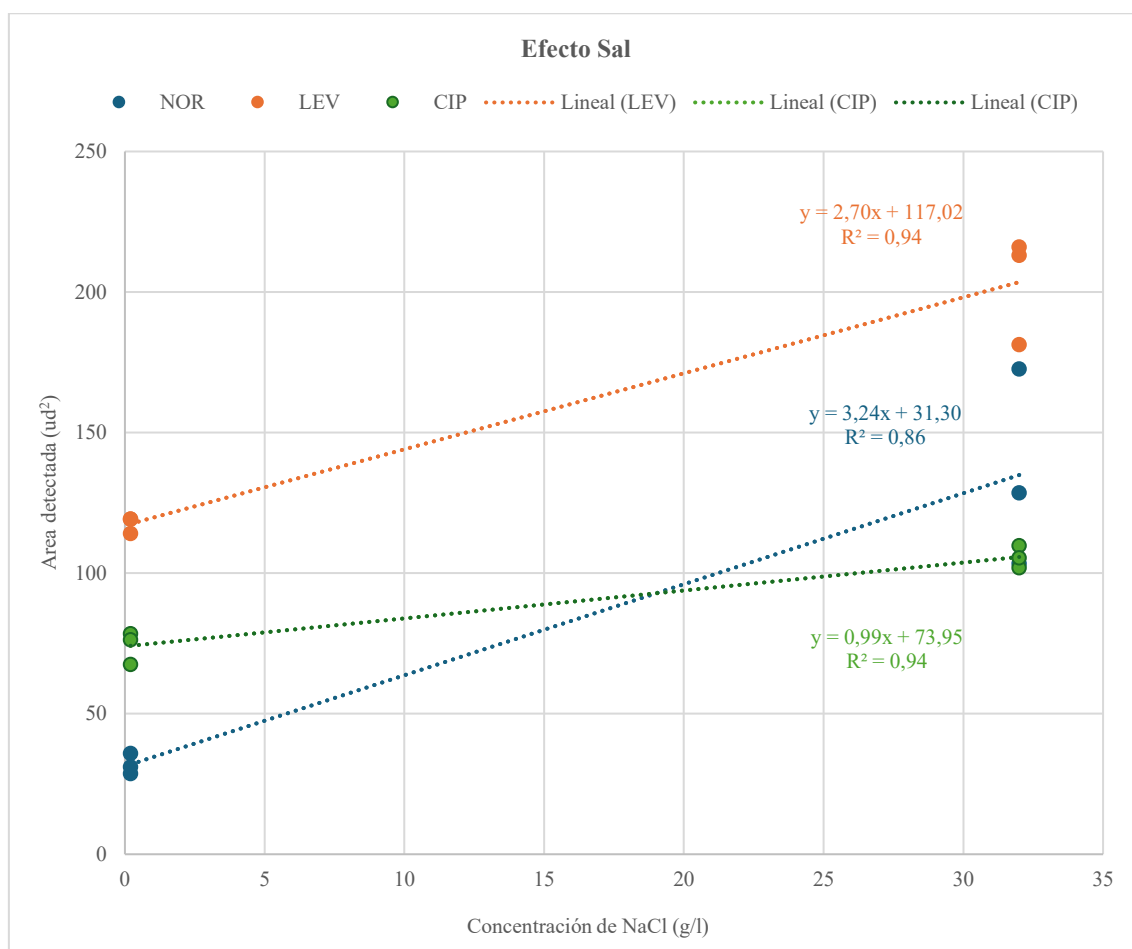


Figura 25. Efectos del NaCl en las áreas detectadas para NOR, LEV y CIP en UHPLC-MS/MS. Fuente: Elaboración propia.

Capítulo 9. Aplicación de la ciencia de datos a los resultados experimentales.

9.1. Predicciones de las áreas de los patrones.

9.1.1. Fuente de datos.

Se ha empleado como fuente de datos el histórico de los resultados de los análisis de patrones de LEV, NOR y CIP de los 12 ensayos experimentales examinados en los equipos de *Ultra-high-performance liquid chromatography - Mass Spectrometry / Mass Spectrometry* (UHPLC-MS/MS). En su conjunto alcanzan un total de **418 datos** de áreas de patrones correspondientes a concentraciones comprendidas entre 0 y 420 µg/l. La recopilación de todos los datos se muestra en el *Anexo IV*.

9.1.2. Objetivo.

Predecir los valores de las áreas correspondientes a patrones analizados en metanol para los compuestos LEV, NOR y CIP, examinadas mediante UHPLC-MS/MS. El alcance de dichas predicciones se limita a concentraciones iguales o inferiores a 100 µg/l y se realizan partiendo de la fuente de datos citada.

9.1.3. Machine Learning.

Para alcanzar el objetivo, se opta por la implementación de la ciencia de datos y la Inteligencia Artificial (IA por sus siglas en inglés *Intelligent Artificial*) y, en particular, por la aplicación de modelos de aprendizaje automático (ML por sus siglas en inglés *Machine Learning*).

El ML es un subconjunto de IA que puede aprender patrones de los datos sin la necesidad de definirlos previamente (ver *Ilustración 9*) (Lee & Shin, 2020; Murphy, 2012). Las aplicaciones pueden mejorar progresivamente su rendimiento en tareas específicas a medida que aprenden más sobre los datos que están procesando. Al igual que muchas otras aplicaciones, el ML también sigue las etapas de entrada, proceso y salida en su desarrollo y funcionamiento (Canhoto & Clear, 2020; Lee & Shin, 2020; Paschen et al., 2020).

Los algoritmos de ML se pueden clasificar según el tipo de aprendizaje en supervisado, no supervisado, *semisupervisado* y de refuerzo. En esta Tesis Doctoral se opta por emplear el aprendizaje supervisado, el cual, se utiliza para descubrir la función de mapeo con un conjunto de datos que consta de pares de entrada y salida para fines de clasificación y predicción. Dados los datos de entrada y salida deseados, los modelos se entrenan para tomar decisiones, comparar los resultados calculados y deseados y reducir las tasas de

error a través del aprendizaje iterativo ajustando los valores de los parámetros de la función de mapeo. El proceso de aprendizaje se detiene cuando alcanza un nivel aceptable de precisión o cumple una serie de criterios de terminación preestablecidos (Lee & Shin, 2020).

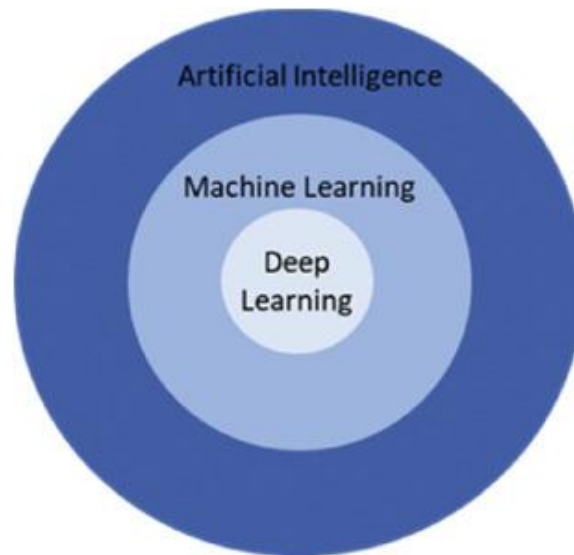


Ilustración 8. Relación entre inteligencia artificial (IA), aprendizaje automático (ML) y aprendizaje profundo.
Fuente: (Lee & Shin, 2020)

9.1.3.1. Criterios de selección.

En esta Tesis Doctoral se seleccionan los modelos de ML supervisado por su aptitud para pronosticar relaciones complejas entre múltiples variables objetivo. Entre los criterios de selección cabe destacar:

1. Capacidad de extraer relaciones complejas: Los modelos de ML permiten capturar relaciones no lineales entre variables sin tener que definirlas de forma previa. Esto es una ventaja importante frente a los modelos tradicionales que directamente asumen linealidad (Breiman, 2001a).
2. Capacidad para manejar importantes volúmenes de datos: Los modelos de ML se escalan eficientemente con volúmenes masivos de datos, lo que no ocurre con los métodos tradicionales por sus limitaciones computacionales (Ke et al., 2017a).
3. Capacidad predictiva y generalización: Los modelos de ML superan en rendimiento a métodos tradicionales en contextos de alta dimensionalidad, al reducir la varianza (Friedman, 2001).
4. Capacidad de adaptabilidad a datos dinámicos y aprendizaje continuo: Los modelos de ML permiten ajustes en tiempo real, lo que es decisivo en entornos dinámicos, algo que los modelos tradicionales no pueden hacer sin un reentrenamiento completo (Crammer et al., 2006).
5. Capacidad de automatización del proceso de modelado: Herramientas como *PyCaret* y técnicas automáticas de ajuste han facilitado la implementación de

modelos de ML sin la necesidad de tener un conocimiento profundo y una experiencia informática avanzada (*Inicio - PyCaret*, 2025).

9.1.4. Herramientas informáticas.

Para la predicción de los patrones de CIP, NOR y LEV se opta por la construcción de modelos de ML utilizando la herramienta **Python** (*versión 3.13.0 – noviembre de 2024*) ejecutada en el entorno de **Google Colab**. En concreto, se plantea un modelo de análisis predictivo empleando el aprendizaje automático supervisado mediante la librería **Pycaret** (*versión 3.3.2 – noviembre de 2024*). En el **Anexo V** se muestra el código completo del algoritmo de predicción de patrones, incluyendo los comentarios que detallan cada línea de código.

9.1.5. Modelos examinados.

En esta Tesis Doctoral, para la predicción del área de los patrones se decide evaluar 19 modelos de ML supervisado, cuyo denominador común es que todos son muy utilizados en la ciencia de datos en regresión y en árboles de decisión. Cada modelo tiene sus particularidades y la decisión de optar por uno concreto generalmente está muy ligada a las características concretas del problema a solucionar.

En la **Tabla 13**, se enumeran los 19 modelos analizados y se clasifican por tipo de aprendizaje, categoría, subcategoría y aplicaciones.

En la **Tabla 14**, se muestran las características principales de cada uno de ellos, señalando en cada caso: descripción, operatividad, ecuación básica, ventajas, limitaciones, utilidad y referencias.

Tabla 19. Enumeración y clasificación de los modelos de aprendizaje automático seleccionados. Fuente: Elaboración propia.

Modelos ML	Aprendizaje	Categoría	Subcategoría	Ejemplos de aplicación
Random Forest Regressor (rf)	Supervisado	Árboles de Decisión y Ensamblados	Ensamble de Árboles de Decisión	Diagnósticos médicos, análisis de calidad en manufactura, análisis de riesgo financiero.
Extra Trees Regressor (et)	Supervisado	Árboles de Decisión y Ensamblados	Ensamble de Árboles de Decisión	Predicción de demanda de productos, modelos de crédito y detección de fraude.
Gradient Boosting Regressor (gbr)	Supervisado	Árboles de Decisión y Ensamblados	Ensamble Boosting* de Árboles de Decisión	Predicción de abandono de clientes, optimización de motores de búsqueda, modelado de ventas.
Extreme Gradient Boosting (xgboost)	Supervisado	Árboles de Decisión y Ensamblados	Ensamble Boosting de Árboles de Decisión	Predicción de precios de acciones, análisis financiero, sistemas de diagnóstico en salud.
Decision Tree Regressor (dt).	Supervisado	Árboles de Decisión y Ensamblados	Árbol de Decisión	Análisis de datos de encuestas, estudios de mercado, evaluación de riesgos en préstamos bancarios.
Light Gradient Boosting Machine (lightgbm)	Supervisado	Árboles de Decisión y Ensamblados	Ensamble Boosting de Árboles de Decisión	Recomendación en plataformas de <i>streaming</i> , predicción de fallos en maquinarias.
AdaBoost Regressor (ada)	Supervisado	Árboles de Decisión y Ensamblados	Ensamble Boosting de Árboles de Decisión	Análisis de crédito, detección de fraudes financieros, modelado académico.
K Neighbors Regressor (knn)	Supervisado	Modelos Basados en Vecinos Cercanos	Vecinos Cercanos (knn)	Predicción de precios en bienes raíces, análisis de datos biométricos: reconocimiento facial o dactilar.
Bayesian Ridge Regression (br).	Supervisado	Modelos Lineales y Regulares	Regresión Bayesiana	Modelado financiero, previsión económica, aplicaciones en genética y biomedicina.
Least Angle Regression (lar).	Supervisado	Modelos Lineales y Regulares	Regresión Lineal con Selección de Variables	Modelado de datos en neurociencia, análisis de datos en bioinformática.
Linear Regression (lr).	Supervisado	Modelos Lineales y Regulares	Regresión Lineal Clásica	Predicción de ingresos, análisis de tendencias de temperatura y cambio climático.
Lasso Regression (lasso)	Supervisado	Modelos Lineales y Regulares	Regresión con Regularización	Modelos de predicción en biología computacional, análisis de factores que afectan el precio de productos.
Ridge Regression (ridge)	Supervisado	Modelos Lineales y Regulares	Regresión con Regularización	Predicción de puntuaciones en deportes, pronósticos de demanda de energía.
ElasticNet (en)	Supervisado	Modelos Lineales y Regulares	Regresión con Regularización	Análisis de tendencias en redes sociales, evaluación de impacto en estudios epidemiológicos.
Orthogonal Matching Pursuit (omp).	Supervisado	Modelos Lineales y Regulares	Regresión con Selección de Características	Compresión de señales en telecomunicaciones, modelado de señales neuronales en neurociencia.
Lasso Least Angle Regression (llar).	Supervisado	Modelos Lineales y Regulares	Variante de lasso con lar	Problemas de optimización en diversas ciencias, principalmente en economía.
Huber Regressor (huber).	Supervisado	Modelos Lineales y Regulares	Regresión Robusta a Valores Atípicos	Control de calidad en producción industrial, análisis de datos de sensores.
Passive Aggressive Regressor (par).	Supervisado	Modelos Lineales y Regulares	Regresión para Aprendizaje Online	Predicción de tráfico en redes de comunicación, filtrado de spam en correo electrónico.
Dummy Regressor (dummy).	Supervisado	Modelos Lineales y Regulares	Modelo Base para Comparación	Pruebas de hipótesis en experimentos de datos en las diferentes ramas científicas.

* *Boosting*: técnica que combina múltiples modelos débiles con el objeto de crear un modelo fuerte con una alta capacidad de predicción.

Tabla 20. Modelos matemáticos analizados en el algoritmo de patrones. Fuente: Elaboración propia.

Nombre	Descripción	Funcionamiento	Ventajas	Limitaciones	Utilidad	Referencia
Random Forest Regressor (rf)	Se basa en un conjunto de algoritmos de árboles de decisión. Es un tipo de <i>bagging</i> * donde se combinan múltiples árboles de decisión para mejorar la precisión y reducir el riesgo de sobreajuste.	Construye múltiples árboles de decisión durante el entrenamiento y luego promedia sus predicciones para obtener un valor final continuo. Cada árbol se entrena con una muestra aleatoria (con reemplazo) del conjunto de datos de entrenamiento, y en cada división del árbol, se considera un subconjunto aleatorio de características.	<ul style="list-style-type: none"> - Robustez* al sobreajuste. - Capacidad para manejar datos no lineales. - Manejo de grandes cantidades de características. - Resistencia al ruido*. - Importancia de las características. 	<ul style="list-style-type: none"> - Alto costo computacional. - Baja interpretabilidad. - Tendencia al sobreajuste por tener demasiados árboles. - Sensibilidad a características irrelevantes. 	Es útil en problemas donde se requiere robustez y precisión.	(Breiman, 2001a; Hastie et al., 2017; James et al., 2013; Y. Liu et al., 2012)
Extra Trees Regressor (et)	Se basa en un ensamble de árboles de decisión. Es una variante del <i>rf</i> que introduce mayor aleatoriedad al proceso de construcción de los árboles.	Combina múltiples árboles de decisión para realizar predicciones continuas eligiendo aleatoriamente las divisiones de los nodos. Cada árbol se entrena con el conjunto de datos completo, pero selecciona aleatoriamente un subconjunto de características para cada división.	<ul style="list-style-type: none"> - Rapidez en el entrenamiento. - Robustez frente al sobreajuste. - Capacidad de manejar relaciones no lineales. - Facilidad para manejar grandes conjuntos de datos. - Importancia de las características. 	<ul style="list-style-type: none"> - Menor precisión que <i>rf</i> en algunos casos. - Menor interpretabilidad que <i>rf</i>. - Sensibilidad a hiperparámetros. - Requiere de un preprocesamiento de los datos. 	Es útil cuando se busca un modelo rápido y robusto con datos de alta dimensionalidad y relaciones complejas.	(Geurts et al., 2006; Hastie et al., 2017; James et al., 2013)
Gradient Boosting Regressor (gbr)	Se basa en un método de ensamble llamado <i>boosting</i> . Utiliza una combinación secuencial de modelos débiles para optimizar el rendimiento global al corregir iterativamente los errores de los modelos previos.	Construye árboles de decisión de forma secuencial, donde cada árbol trata de corregir los errores del modelo anterior. Este proceso está impulsado por la minimización de una función de pérdida, lo que permite al modelo ajustarse más a los datos y capturar relaciones complejas.	<ul style="list-style-type: none"> - Alta precisión. - Capacidad para manejar datos no lineales. - Flexibilidad. - Robustez al sobreajuste. - Importancia de las características. 	<ul style="list-style-type: none"> - Alto costo computacional. - Sensibilidad a hiperparámetros*. - Poca robustez ante el ruido. - Baja interpretabilidad. 	Es útil para problemas donde se necesita alta precisión y el costo computacional no es un problema. Es especialmente útil cuando las relaciones entre variables son complejas y no lineales.	(Hastie et al., 2017; James et al., 2013; Otchere et al., 2022)
Extreme Gradient Boosting (xgboost)	Se basa en un método de ensamble llamado <i>boosting</i> y está diseñado para ser altamente eficiente, flexible y escalable. Presenta una mejora del <i>gbr</i> y es que incluye optimizaciones computacionales y regularización para evitar el sobreajuste.	Utiliza un ensamble de árboles de decisión contruidos de forma secuencial, donde cada nuevo árbol corrige los errores del modelo anterior. Se basa en la minimización de una función de pérdida usando un gradiente descendente.	<ul style="list-style-type: none"> - Alto rendimiento. - Optimización computacional. - Regularización incorporada. - Soporte para datos faltantes. - Escalabilidad. - Flexibilidad. - Importancia de características. 	<ul style="list-style-type: none"> - Complejidad en el ajuste de hiperparámetros. - Sensibilidad a datos ruidosos. - Requiere un conocimiento técnico avanzado. 	Es útil para problemas donde el rendimiento es determinante y hay recursos computacionales adecuados. Es ampliamente utilizado en aplicaciones empresariales complejas.	(T. Chen & Guestrin, 2016; Hastie et al., 2017; James et al., 2013)

Tabla 20. Modelos matemáticos analizados en el algoritmo de patrones. Fuente: Elaboración propia.

Nombre	Descripción	Funcionamiento	Ventajas	Limitaciones	Utilidad	Referencia
Decision Tree Regressor (dt)	Se basa en árboles de decisión. Se utiliza para problemas de regresión, donde el objetivo es predecir un valor continuo.	Divide el espacio de características en regiones homogéneas, siguiendo un criterio de minimización del error en cada división. La construcción del árbol se realiza seleccionando en cada nodo la característica y el umbral que mejor dividan los datos, minimizando la reducción de la varianza.	<ul style="list-style-type: none"> - Simplicidad. - No requiere de un preprocesamiento extenso. - Capacidad para capturar relaciones no lineales. - Velocidad de predicción. - Resistencia a datos irrelevantes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sobreajuste. - Sensibilidad a pequeños cambios en los datos. - Predicciones escalonadas. - No es robusto frente al ruido. 	Es útil en problemas donde se busca interpretabilidad y velocidad en la predicción.	(Breiman, 1984; T. G. Dietterich, 2000; Hastie et al., 2017; Quinlan, 2014)
AdaBoost Regressor (ada)	Se basa en un método de ensamble llamado <i>boosting</i> . Combina múltiples modelos débiles para formar un modelo fuerte que mejora el rendimiento y la precisión de las predicciones.	Entrena secuencialmente una serie de modelos débiles, ajustando iterativamente los pesos de los datos de entrenamiento en función de los errores del modelo anterior. Los datos con mayores errores reciben más peso en las iteraciones posteriores, lo que permite al modelo concentrarse en las áreas más difíciles de predecir. La combinación final de los modelos se realiza mediante una ponderación basada en el rendimiento de cada modelo.	<ul style="list-style-type: none"> - Alta precisión. - Flexibilidad. - Robustez al sobreajuste. - Identificación de características relevantes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidad al ruido. - Requiere datos de buena calidad. - Dependencia de modelos débiles. - Alto costo computacional. - Poca interpretabilidad. 	Es útil para problemas donde los datos no son extremadamente ruidosos y se requiere un modelo eficiente y preciso. Es una opción potente cuando el modelo base es débil pero capaz de capturar tendencias básicas.	(Freund & Schapire, 1996; Hastie et al., 2017)
K Neighbors Regressor (knn).	Se basa en instancias. Es un <i>método no paramétrico*</i> que realiza predicciones continuas basándose en las k-instancias más cercanas del conjunto de datos de entrenamiento.	Predice el valor de una instancia desconocida calculando el promedio de los valores objetivo de las k instancias más cercanas en el espacio de características. Es un modelo sencillo, pero eficaz, que no realiza ningún entrenamiento explícito. Toda la computación ocurre en el momento de la predicción.	<ul style="list-style-type: none"> - Simplicidad. - Capacidad para modelar relaciones no lineales. - Flexibilidad. 	<ul style="list-style-type: none"> - Alto costo computacional en predicción. - Sensibilidad al número e instancias. - Sensibilidad al ruido. 	Es útil para problemas con conjuntos de datos pequeños o moderados, donde las relaciones entre variables son complejas y no lineales.	(A. Gupta et al., 2023; Hastie et al., 2017)
Bayesian Ridge Regression (br).	Se basa en un enfoque bayesiano para la regresión lineal, que incluye regularización.	Ajusta un modelo de regresión lineal mientras estima la distribución posterior de los coeficientes en lugar de un único valor. Este enfoque permite capturar la incertidumbre inherente en las predicciones y evitar el sobreajuste mediante regularización automática, al estimar los hiperparámetros de	<ul style="list-style-type: none"> - Regularización automática. - Captura de incertidumbre. - Evita el sobreajuste. - Compatible con ruido. 	<ul style="list-style-type: none"> - Suposición de normalidad. - Alto costo computacional. - Complejidad teórica. 	Es útil para problemas donde los datos son limitados o cuando es importante estimar la incertidumbre de los coeficientes y las predicciones.	(Bishop & Nasrabadi, 2006; Hastie et al., 2017; Imane et al., 2022)

Tabla 20. Modelos matemáticos analizados en el algoritmo de patrones. Fuente: Elaboración propia.

Nombre	Descripción	Funcionamiento	Ventajas	Limitaciones	Utilidad	Referencia
		precisión de los errores y de precisión de los coeficientes directamente a partir de los datos.				
Least Angle Regression (lar).	Es un método no paramétrico que selecciona características de forma iterativa y eficiente, siendo especialmente útil cuando hay un gran número de variables predictoras en comparación con el número de observaciones.	Está diseñado para seleccionar un subconjunto de características relevantes mientras ajusta un modelo lineal. Sigue un enfoque de selección de características paso a paso. En cada iteración, el algoritmo encuentra la característica más correlacionada con el <i>residuo</i> * actual y ajusta los coeficientes gradualmente hasta que otra característica alcanza la misma correlación.	<ul style="list-style-type: none"> - Eficiente con alta dimensionalidad. - Interpretabilidad. - Buena aproximación inicial. 	<ul style="list-style-type: none"> - No incluye regularización. - Sensibilidad al ruido. - Resultados poco robustos. 	Es útil para problemas donde hay muchas características y se busca una solución interpretativa y eficiente.	(Efron et al., 2004; Hastie et al., 2017; James et al., 2013)
Linear Regression (lr)	Pertenece a la categoría de <i>modelos paramétricos</i> *. Se utiliza para problemas de regresión, donde el objetivo es predecir un valor continuo en función de una o más variables predictoras.	Busca modelar la relación entre una variable dependiente con una o más variables independientes ajustando una línea que minimice la suma de los errores cuadrados entre los valores reales y los predichos.	<ul style="list-style-type: none"> - Simplicidad. - Interpretabilidad. - Eficiencia computacional. - Fácil diagnóstico. 	<ul style="list-style-type: none"> - Asume linealidad. - Sensibilidad al ruido. - <i>Multicolinealidad</i>*. 	Es útil como punto de partida estándar en problemas de regresión debido a su simplicidad y eficiencia.	(Hastie et al., 2017; James et al., 2013; Montgomery et al., 2021; Seber & Lee, 2012)
Lasso Regression (lasso).	Se basa en la regresión lineal regularizada. Utiliza la regularización L1 para imponer <i>esparsidad</i> * en los coeficientes, seleccionando automáticamente un subconjunto de características relevantes.	Minimiza una función de pérdida que combina el error cuadrático de la predicción con una penalización proporcional a la suma de los valores absolutos de los coeficientes. Esto tiene el efecto de forzar a algunos coeficientes a ser exactamente cero, eliminando características no relevantes del modelo.	<ul style="list-style-type: none"> - Selección de características. - Evita el sobreajuste. - Simplicidad. - Manejo de multicolinealidad. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sesgo en los coeficientes. - Problemas con alta correlación. - Inútil para problemas no lineales. 	Es útil para problemas con muchas variables predictoras, especialmente cuando se espera que solo unas pocas sean relevantes.	(Hastie et al., 2017; James et al., 2013; Tibshirani, 1996a)
Ridge Regression (ridge).	Se basa en la regresión lineal regularizada. Utiliza regularización L2 para penalizar los coeficientes del modelo, lo que ayuda a reducir el sobreajuste y manejar problemas de multicolinealidad.	Minimiza una función de pérdida que combina el error cuadrático entre los valores reales y los predichos con una penalización proporcional al cuadrado de los coeficientes. La regularización L2 evita que los coeficientes crezcan excesivamente, proporcionando soluciones más	<ul style="list-style-type: none"> - Reducción del sobreajuste. - Manejo de multicolinealidad. - Utiliza todas las características. 	<ul style="list-style-type: none"> - No realiza selección de características. - Baja interpretabilidad. - No captura relaciones no lineales. 	Es útil cuando las características son numerosas, están correlacionadas, y se busca evitar el sobreajuste sin eliminar variables predictoras del modelo.	(Hastie et al., 2017; Hoerl & Kennard, 1970; James et al., 2013; Montgomery et al., 2021)

Tabla 20. Modelos matemáticos analizados en el algoritmo de patrones. Fuente: Elaboración propia.

Nombre	Descripción	Funcionamiento	Ventajas	Limitaciones	Utilidad	Referencia
ElasticNet (en).	Se basa en la combinación de lasso y ridge para problemas de regresión. Es un modelo paramétrico regularizado que es particularmente útil cuando las variables predictoras están correlacionadas.	Introduce dos tipos de regularización en un modelo de regresión lineal: - L1 (lasso): Induce <i>esparsidad</i> , seleccionando un subconjunto de características al forzar algunos coeficientes a cero. - L2 (ridge): Penaliza coeficientes grandes, lo que ayuda a manejar la multicolinealidad entre las variables predictoras. El modelo busca minimizar el error cuadrático mientras añade penalizaciones L1 y L2 controladas por hiperparámetros.	- Combinación de L1 y L2. - Esparsidad controlada. - Manejo de multicolinealidad. - Adaptable.	- Mayor complejidad. - No siempre es óptimo. - Costo computacional.	Es útil para problemas con un alto número de variables predictoras, especialmente cuando se sospecha de multicolinealidad.	(Hastie et al., 2017; James et al., 2013; Zou & Hastie, 2005)
Orthogonal Matching Pursuit (omp).	Es un método paramétrico que pertenece a la categoría de métodos de selección de características y regresión lineal iterativa.	Selecciona características de forma iterativa para aproximar los datos objetivos. En cada paso: 1. Selecciona la característica que más contribuye a la reducción del error residual. 2. Calcula los coeficientes para todas las características seleccionadas hasta el momento mediante proyección ortogonal, garantizando una solución óptima. El proceso se repite hasta que se alcanza un número predefinido de características seleccionadas o el error residual cae por debajo de un umbral.	- Esparsidad. - Eficiencia computacional. - Interpretabilidad. - Flexibilidad.	- Sensibilidad al ruido. - No incluye regularización. - Resultados dependientes de la inicialización.	Es útil en situaciones donde se busca esparsidad en la solución y hay una relación lineal entre las variables predictoras y el objetivo.	(Hastie et al., 2017; Stéphane, 2009b, 2009a; Tropp & Gilbert, 2007)
Lasso Least Angle Regression (llar)	Se basa en la combinación de lasso y lar . Pertenecce a la familia de modelos de regresión lineal regularizada, incorporando penalización L1 para inducir esparsidad en los coeficientes del modelo.	Ajusta un modelo de regresión de manera eficiente, seleccionando características de forma secuencial. Comienza con todos los coeficientes en cero y ajusta las variables más correlacionadas con el objetivo en cada paso.	- Selección de características automática. - Eficiencia computacional. - Manejo de multicolinealidad. - Flexibilidad.	- Sensibilidad al ruido. - Comportamiento no lineal.	Es útil para problemas donde la esparsidad y la eficiencia son determinantes.	(R. Gupta et al., 2024; Hastie et al., 2017; James et al., 2013)

Tabla 20. Modelos matemáticos analizados en el algoritmo de patrones. Fuente: Elaboración propia.

Nombre	Descripción	Funcionamiento	Ventajas	Limitaciones	Utilidad	Referencia
		Se basa en la idea de <i>lasso</i> , donde algunos coeficientes se reducen exactamente a cero, y utiliza un procedimiento similar al de <i>lar</i> , en el cual se seleccionan y ajustan características a lo largo de la trayectoria de regularización.				
Huber Regressor (huber).	Pertenece a la categoría de modelos robustos que manejan datos con valores atípicos. Se basa en la minimización de una función de pérdida, que combina características de las pérdidas cuadráticas y absolutas.	Este modelo utiliza una función de pérdida que: 1. Se comporta como una pérdida cuadrática para errores pequeños, lo que permite un ajuste preciso. 2. Cambia a una pérdida lineal para errores grandes, reduciendo la influencia de los valores atípicos en el modelo. El punto donde se realiza esta transición se define como umbral.	- Robustez frente a los outliers. - Flexibilidad. - Continuidad. - Generalización.	- Necesidad de ajustar el umbral. - Sensibilidad a los outliers. - Costo computacional.	Es útil cuando es necesario equilibrar precisión y robustez frente a datos con outliers.	(Hastie et al., 2017; Huber, 1973, 1992; James et al., 2013)
Passive Aggressive Regressor (par).	Pertenece a la familia de los <i>algoritmos en línea*</i> . Está diseñado para escenarios donde los datos llegan de forma secuencial y se requiere actualizar el modelo de manera eficiente sin recalcular desde cero.	Ajusta su modelo en cada iteración basándose en los datos recibidos más recientemente. Su comportamiento se divide en dos partes: - Pasivo: Si la predicción actual está suficientemente cerca del valor verdadero, el modelo no realiza ajustes. - Agresivo: Si la predicción está lejos del valor verdadero, el modelo se actualiza agresivamente para corregir el error.	- Eficiencia computacional. - Robustez ante el ruido moderado. - Adaptación rápida.	- Sensibilidad al ruido extremo. - Limitada interpretabilidad. - Requiere preprocesamiento de los datos.	Es útil para tareas de aprendizaje en línea, especialmente en situaciones donde los datos llegan de manera secuencial y se necesita un modelo eficiente y rápido.	(Cesa-Bianchi & Lugosi, 2006; Crammer et al., 2006; Shalev-Shwartz, 2012)
Light Gradient Boosting Machine (lightgbm).	Se basa en un método de ensamble llamado <i>boosting</i> con árboles de decisión. Se utiliza principalmente para regresión y clasificación, especialmente cuando se trabaja con grandes volúmenes de datos.	Es una implementación eficiente y optimizada de <i>gbr</i> , diseñado para ser más rápido y escalable en comparación con otros algoritmos de <i>boosting</i> tradicionales, como <i>xgboost</i> . Se destaca por su capacidad para manejar <i>datasets*</i> grandes, alta dimensionalidad y datos dispersos.	- Velocidad y eficiencia. - Escalabilidad. - Manejo de datos categóricos. - Menor uso de memoria. - Mejor generalización.	- Sobreajuste. - Sensibilidad a la elección de los hiperparámetros. - Interpretabilidad. - Requiere preprocesamiento. - Bajo rendimiento con pequeñas muestras de datos.	Es útil por su rapidez y capacidad de manejar datos de gran escala, siendo una excelente opción para problemas de regresión y clasificación en contextos de aprendizaje supervisado.	(Hastie et al., 2017; James et al., 2013; Ke et al., 2017b)

Tabla 20. Modelos matemáticos analizados en el algoritmo de patrones. Fuente: Elaboración propia.

Nombre	Descripción	Funcionamiento	Ventajas	Limitaciones	Utilidad	Referencia
Dummy Regressor (dummy).	Es un modelo de regresión muy simple que sirve como un punto de referencia para comparar el rendimiento de otros modelos de aprendizaje supervisado más complejos. Este modelo no utiliza ninguna relación entre las características y la variable objetivo. En su lugar, realiza predicciones constantes, basándose en estadísticas simples de los datos, como la media o la mediana.	Se utiliza principalmente para evaluar si un modelo más complejo está mejorando realmente el rendimiento en comparación con predicciones básicas. Dependiendo de su configuración, puede hacer lo siguiente: - Media: Predice el valor medio de la variable objetivo en el conjunto de entrenamiento. - Mediana: Predice el valor de la mediana de la variable objetivo en el conjunto de entrenamiento. - Valor constante: Predice un valor constante en todos los casos. - Predicción basada en la última observación: En series temporales, puede predecir el valor del punto anterior.	- Facilidad de implementación. - Evaluación de otros modelos. - Rápido y eficiente.	- No captura patrones. - Desempeño limitado. - No es útil para predicciones reales. - No es útil en escenarios con datos complejos.	Es útil principalmente como punto de comparación en el desarrollo de modelos de regresión.	(Hastie et al., 2017; James et al., 2013; Makridakis et al., 2018)

* **Bagging:** técnica cuyo objetivo es mejorar la precisión y reducir la varianza de los modelos.

* **Robustez:** capacidad para mantener un nivel óptimo de rendimiento incluso cuando se enfrenta a datos diferentes a los empleados en su entrenamiento.

* **Ruido:** datos que no contienen información útil para la predicción.

* **Hiperparámetros:** configuraciones externas al modelo que no se aprenden directamente a partir de los datos utilizados en el entrenamiento.

* **Datasets:** conjunto de datos que se utiliza para entrenar, validar y probar los modelos.

* **Modelos paramétricos:** tienen una cantidad fija de parámetros que se definen de forma previa al entrenamiento y que no dependen directamente del tamaño del *datasets*.

* **Método no paramétrico:** no asume una forma fija para la función que relaciona las variables de entrada y salida.

* **Residuo:** diferencia entre el valor observado y el valor predicho por el modelo.

* **Esparsidad:** presencia de un elevado número de valores nulos o próximos a cero en el *datasets*.

* **Multicolinealidad:** situación en la que dos o más variables predictores están altamente correlacionadas entre sí.

* **Outlier:** valor atípico o extremo por encontrarse muy lejos de los demás datos en el *datasets*.

* **Boosting:** técnica que combina múltiples modelos débiles con el objeto de crear un modelo fuerte con una alta capacidad de predicción.

* **Algoritmos en línea:** algoritmos diseñados para procesar datos a medida que se van recibiendo, en vez de necesitar todo el *datasets* de antemano.

9.1.5.1. Justificación de la elección de los modelos.

El conjunto de modelos elegidos permite extraer una óptica comparativa global de la capacidad predictiva del conjunto de datos a predecir y se caracteriza por abarcar una amplia variedad de planteamientos metodológicos, lo cual posibilita:

- ✓ Valorar la influencia de la regularización y la selección de características en los modelos lineales.
- ✓ Confrontar el rendimiento entre modelos de árboles de decisión como *rf* y modelos secuenciales como *gbr*.
- ✓ Examinar el comportamiento de los modelos que no requieren suposiciones sobre la distribución de los datos como *knn*, frente a aquellos que asumen una estructura lineal como *ridge* o *lasso*.
- ✓ Enfrentar modelos veloces y eficientes como *lightgbm* y *et*, con alternativas más clásicas como *dt* y *lr*.

9.1.5.2. Criterios de inclusión.

En este apartado se detallan los criterios de inclusión de los modelos seleccionados, respaldando cada uno con referencias bibliográficas.

1. Por su alto rendimiento predictivo: Modelos como *rf*, *xgboost* y *lightgbm* se incluyen porque han demostrado consistentemente un buen rendimiento en problemas de regresión (T. Chen & Guestrin, 2016).
2. Por captar relaciones no lineales: Modelos basados en árboles de decisión como *rf* y *gbr* se incluyen porque presentan una elevada capacidad para manejar relaciones no lineales entre las variables (Breiman, 2001b).
3. Por su robustez: El modelo *huber* se incluye por su capacidad para equilibrar la sensibilidad a valores atípicos que se encuentran significativamente alejados de los demás datos en un conjunto (Hampel, 1992).
4. Por su capacidad para simplificar y facilitar: Modelos lineales como *ridge*, *lasso* y *br* se incluyen porque es fácil interpretar y comprender como ha realizado sus predicciones, lo cual, en algunos casos es decisivo (Tibshirani, 1996b).
5. Por su eficiencia computacional: Modelos como *et* se selecciona por su rapidez para manejar importantes volúmenes de datos (Ke et al., 2017a).
6. Por su aprendizaje en línea: El modelo *par* se incluye por su capacidad para adaptarse en tiempo real a nuevos ensayos que se pudieran realizar, lo cual es una importante ventaja cuando se trata de entornos dinámicos (Crammer et al., 2006).
7. Por ser un punto de referencia: El modelo *dummy* se incluye porque permite fijar una base de comparación para evaluar si los modelos más complejos aportan un valor predictivo añadido o no (T. Dietterich, 1995).

9.1.6. Métricas seleccionadas para la evaluación del modelo.

La elección de las métricas está sujeta al conjunto de datos del problema y al valor de éxito que considere el autor/a para el caso específico. En nuestro caso, para evaluar las predicciones de los modelos se han seleccionado una serie de métricas que proporcionan diferentes formas de medir la precisión de los modelos. Todas tienen en común que son ampliamente utilizadas en el campo de la estadística.

En la **Tabla 15** se detallan las métricas escogidas para examinar la exactitud de cada modelo, indicando en cada caso: nombre, descripción, propósito, unidad y valores óptimos.

Tabla 21. Métricas analizadas en el algoritmo de patrones. Fuente: Elaboración propia.

Métrica	Descripción	Propósito	Unidad	Valores óptimos
Mean Absolute Error (MAE).	Error Absoluto Medio.	Medir la magnitud promedio de los errores.	Misma unidad que los datos.	MAE=0 indica que no hay error en las predicciones.
Mean Squared Error (MSE).	Error Cuadrático Medio.	Medir la precisión penalizando los errores graves.	Cuadrado de la unidad de los datos.	MSE=0 indica que no hay error en las predicciones.
Root Mean Squared Error (RMSE).	Raíz del Error Cuadrático Medio.	Medir la precisión penalizando los errores graves con unidades en las originales.	Misma unidad que los datos.	RMSE=0 indica que no hay error en las predicciones.
(R²).	Coefficiente de Determinación.	Medir el porcentaje de varianza del modelo.	No tiene unidad.	R²=1 indica un ajuste perfecto de las predicciones. R²=0 indica que las predicciones no explican nada.
Root Mean Squared Logarithmic Error (RMSLE).	Raíz del Error Cuadrático Medio Logarítmico	Medir la precisión en términos relativos entre las predicciones y los valores reales.	No tiene unidad.	RMSLE=0 indica que no hay error en las predicciones.
Mean Absolute Percentage Error (MAPE).	Error Absoluto Porcentual Medio.	Medir el error como porcentaje del valor real.	Porcentaje (%).	MAPE < 10% indica que el modelo es muy bueno.

9.1.7. Metodología.

A partir de las posibilidades que ofrecen los modelos de ML supervisados, se ha diseñado una metodología sólida que permite el estudio y procesamiento de los datos de patrones recopilados de todos los ensayos experimentales realizados.

A continuación, se detalla ordenadamente la metodología empleada para el desarrollo del algoritmo y, en la **Figura 26**, se muestra el diagrama de proceso de esta.

I. Preparación del entorno de trabajo.

1. Importación de bibliotecas.

Para asegurar la operatividad del algoritmo es necesario instalar una serie de bibliotecas específicas. Entre ellas destacan:

- ***Dataprep***: Herramienta para la visualización y preparación de datos.
- ***Pycaret***: Plataforma integral para la implementación de modelos de aprendizaje automático con configuraciones mínimas.

II. Procesamiento y análisis de datos.

1. Carga y verificación de datos.

Los datos se importaron desde un archivo Excel denominado: ***Datos Patrones.xlsx*** (véase **Anexo IV**). Este conjunto de datos incluye toda la información de los parámetros químicos de las muestras ensayadas. Las acciones realizadas incluyeron:

- Verificación inicial de las características del conjunto de datos (*datasets*) mediante los métodos ***.info()*** y ***.head()***.
- Montaje del entorno de trabajo con ***Google Drive*** para facilitar el acceso y manejo de los datos.

2. Limpieza de datos.

Este punto se incluye por la necesidad de estandarizar y homogeneizar las variables del *datasets*:

- Sustitución de los valores no definidos ("***nd***") por valores nulos (***NaN***).
- Conversión de la variable "***Área en UHPLC-MS/MS (ud2)***" al formato numérico, renombrándola como "***Área_Patrón***".
- Eliminación de las columnas irrelevantes y filas con valores faltantes.

3. Filtrado y segmentación de datos.

Se seleccionan las filas del *datasets* que contienen "Metanol" como solvente, ya que este representa el criterio de interés para la investigación. Posteriormente, los datos se segmentan según el tipo de antibiótico en tres subconjuntos:

- Levofloxacino.
- Norfloxacino.
- Ciprofloxacino.

4. Análisis exploratorio de datos.

Antes de comenzar con las predicciones, se realiza un examen estadístico descriptivo mediante el método *.describe()*. Este análisis tiene como objetivo identificar las variables fundamentales del *datasets*.

Adicionalmente, se generan reportes visuales mediante la biblioteca *dataprep*, lo que permite obtener representaciones gráficas e informes detallados sobre las distribuciones de las variables de cada antibiótico.

III. Modelado predictivo.

1. Configuración del entorno de modelado.

Para configurar el entorno predictivo se empleó la biblioteca *Pycaret*.

- Se define la variable objetivo (*Área_Patrón*).
- Se indican los *datasets* correspondientes.
- Se identifican todos los modelos de aprendizaje automático disponibles para el análisis.

2. Entrenamiento y selección del modelo ganador.

En este punto se efectúa un examen comparativo de todos los modelos evaluando las métricas descritas y se genera un ranking basado en estas.

El entrenamiento del modelo para cada subconjunto de datos se realiza mediante validación cruzada de 4 pliegues. En lugar de entrenar el modelo con un único conjunto de entrenamiento y probarlo en un único conjunto de prueba. Se dividen los datos en 4 partes y el modelo se entrena 4 veces utilizando en cada iteración, 3 partes de los datos para el entrenamiento y 1 parte para la prueba.

3. Evaluación del modelo.

De forma adicional, los modelos son evaluados gráficamente mediante las diferencias entre los valores observados y los valores predichos para cada instancia.

4. Generación de predicciones.

Utilizando los modelos ganadores de cada subconjunto de datos, se realizan las predicciones para concentraciones de NOR, LEV y CIP. Se limitan a concentraciones comprendidas entre 0 y 100 µg/l.

IV. Resultados por subconjuntos.

1. Predicciones de los modelos ganadores.

Para cada subconjunto se documentan los resultados específicos en archivos Excel:

- Levofloxacino: ***Modelo modelo_ganador_LEV.***
- Norfloxacinó: ***Modelo modelo_ganador_NOR.***
- Ciprofloxacino: ***Modelo modelo_ganador_CIP.***
- Fluoroquinolonas: Se incluyó un análisis conjunto de las fluoroquinolonas (***modelo_ganador_FLUO***), evaluando patrones globales de esta familia de antibióticos.

Las predicciones se documentan y visualizan en tablas y gráficos de dispersión, mostrando la relación entre la concentración del antibiótico y el área patrón.

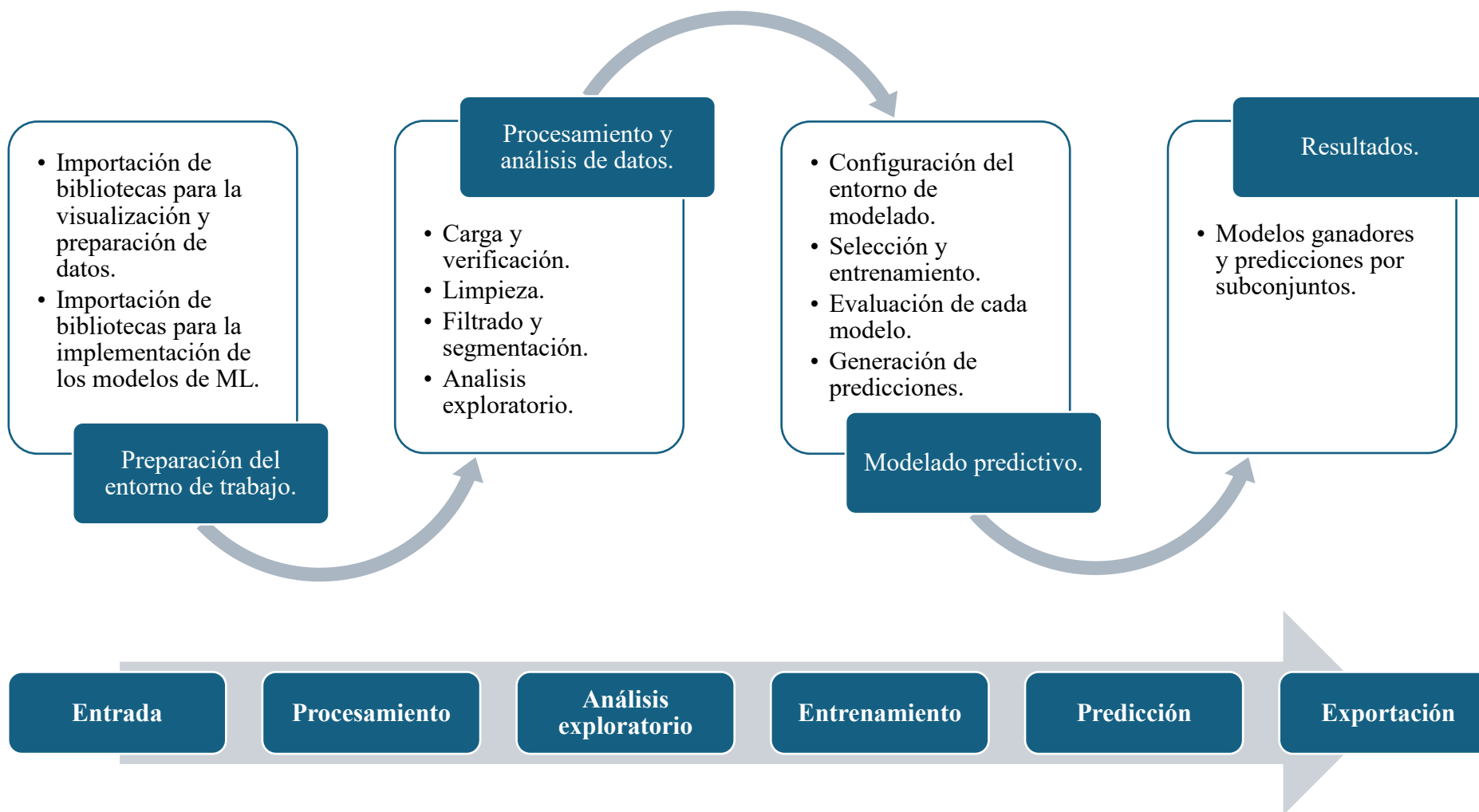


Figura 26. Diagrama de la metodología empleada en el algoritmo de patrones. Fuente Elaboración propia.

9.1.8. Resultados.

9.1.8.1. *Análisis de los datos.*

En este apartado se examinan los datos que le han sido suministrados al modelo. El análisis se divide en 5 bloques: visión general, variables, interacciones, correlaciones y valores faltantes. En concreto se extraen 4 informes, uno general de las fluoroquinolonas y uno por cada antibiótico (LEV, NOR y CIP).

Estos informes son importantes porque proporcionan una visión general de los datos y permiten identificar el formato de cada variable, lo cual es decisivo para poder suministrar a los modelos los datos en la forma que cada uno requiere.

Los citados informes se pueden consultar en los *Anexos VI, VII, VIII y IX* respectivamente.

9.1.8.2. Predicciones para Levofloxacin.

En este apartado se muestran los resultados extraídos del algoritmo de patrones para el antibiótico LEV. En concreto, en las **Figuras 27-31** se pueden observar los resultados de todos los modelos analizados, los resultados del entrenamiento del modelo ganador, los resultados de los residuos del modelo ganador (diferencia entre el valor real y el valor estimado por el modelo) y las predicciones realizadas por el modelo ganador, expresados en formato tabla y en formato gráfico.

	Model	MAE	MSE	RMSE	R2	RMSLE	MAPE	TT (Sec)
rf	Random Forest Regressor	1674.3593	6932698.6226	2620.9442	0.9782	0.8297	2.0099	0.2475
et	Extra Trees Regressor	1739.1044	7373003.2532	2703.0873	0.9765	0.8304	1.9736	0.2050
gbr	Gradient Boosting Regressor	1898.7745	10226400.2561	3095.2260	0.9676	0.8415	1.9939	0.1500
xgboost	Extreme Gradient Boosting	1904.0755	10229327.1250	3095.8591	0.9676	0.8518	1.9792	0.1450
dt	Decision Tree Regressor	1899.9541	10227563.1365	3095.5607	0.9676	0.8430	1.9706	0.0900
ada	AdaBoost Regressor	2152.9259	11334969.2371	3278.7815	0.9639	1.1870	7.1276	0.1225
knn	K Neighbors Regressor	2368.6290	18139919.0000	4204.8331	0.9443	0.8310	1.9805	0.1050
br	Bayesian Ridge	3683.1769	29206214.3262	5377.4341	0.9073	1.7076	26.8979	0.1700
lar	Least Angle Regression	3690.7344	29226808.9737	5379.7054	0.9072	1.7116	27.0664	0.1575
lr	Linear Regression	3690.7344	29226808.9737	5379.7054	0.9072	1.7116	27.0664	1.5450
en	Elastic Net	3690.5298	29226053.4716	5379.6284	0.9072	1.7115	27.0620	0.1550
lasso	Lasso Regression	3690.7318	29226801.2915	5379.7046	0.9072	1.7116	27.0663	0.2525
ridge	Ridge Regression	3690.7268	29226781.1163	5379.7026	0.9072	1.7116	27.0662	0.2500
omp	Orthogonal Matching Pursuit	3690.7344	29226808.9737	5379.7054	0.9072	1.7116	27.0664	0.1725
llar	Lasso Least Angle Regression	3690.7318	29226801.2915	5379.7046	0.9072	1.7116	27.0663	0.1675
huber	Huber Regressor	3102.2140	31162080.9215	5437.5533	0.9049	1.4876	16.7251	0.1175
par	Passive Aggressive Regressor	3826.9913	67912190.1882	8166.8197	0.7843	1.3360	1.2758	0.1550
lightgbm	Light Gradient Boosting Machine	8395.3665	223313951.7236	14916.9677	0.3057	1.2302	4.4971	0.4525
dummy	Dummy Regressor	12134.3401	327814320.0000	18079.2979	-0.0132	2.6404	84.5005	0.1425

Figura 27. Resultados de los modelos examinados para el antibiótico LEV. Fuente: Algoritmo de patrones.

	MAE	MSE	RMSE	R2	RMSLE	MAPE
Fold						
0	1958.0187	8957055.5634	2992.8340	0.9732	0.7081	0.8613
1	1663.5940	6933251.4864	2633.1068	0.9741	1.0713	3.8195
2	1237.3074	5222986.1710	2285.3853	0.9860	1.0785	2.9619
3	1838.5173	6617501.2694	2572.4504	0.9795	0.4610	0.3970
Mean	1674.3593	6932698.6226	2620.9442	0.9782	0.8297	2.0099
Std	273.1944	1334212.0678	251.6949	0.0051	0.2603	1.4232

Figura 28. Resultados del entrenamiento del modelo ganador Random Forest Regressor para el antibiótico LEV. Fuente: Algoritmo de patrones.

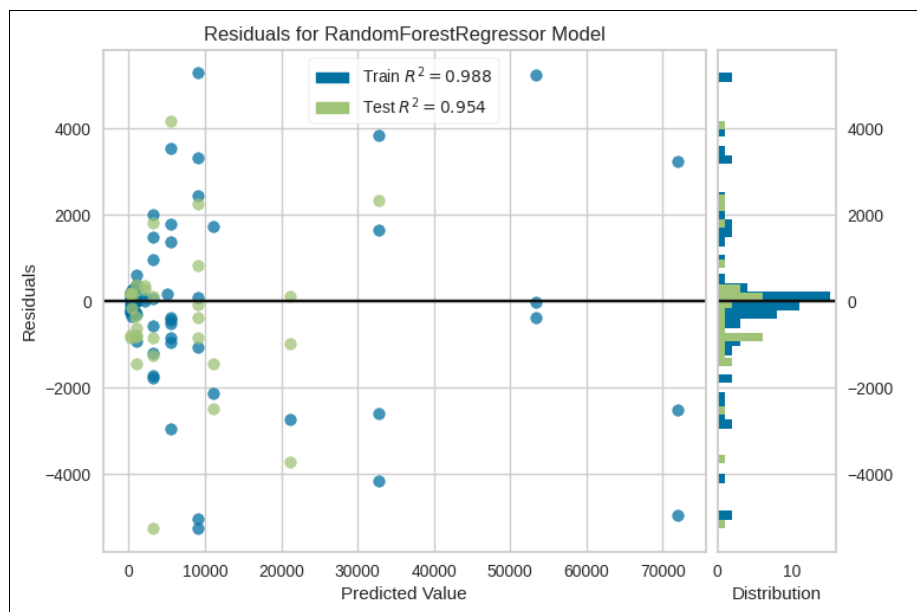
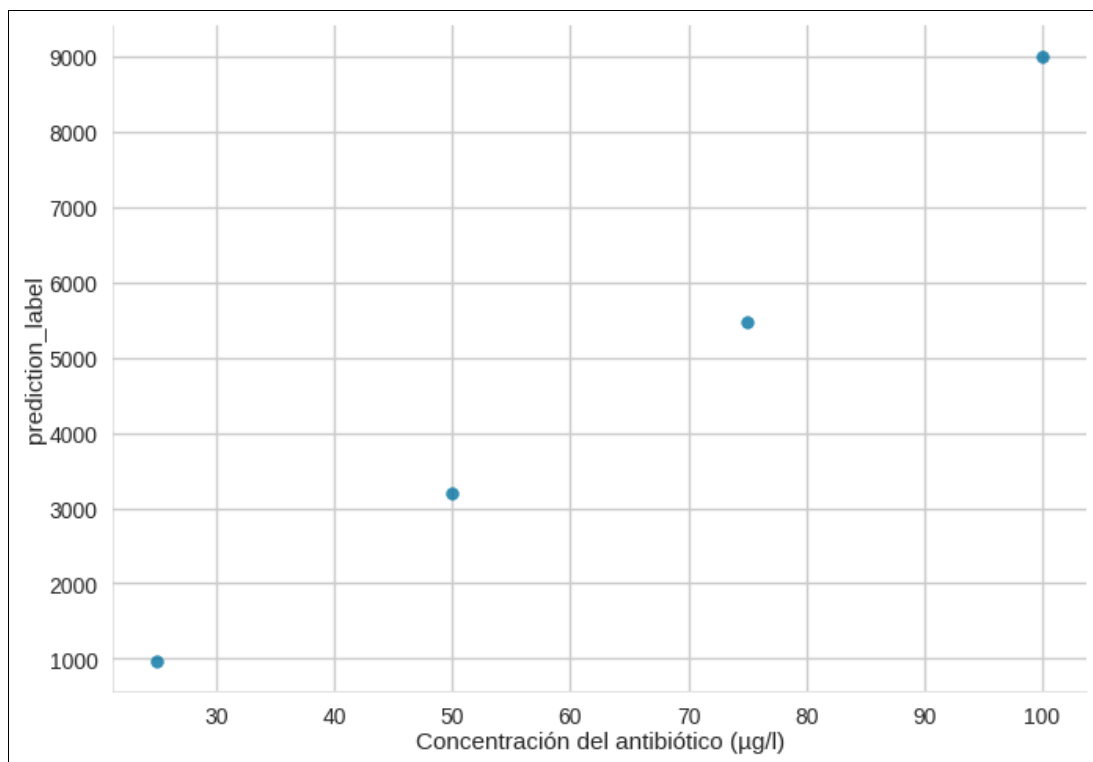


Figura 29. Resultados de los residuos del modelo ganador Random Forest Regressor para el antibiótico LEV. Fuente: Algoritmo de patrones.

	Solvente	Antibiótico	Concentración del antibiótico ($\mu\text{g/l}$)	prediction_label
0	Metanol	Levofloxacin	25	975.230501
1	Metanol	Levofloxacin	50	3189.214983
2	Metanol	Levofloxacin	75	5467.112438
3	Metanol	Levofloxacin	100	9000.776949

Figura 30. Predicciones del modelo ganador Random Forest Regressor para el antibiótico LEV (formato tabla). Fuente: Algoritmo de patrones.



*Figura 31. Predicciones del modelo ganador Random Forest Regressor para el antibiótico LEV (formato gráfico).
Fuente: Algoritmo de patrones.*

9.8.1.3. Predicciones para Norfloxacin.

En este ítem se muestran los resultados extraídos del algoritmo de patrones para el antibiótico NOR. En concreto, en las **Figuras 32-36** se pueden observar los resultados de todos los modelos analizados, los resultados del entrenamiento del modelo ganador, los resultados de los residuos del modelo ganador (diferencia entre el valor real y el valor estimado por el modelo) y las predicciones realizadas por el modelo ganador, expresados en formato tabla y en formato gráfico.

	Model	MAE	MSE	RMSE	R2	RMSLE	MAPE	TT (Sec)
huber	Huber Regressor	726.1473	2596038.3469	1549.3218	0.7186	0.7392	0.7230	0.1000
knn	K Neighbors Regressor	725.9493	2905779.0000	1593.6999	0.6739	0.6240	0.5793	0.0975
par	Passive Aggressive Regressor	938.8667	4154869.5654	1940.4480	0.5798	0.7280	0.5443	0.1025
br	Bayesian Ridge	912.0736	3620447.0942	1817.5798	0.5625	0.9953	1.2636	0.1050
lasso	Lasso Regression	913.0178	3625639.4739	1818.0052	0.5602	0.9034	1.2553	0.0900
en	Elastic Net	912.9719	3625279.1846	1817.9415	0.5602	0.9039	1.2553	0.1100
llar	Lasso Least Angle Regression	913.0178	3625639.4739	1818.0052	0.5602	0.9034	1.2553	0.0900
omp	Orthogonal Matching Pursuit	913.0199	3625655.1937	1818.0077	0.5602	0.9033	1.2553	0.0900
ridge	Ridge Regression	913.0181	3625641.1088	1818.0052	0.5602	0.9033	1.2553	0.0900
lr	Linear Regression	913.0199	3625655.1937	1818.0077	0.5602	0.9033	1.2553	2.1500
lar	Least Angle Regression	913.0199	3625655.1937	1818.0077	0.5602	0.9033	1.2553	0.1050
rf	Random Forest Regressor	874.1042	4206088.3174	1947.3381	0.5308	0.5727	0.6354	0.4200
xgboost	Extreme Gradient Boosting	854.2021	4930267.5156	1936.3989	0.4584	0.5578	0.6162	0.2075
gbr	Gradient Boosting Regressor	875.3629	5335494.8358	2028.5438	0.4348	0.5590	0.6123	0.2700
dt	Decision Tree Regressor	876.2236	5338621.7970	2028.9551	0.4345	0.5600	0.6174	0.0950
et	Extra Trees Regressor	898.1035	5353862.9313	2072.8136	0.4003	0.5803	0.6547	0.3250
ada	AdaBoost Regressor	1001.9737	5819236.3542	2173.5731	0.3832	0.7241	1.0181	0.1675
lightgbm	Light Gradient Boosting Machine	1333.9801	6419157.2461	2456.6356	0.0384	0.8494	1.2210	0.1400
dummy	Dummy Regressor	2048.7809	9881139.1250	2991.1693	-0.0006	1.7835	8.2446	0.1000

Figura 32. Resultados de los modelos examinados para el antibiótico NOR. Fuente: Algoritmo de patrones.

	MAE	MSE	RMSE	R2	RMSLE	MAPE
Fold						
0	665.0550	4051851.3002	2012.9211	0.7624	0.7887	1.1041
1	779.8421	1990600.0776	1410.8863	0.7591	0.4865	0.6804
2	849.8833	3551484.9552	1884.5384	0.7018	1.0025	0.7355
3	609.8090	790217.0549	888.9415	0.6511	0.6789	0.3721
Mean	726.1473	2596038.3469	1549.3218	0.7186	0.7392	0.7230
Std	94.1549	1290330.9278	442.3124	0.0458	0.1866	0.2600

Figura 33. Resultados del entrenamiento del modelo ganador Huber Regressor para el antibiótico NOR. Fuente: Algoritmo de patrones.

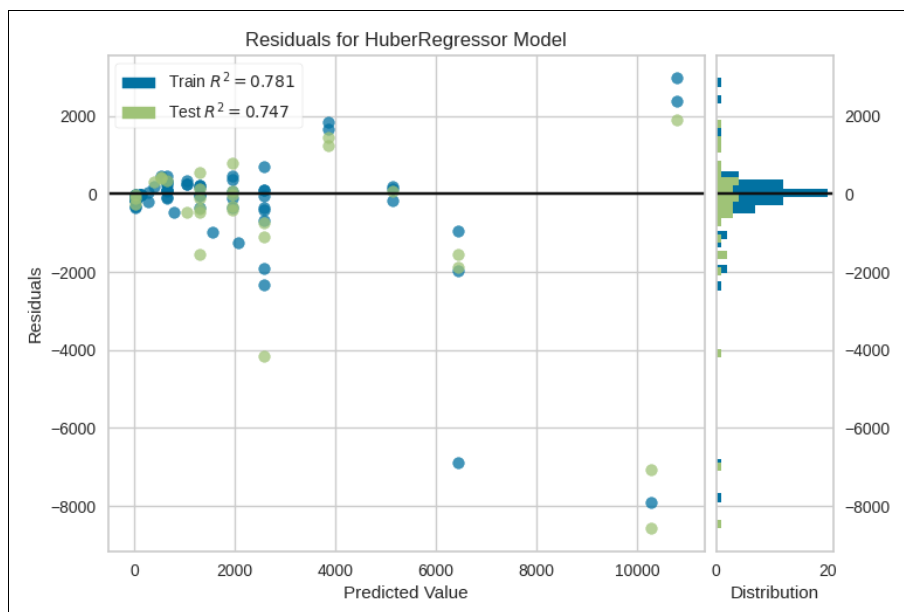


Figura 34. Resultados de los residuos del modelo ganador Huber Regressor para el antibiótico NOR. Fuente: Algoritmo de patrones.

	Solvente	Antibiótico	Concentración del antibiótico ($\mu\text{g/l}$)	prediction_label
0	Metanol	Norfloxacin	25	655.800110
1	Metanol	Norfloxacin	50	1297.203495
2	Metanol	Norfloxacin	75	1938.606881
3	Metanol	Norfloxacin	100	2580.010266

Figura 35. Predicciones del modelo ganador Huber Regressor para el antibiótico NOR (formato tabla). Fuente: Algoritmo de patrones.

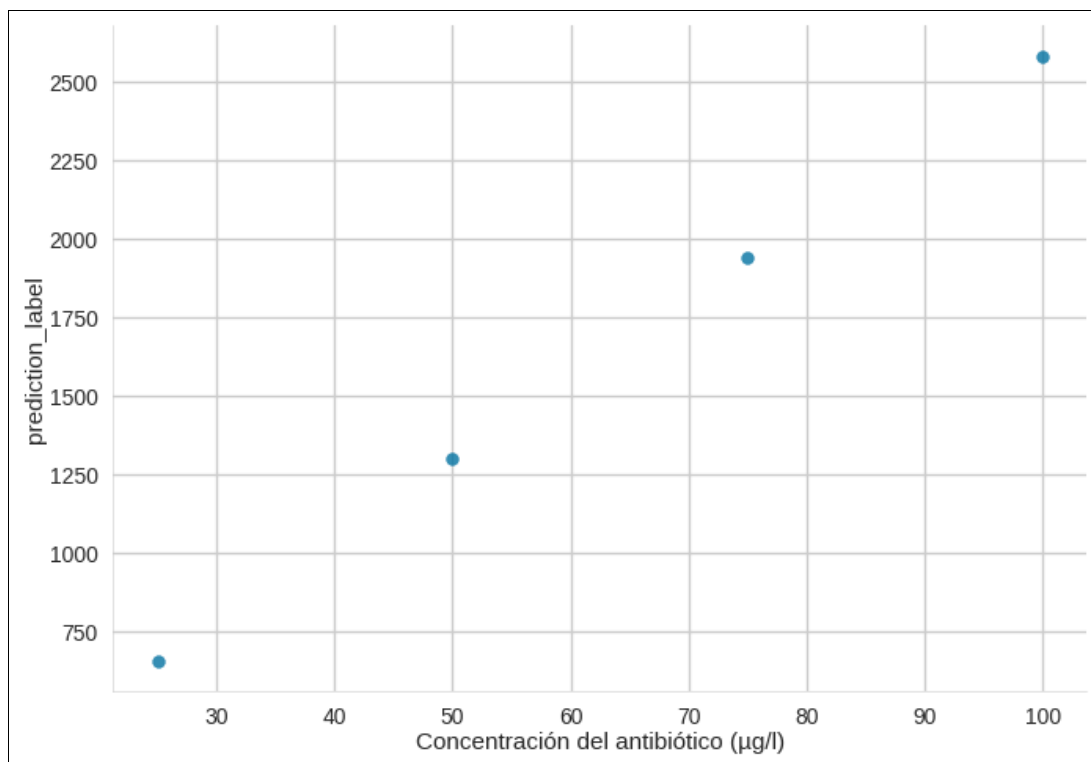


Figura 36. Predicciones del modelo ganador Huber Regressor para el antibiótico NOR (formato gráfico). Fuente: Algoritmo de patrones.

9.1.8.4. Predicciones para Ciprofloxacino.

En esta sección se muestran los resultados extraídos del algoritmo de patrones para el antibiótico CIP. En concreto, en las **Figuras 37-41** se pueden observar los resultados de todos los modelos analizados, los resultados del entrenamiento del modelo ganador, los resultados de los residuos del modelo ganador (diferencia entre el valor real y el valor estimado por el modelo) y las predicciones realizadas por el modelo ganador, expresados en formato tabla y en formato gráfico.

	Model	MAE	MSE	RMSE	R2	RMSLE	MAPE	TT (Sec)
xgboost	Extreme Gradient Boosting	584.1106	1521549.3750	1167.4366	0.7252	0.7858	1.0856	0.1375
huber	Huber Regressor	652.6766	1963635.0469	1290.9278	0.6265	0.9425	0.9485	0.1050
et	Extra Trees Regressor	617.4658	1888853.3956	1288.6569	0.6239	0.7853	1.0920	0.2025
rf	Random Forest Regressor	662.3810	2011282.4164	1340.8041	0.6024	0.7897	1.1071	0.2325
gbr	Gradient Boosting Regressor	628.2116	1972953.5361	1311.9239	0.6007	0.7910	1.1001	0.1500
dt	Decision Tree Regressor	628.6930	1973909.3979	1312.4230	0.6004	0.7912	1.0976	0.0950
knn	K Neighbors Regressor	716.4585	2204467.8359	1407.6924	0.5872	0.8506	1.4295	0.1025
br	Bayesian Ridge	704.2324	2239861.1189	1370.1220	0.5750	0.9361	1.7818	0.0950
lar	Least Angle Regression	702.4733	2239721.1584	1369.1044	0.5739	0.9244	1.7451	0.1775
lr	Linear Regression	702.4733	2239721.1584	1369.1044	0.5739	0.9244	1.7451	1.5275
en	Elastic Net	702.4853	2239680.5240	1369.1003	0.5739	0.9245	1.7453	0.1850
lasso	Lasso Regression	702.4748	2239719.9099	1369.1047	0.5739	0.9244	1.7451	0.1625
ridge	Ridge Regression	702.4735	2239720.2226	1369.1043	0.5739	0.9244	1.7451	0.1550
omp	Orthogonal Matching Pursuit	702.4733	2239721.1584	1369.1044	0.5739	0.9244	1.7451	0.0975
llar	Lasso Least Angle Regression	702.4748	2239719.9099	1369.1047	0.5739	0.9244	1.7451	0.1875
ada	AdaBoost Regressor	698.6319	2195337.1000	1406.1930	0.5372	0.9040	1.7210	0.1150
lightgbm	Light Gradient Boosting Machine	905.9765	3015992.1955	1630.1690	0.5268	0.8797	1.4094	0.2175
par	Passive Aggressive Regressor	981.8243	3933975.6343	1920.0459	0.2510	0.8593	0.6634	0.1025
dummy	Dummy Regressor	1754.2861	6118316.9375	2382.9234	-0.0428	1.9019	14.4727	0.1450

Figura 37. Resultados de los modelos examinados para el antibiótico CIP. Fuente: Algoritmo de patrones.

	MAE	MSE	RMSE	R2	RMSLE	MAPE
Fold						
0	461.6081	702731.1875	838.2906	0.7168	0.7720	1.1201
1	602.6906	3153127.2500	1775.7047	0.7262	0.8741	1.2487
2	803.8836	1612990.5000	1270.0356	0.5551	0.7889	1.1515
3	468.2600	617348.5625	785.7153	0.9026	0.7082	0.8219
Mean	584.1106	1521549.3750	1167.4366	0.7252	0.7858	1.0856
Std	138.8107	1019613.9190	398.2979	0.1230	0.0592	0.1594

Figura 38. Resultados del entrenamiento del modelo ganador Extreme Gradient Boosting para el antibiótico CIP. Fuente: Algoritmo de patrones.

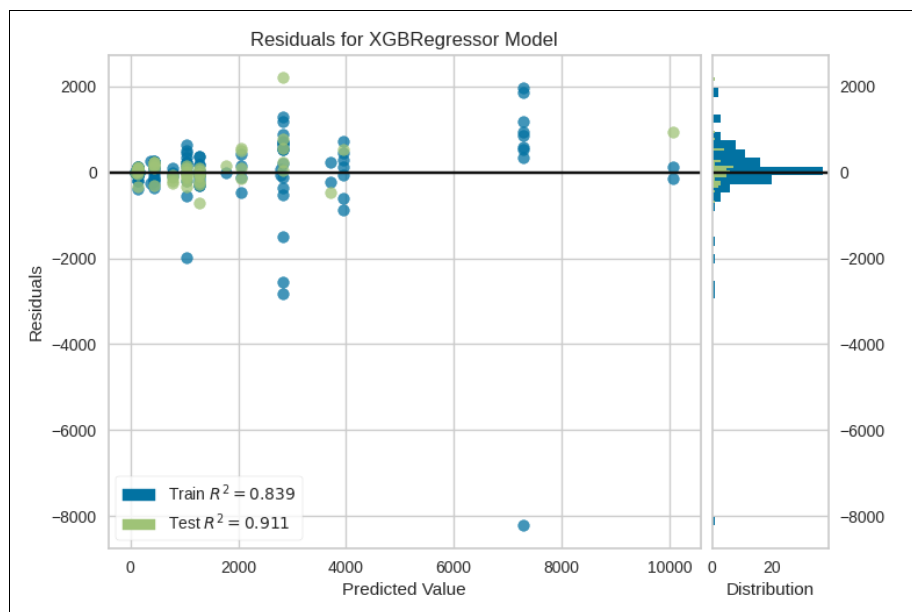


Figura 39. Resultados de los residuos del modelo ganador Extreme Gradient Boosting para el antibiótico CIP. Fuente: Algoritmo de patrones.

	Solvente	Antibiótico	Concentración del antibiótico ($\mu\text{g/l}$)	prediction_label	
0	Metanol	Ciprofloxacina	25	427.622009	
1	Metanol	Ciprofloxacina	50	1044.228638	
2	Metanol	Ciprofloxacina	75	1285.951050	
3	Metanol	Ciprofloxacina	100	2838.753174	

Figura 40. Predicciones del modelo ganador Extreme Gradient Boosting para el antibiótico CIP (formato tabla). Fuente: Algoritmo de patrones.

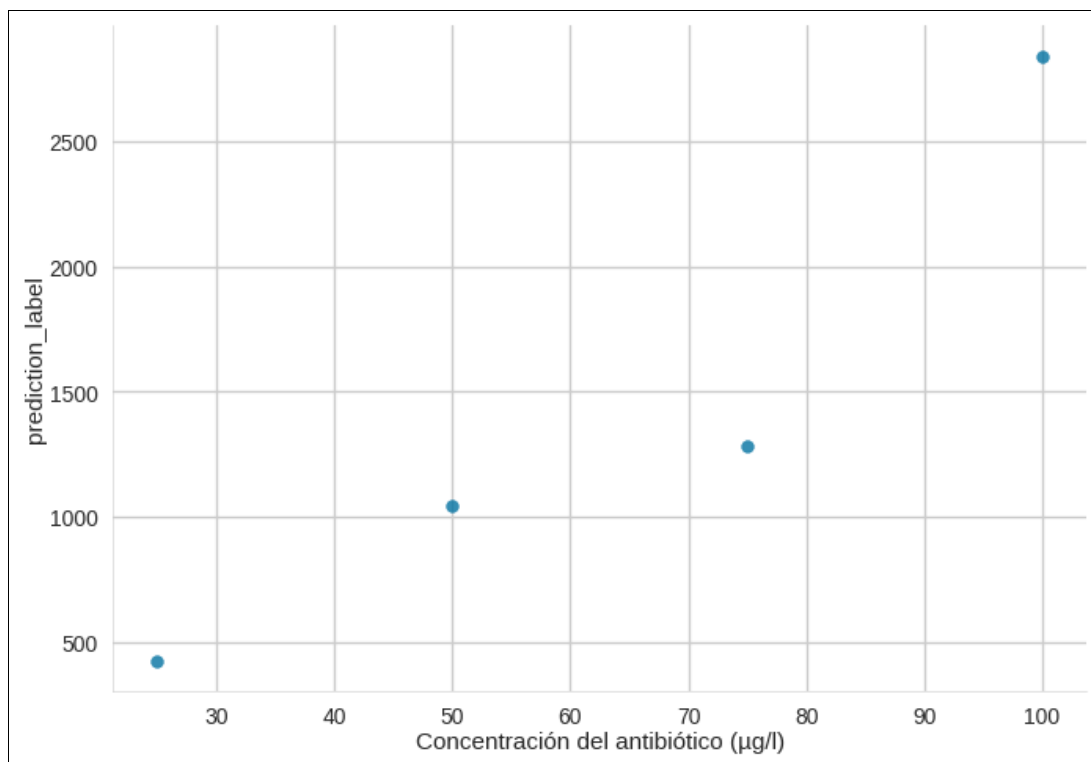


Figura 41. Predicciones del modelo ganador *Extreme Gradient Boosting* para el antibiótico CIP (formato gráfico).
Fuente: Algoritmo de patrones.

9.1.8.5. Predicciones para las Fluoroquinolonas. Tendencias globales.

En este punto se muestran los resultados extraídos del algoritmo de patrones para las tendencias globales de las fluoroquinolonas. En concreto, en las **Figuras 42-46** se pueden observar los resultados de todos los modelos analizados, los resultados del entrenamiento del modelo ganador, los resultados de los residuos del modelo ganador (diferencia entre el valor real y el valor estimado por el modelo) y las predicciones realizadas por el modelo ganador, expresados en formato tabla y en formato gráfico.

	Model	MAE	MSE	RMSE	R2	RMSLE	MAPE	TT (Sec)
dt	Decision Tree Regressor	727.4709	2120822.7086	1395.0928	0.9758	0.7073	1.2879	0.1075
et	Extra Trees Regressor	731.2533	2144857.9478	1401.8156	0.9757	0.7065	1.2906	0.3850
xgboost	Extreme Gradient Boosting	739.6635	2185227.2578	1412.7581	0.9756	0.7149	1.2856	0.1525
gbr	Gradient Boosting Regressor	766.6247	2146220.0741	1407.1628	0.9755	0.6977	1.2667	0.2875
rf	Random Forest Regressor	878.9786	3768741.6555	1842.4294	0.9615	0.7065	1.2741	0.4775
ada	AdaBoost Regressor	1433.9843	3889648.6903	1947.2877	0.9535	1.5020	8.6997	0.2750
lightgbm	Light Gradient Boosting Machine	1922.5145	25314689.1734	4551.4965	0.8031	1.0944	1.8222	0.8125
ridge	Ridge Regression	4135.2523	48694488.9178	6762.3423	0.5402	2.0193	24.8155	0.1125
lar	Least Angle Regression	4160.8494	48724278.9531	6766.6747	0.5394	2.0351	25.1267	0.1050
llar	Lasso Least Angle Regression	4159.8478	48723869.3772	6766.5546	0.5394	2.0342	25.1136	0.1050
lasso	Lasso Regression	4160.0324	48723999.9719	6766.5608	0.5394	2.0345	25.1170	0.1025
lr	Linear Regression	4160.8494	48724278.9531	6766.6747	0.5394	2.0351	25.1267	2.2700
en	Elastic Net	3459.6178	52651933.2912	7001.3701	0.5105	1.6828	13.2110	0.1025
br	Bayesian Ridge	3749.2985	60120111.4084	7515.7830	0.4312	1.6906	9.9094	0.1000
omp	Orthogonal Matching Pursuit	3772.6510	60302291.2344	7529.3452	0.4287	1.6031	10.0449	0.1150
knn	K Neighbors Regressor	2643.5541	56920088.0000	7169.0355	0.3954	0.8463	1.6061	0.1200
huber	Huber Regressor	2667.4249	72897188.3243	8134.1559	0.3523	1.2265	4.7101	0.1150
par	Passive Aggressive Regressor	4250.3103	87076431.9797	8820.1174	0.2356	1.3483	2.5461	0.0925
dummy	Dummy Regressor	5003.9436	108980212.0000	10090.7827	-0.0198	2.2495	27.9340	0.1125

Figura 42. Resultados de los modelos examinados para las Fluoroquinolonas. Fuente: Algoritmo de patrones.

	MAE	MSE	RMSE	R2	RMSLE	MAPE
Fold						
0	890.7233	3061965.3350	1749.8472	0.9851	0.5620	0.5011
1	805.1161	2833038.9746	1683.1634	0.9607	0.6289	0.7140
2	425.7290	486798.9588	697.7098	0.9947	0.6359	0.7845
3	788.3152	2101487.5662	1449.6508	0.9629	1.0025	3.1521
Mean	727.4709	2120822.7086	1395.0928	0.9758	0.7073	1.2879
Std	178.4869	1007894.9493	417.7784	0.0145	0.1728	1.0813

Figura 43. Resultados del entrenamiento del modelo ganador Decision Tree Regressor para las Fluoroquinolonas. Fuente: Algoritmo de patrones.

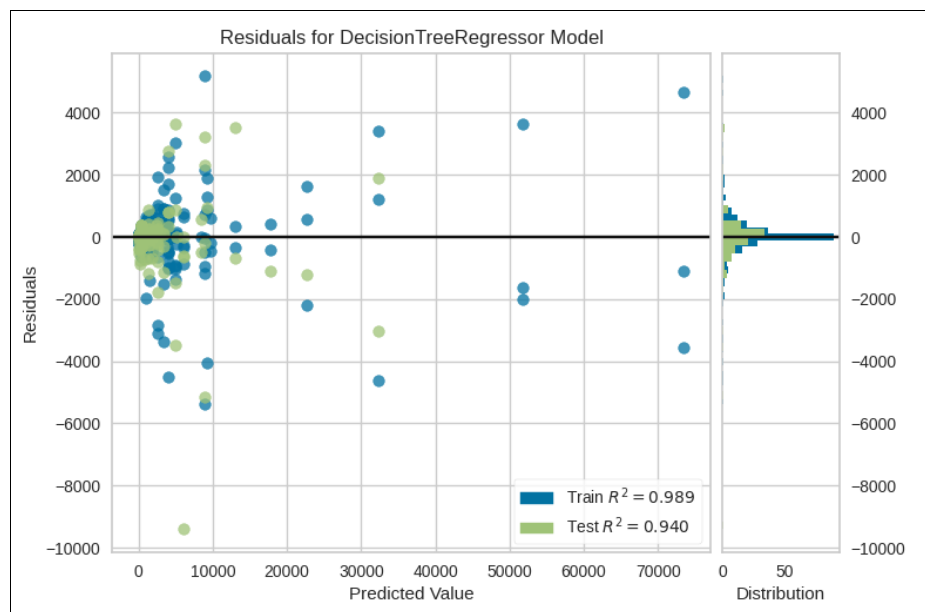
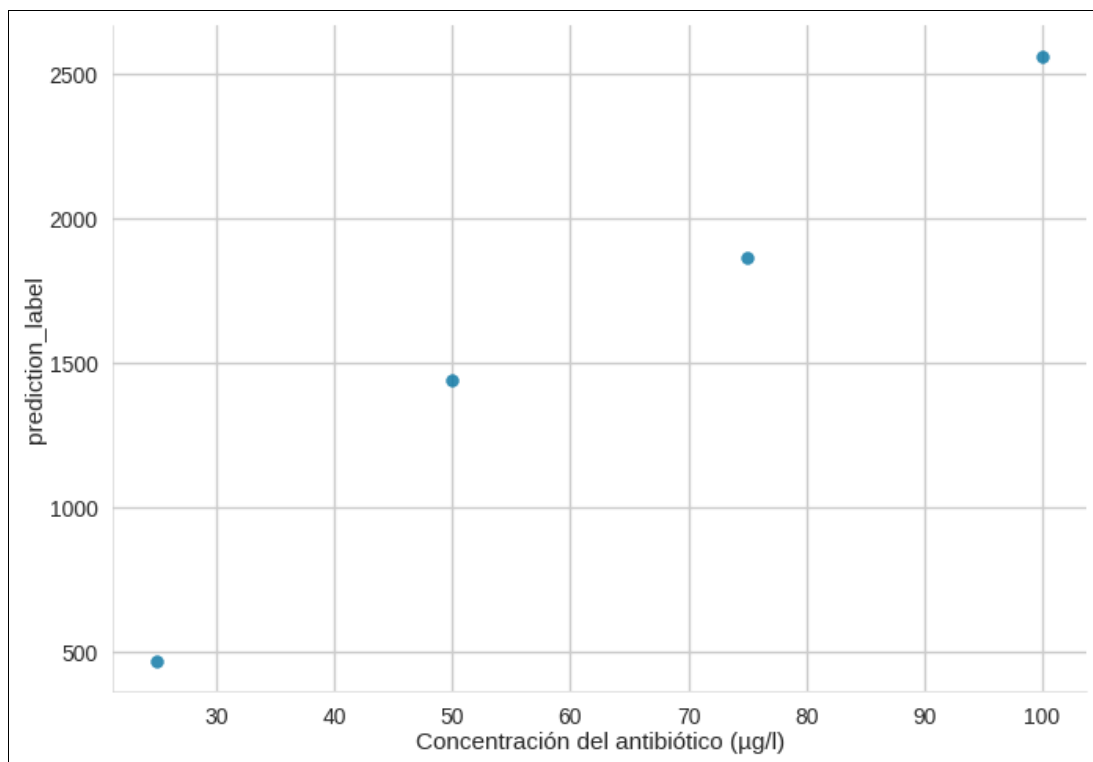


Figura 44. Resultados de los residuos del modelo ganador Decision Tree Regressor para las Fluoroquinolonas. Fuente: Algoritmo de patrones.

	Solvente	Antibiótico	Concentración del antibiótico (µg/l)	prediction_label	
0	Metanol	Fluoroquinolonas	25	468.786255	
1	Metanol	Fluoroquinolonas	50	1438.863342	
2	Metanol	Fluoroquinolonas	75	1865.105026	
3	Metanol	Fluoroquinolonas	100	2561.652819	

Figura 45. Predicciones del modelo ganador Decision Tree Regressor para las Fluoroquinolonas (formato tabla). Fuente: Algoritmo de patrones.



*Figura 46. Predicciones del modelo ganador Decision Tree Regressor para las Fluoroquinolonas (formato gráfico).
Fuente: Algoritmo de patrones.*

9.1.9. Discusión de resultados.

Por un lado, en lo relativo a la metodología utilizada para las predicciones de patrones, es importante subrayar que fue elegida frente a otras alternativas por su solidez y por la variedad de modelos que incluye en el análisis.

Es importante destacar, que la metodología empleada, la cual combina los algoritmos predictivos con los procedimientos de validación cruzada, no solo resulta válida para este estudio concreto de esta Tesis Doctoral, sino que es fácilmente adaptable a otros contextos experimentales en diferentes ámbitos científicos por su gran capacidad de amoldamiento. Por ello, puede considerarse una aportación al ámbito de la ciencia de datos aplicada a la rama de la química en general y a las investigaciones referidas a técnicas de análisis de antibióticos en particular.

Por otro lado, en lo relativo a los resultados obtenidos, un primer aspecto a reseñar es que los modelos predictivos ganadores para CIP, LEV y NOR, así como para las tendencias globales de las tres fluoroquinolonas no coinciden en ningún caso. Esto evidencia la necesidad de utilizar para las predicciones un conjunto amplio de modelos de diferentes características y familias, aunque se estén analizando antibióticos de la misma especie.

En cuanto al análisis de los coeficientes de determinación R^2 , se observa que para LEV y para las tendencias globales de fluoroquinolonas se alcanzan altos niveles de linealidad, con valores mayores al 97% en los dos casos. Mientras que, si se pone el foco en CIP y NOR, se aprecian niveles moderados de linealidad, superando el umbral del 71% en ambos.

9.2. Factores de ajuste para las muestras.

9.2.1. Fuente de datos.

Se ha empleado como fuente de datos el histórico de los resultados de los análisis de patrones y muestras de los 12 ensayos experimentales examinados con los equipos de UHPLC-MS/MS (véase *Anexos I y II*).

En su conjunto alcanzan un total de **631 datos** de áreas de patrones y muestras de agua destilada contaminadas con LEV, NOR y CIP a concentraciones comprendidas entre 0 y 420 $\mu\text{g/l}$ (tras la SPE) y a diferentes calidades salinas, con concentraciones comprendidas entre 0 y 36 g/l de NaCl.

La recopilación de todos los datos se muestra en el *Anexo X*.

9.2.2. Objetivo.

Predecir la diferencia entre el promedio de las áreas de los patrones y las áreas de las muestras concentradas mediante SPE y examinadas mediante UHPLC-MS/MS. A partir de la predicción de estas diferencias, calcular los factores de ajuste limitados para las siguientes condiciones de ensayo:

- Concentraciones de salinidad de 0,2 y 32 g/l de NaCl simulando los flujos de permeado y alimentación de una planta de OI.
- Concentraciones simultáneas de LEV, NOR y CIP en un rango comprendido entre 0 y 100 µg/l.

9.2.3. Machine Learning.

Se decide usar modelos de ML supervisados por los mismos criterios especificados en el Apartado 9.1.2 de las predicciones de patrones.

9.2.4. Herramienta informática.

Para la predicción de los factores de ajuste de CIP, NOR y LEV se opta por la construcción de modelos de ML utilizando la herramienta **Python** (versión 3.13.3 – marzo 2025) ejecutada en el entorno de **Google Colab**.

En concreto, se plantea un modelo de análisis predictivo empleando el aprendizaje automático supervisado basado en los datos de patrones y muestras químicas ensayadas. En el **Anexo XI** se muestra el código completo del algoritmo de predicción de los factores de ajuste, incluyendo los comentarios que detallan cada línea de código.

9.2.5. Modelos examinados.

Se decide emplear los 19 modelos de ML supervisados que fueron empleados en las predicciones de patrones por los mismos criterios especificados en el Apartado 9.1.5.

9.2.6. Métricas seleccionadas para la evaluación del modelo.

Para evaluar las predicciones se decide analizar las métricas R^2 , MAE y MSE porque la combinación de dos métricas de errores utilizadas frecuentemente en la optimización de modelos y una de determinación que proporciona la capacidad explicativa del modelo, ofrece en su conjunto un enfoque riguroso del rendimiento y precisión de cada modelo examinado. La descripción y características principales de estas tres métricas se pueden consultar en el Apartado 9.1.6.

9.2.7. Metodología.

A partir de las posibilidades que ofrecen los modelos de ML supervisados, se ha diseñado una metodología sólida para la predicción de factores de ajuste a partir de las áreas obtenidas mediante la combinación de SPE y UHPLC-MS/MS. Estas predicciones se focalizan en las muestras de agua a distintas concentraciones de NaCl y contaminadas con diferentes concentraciones de LEV, NOR y CIP simultáneamente.

En la metodología se detallan todos los procedimientos desarrollados, entre los que destacan: limpieza de datos, transformación de variables, imputación de valores faltantes, entrenamiento y evaluación.

A continuación, se detalla ordenadamente la metodología empleada para el desarrollo del algoritmo y, en la **Figura 47**, se muestra el diagrama de proceso de esta.

I. Importación de bibliotecas.

Para asegurar la operatividad del algoritmo es necesario instalar una serie de bibliotecas específicas. Entre ellas destacan:

- ✓ Manipulación de datos: *pandas* y *numpy*.
- ✓ Visualización de datos: *matplotlib* y *seaborn*.
- ✓ Procesamiento de datos: *sklearn.preprocessing* y *sklearn.impute*.
- ✓ Modelado: *sklearn.ensemble*, *xgboost*, *lightgbm*, *sklearn.linear_model*, *sklearn.tree* y *sklearn.neighbors*.
- ✓ Evaluación: *sklearn.metrics*.
- ✓ Guardado de modelos: *joblib*.

II. Preprocesamiento de datos.

1. Carga y limpieza de datos.

- ✓ Se carga el archivo ***Datos Muestras.xlsx***.
- ✓ Se eliminan espacios en los nombres de columnas.
- ✓ Se convierten a valores numéricos las áreas de patrón y muestra.
- ✓ Se calcula la media de las áreas de patrón.
- ✓ Se determina la diferencia entre el área de muestra y el promedio de áreas de patrón.

2. Tratamiento de los valores faltantes.

- ✓ Se emplea ***KNNImputer (n_neighbors=5)*** para imputar valores en las variables predictoras.
- ✓ Se eliminan registros con valores faltantes en la variable objetivo.

3. Codificación de las variables categóricas.

- ✓ Se aplica *pd.get_dummies()* para la conversión de las variables a un formato que se puede proporcionar a los modelos.

4. División del conjunto de datos.

- ✓ Se separa el *datasets* en conjunto de entrenamiento (80%) y prueba (20%) utilizando *train_test_split()*.

III. Modelado y evaluación.

1. Modelos implementados.

- ✓ Modelos basados en árboles de decisión y ensambles:

- Random Forest Regressor.
- Extra Trees Regressor.
- Decision Tree Regressor.
- Gradient Boosting Regressor.
- AdaBoost Regressor.
- Extreme Gradient Boosting (XGBoost).
- Light Gradient Boosting Machine.

- ✓ Modelos lineales y regulares:

- Bayesian Ridge Regression.
- Linear Regression.
- Ridge Regression.
- Lasso Regression.
- Elastic Net.
- Orthogonal Matching Pursuit.
- Lasso Least Angle Regression.
- Huber Regressor.
- Passive Aggressive Regressor.
- Least Angle Regression.
- Dummy Regresor.

- ✓ Modelos basados en vecinos cercanos:

- K-Nearest Neighbors Regressor.

2. Entrenamiento de los modelos.

Cada modelo es ajustado con los datos de entrenamiento usando **fit(X_train, y_train)**.

3. Evaluación de modelos.

Los modelos son evaluados con las siguientes métricas:

- ✓ Error Absoluto Medio (MAE)**: *mean_absolute_error(y_test, y_pred)*.

- ✓ Error Cuadrático Medio (MSE)**: *mean_squared_error(y_test, y_pred)*.
- ✓ Coeficiente de Determinación (R²)**: *r2_score(y_test, y_pred)*.
- ✓ Se generan las predicciones para el *datasets* completo y se almacenan en nuevas columnas.
- ✓ Las predicciones de los modelos relativas a la diferencia entre el área de muestra y el promedio de áreas de patrón se introducen en una variable denominada “**Pronostico Diferencia**”.

IV. Factores de ajuste.

1. Cálculo del factor de ajuste.

- Se calcula el factor de ajuste como:

$$\text{Factor de ajuste} = \frac{\text{Área de muestra} - \text{Pronóstico Diferencia}}{\text{Área de muestra}} \quad (E6)$$

- Se generan agrupaciones por tipo de antibiótico y concentración de NaCl.

2. Comparación entre modelos.

Se crea una tabla de métricas consolidada con los valores de MAE, MSE y R² por grupo.

V. Exportación de resultados.

Los resultados se guardan en un archivo Excel denominado: *Factores_de_Ajuste_Modelos.xlsx*, que contiene las siguientes hojas:

1. *Factores_Ajuste_1*: Factores de ajuste por concentración de NaCl (0,2 y 32 g/l).
2. *Factores_Ajuste_2*: Factores de ajuste por concentración teórica de antibiótico tras SPE (4, 20, 40 y 75 µg/l).
3. *Predicciones_Errores*: Predicciones y errores por modelo.
4. *Métricas*: Comparación global de métricas.
5. *Métricas_por_grupo*: Evaluación de modelos por grupo de antibiótico, concentración de NaCl y concentración teórica del antibiótico tras SPE.

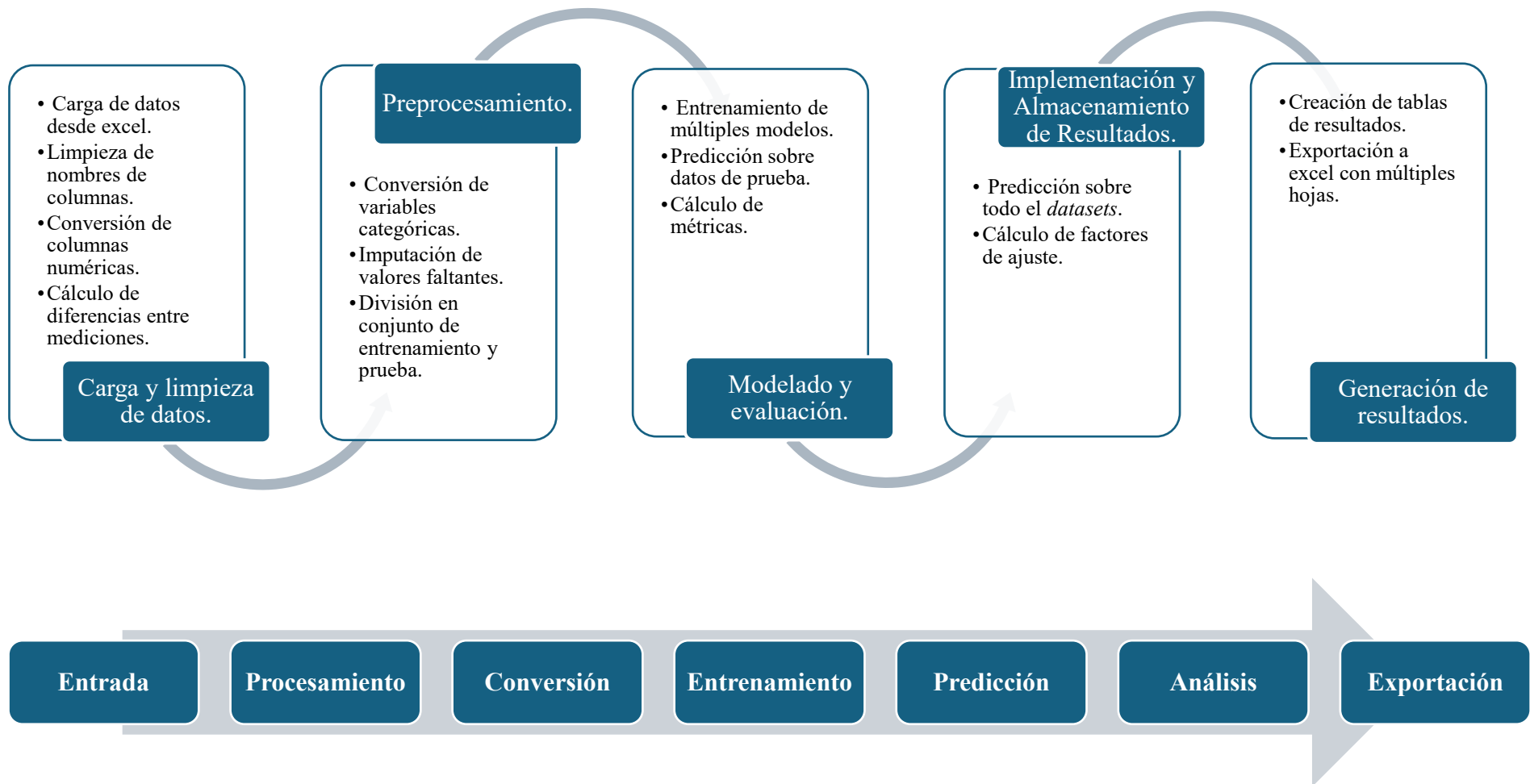


Figura 47. Diagrama de la metodología empleada en el algoritmo de muestras. Fuente Elaboración propia.

9.2.8. Resultados.

9.2.8.1. Evaluación de los factores de ajuste (λ) en los modelos.

En este apartado se exponen los resultados obtenidos de los modelos de ML supervisados referidos a los factores de ajuste (λ) estimados a partir de las áreas de las muestras. Estos se calculan de forma individual para cada fluoroquinolona y se analizan en función de las dos variables experimentales de mayor interés: la concentración de antibióticos y la concentración de NaCl de la muestra. El objetivo de focalizarnos en estas dos variables es medir la influencia de cada una en la calibración de los modelos examinados.

9.2.8.2. Influencia de la concentración de los antibióticos.

Para esta variable, los factores de ajuste (λ) se calculan en función de la concentración teórica de los antibióticos tras la SPE, considerando valores experimentales de 4, 20, 40 y 75 $\mu\text{g/l}$ de CIP, NOR y LEV. El objetivo es evaluar cuantitativamente la influencia directa de la concentración de cada antibiótico sobre los valores de los factores de ajuste obtenidos de los modelos de ML examinados. Los resultados correspondientes se presentan en la **Tabla 16**.

Por otro lado, para evaluar la precisión de los modelos de ML en la predicción de los factores de ajuste referidos a la concentración de cada fluoroquinolona, se incluyen en las **Tablas 17, 18 y 19** las tres métricas elegidas (R^2 , MAE y MSE), las cuales se obtienen directamente del algoritmo.

9.2.8.2. Influencia de la concentración de NaCl.

Para esta variable, los factores de ajuste (λ) se calculan en función de la concentración de sal en la muestra, considerando valores experimentales de 0.2 y 32 g/l de NaCl. Estos valores se corresponden con la simulación de los flujos de permeado y alimentación de una planta de OI.

El objetivo es evaluar cuantitativamente la influencia directa de la salinidad sobre los valores de los factores de ajuste obtenidos de los modelos de ML examinados. Los resultados correspondientes se presentan en la **Tabla 20**.

Por otro lado, para evaluar la precisión de los modelos de ML en la predicción de los factores de ajuste referidos a la concentración de NaCl, se incluyen en las **Tablas 21-23**, las tres métricas de validación elegidas (R^2 , MAE y MSE), las cuales se obtienen directamente del algoritmo.

A modo de nota aclaratoria, señalar que los modelos *lar*, *lightgbm* y *dummy* fueron descartados del análisis final debido a la importante disparidad ofrecida en los resultados obtenidos. Por ello, estos no figuran en los resultados expuestos en las **Tablas 16-23**.

Tabla 22. Factores de ajuste de muestras calculados por los modelos según la concentración de antibiótico teórica tras SPE del ensayo. Fuente: Algoritmo de muestras.

Antibiótico	Concentración teórica del antibiótico tras SPE (µg/l)	Factores de ajuste (λ)															
		rf	et	Gbr	xgboost	dt	ada	knn	br	lr	en	lasso	ridge	omp	llar	huber	par
Ciprofloxacino	4	0,313	0,253	0,346	0,219	0,250	1,702	0,394	0,188	0,188	0,216	0,269	0,188	0,188	0,188	0,188	0,183
	20	1,527	1,541	1,688	1,747	1,537	13,602	0,588	1,861	1,861	2,629	3,004	1,861	1,861	1,861	1,857	1,759
	40	2,135	2,151	2,080	2,112	2,113	2,535	2,129	2,149	2,149	2,243	2,361	2,149	2,149	2,149	2,149	2,126
	75	32,916	33,011	32,601	32,993	33,017	17,779	32,836	33,022	33,022	29,358	29,947	33,022	33,022	33,022	33,014	32,909
Levofloxacino	4	0,534	0,551	0,548	0,542	0,539	1,676	0,571	0,541	0,541	0,530	0,468	0,541	0,541	0,541	0,541	0,535
	20	0,966	1,081	1,054	1,080	1,010	2,474	0,887	1,118	1,118	0,896	0,647	1,118	1,118	1,118	1,117	1,089
	40	4,614	4,616	4,588	4,615	4,616	2,358	4,610	4,616	4,616	4,508	4,351	4,616	4,616	4,616	4,615	4,575
	75	23,072	23,082	22,787	23,100	23,155	6,692	23,035	23,106	23,106	27,546	26,622	23,106	23,106	23,106	23,107	23,433
Norfloxacino	4	0,489	0,473	0,593	0,460	0,410	3,156	0,520	0,476	0,476	0,629	0,674	0,476	0,476	0,476	0,476	0,460
	20	0,621	0,581	0,730	0,560	0,581	4,438	0,634	0,581	0,581	0,774	0,586	0,581	0,581	0,581	0,580	0,549
	40	2,384	2,389	2,359	2,385	2,367	2,879	2,386	2,366	2,366	2,460	2,512	2,366	2,366	2,366	2,366	2,340
	75	39,946	39,967	39,351	39,965	39,922	14,735	40,025	39,965	39,965	40,259	39,546	39,965	39,965	39,965	39,963	39,812

Tabla 23. Coeficiente de determinación (R^2) de los factores de ajuste de muestras calculados por los modelos según la concentración de antibiótico teórica tras SPE del ensayo. Fuente: Algoritmo de muestras.

Antibiótico	Concentración teórica del antibiótico tras SPE ($\mu\text{g/l}$)	Coeficiente de determinación (R^2)															
		rf	et	gbr	xgboost	dt	ada	knn	br	lr	en	lasso	ridge	omp	llar	huber	par
Ciprofloxacino	4	0,907	0,915	0,974	0,994	0,924	-1,954	0,831	1,000	1,000	1,000	0,998	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	20	0,163	-0,462	0,214	0,803	-0,496	-954,381	-9,238	1,000	1,000	-3,010	-7,886	1,000	1,000	1,000	1,000	0,930
	40	0,894	0,981	0,558	0,926	0,805	-4,001	0,515	1,000	1,000	0,808	0,005	1,000	1,000	1,000	1,000	0,989
	75	0,990	0,992	0,964	0,994	0,992	-7,111	0,982	1,000	1,000	0,620	0,629	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Levofloxacino	4	0,997	1,000	0,998	1,000	1,000	-1,618	0,978	1,000	1,000	1,000	0,998	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	20	-1,495	0,625	0,226	0,620	-2,265	-173,321	-4,496	1,000	1,000	-3,575	-20,184	1,000	1,000	1,000	1,000	0,922
	40	0,863	1,000	0,565	0,993	1,000	-260,363	0,429	1,000	1,000	0,400	-2,752	1,000	1,000	1,000	1,000	0,912
	75	0,819	0,898	0,098	0,829	0,905	-598,410	0,820	1,000	1,000	-44,545	-42,352	1,000	1,000	1,000	1,000	0,752
Norfloxacino	4	0,979	0,989	0,944	0,971	0,882	-3,720	0,920	1,000	1,000	0,989	0,981	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	20	0,771	1,000	-0,516	0,961	1,000	-624,906	0,404	1,000	1,000	-0,549	0,999	1,000	1,000	1,000	1,000	0,957
	40	0,852	0,871	0,436	0,942	1,000	-7,335	-0,076	1,000	1,000	0,785	0,408	1,000	1,000	1,000	1,000	0,984
	75	-0,195	-0,228	-0,221	-0,086	-0,086	-0,810	-0,079	-0,198	-0,198	-0,298	-0,174	-0,198	-0,198	-0,198	-0,198	-0,189

Tabla 24. Error Absoluto Medio (MAE) de los factores de ajuste de muestras calculados por los modelos según la concentración de antibiótico teórica tras SPE del ensayo. Fuente: Algoritmo de muestras.

Antibiótico	Concentración teórica del antibiótico tras SPE (µg/l)	Error Absoluto Medio (MAE)															
		rf	et	gbr	xgboost	dt	ada	knn	br	lr	en	lasso	ridge	omp	llar	huber	par
Ciprofloxacino	4	297,07	198,42	189,00	80,86	192,59	2791,84	534,55	0,00	0,00	39,76	78,40	0,00	0,00	0,00	0,14	5,71
	20	15,33	12,77	16,14	7,97	12,92	565,20	55,61	0,00	0,00	36,63	54,54	0,00	0,00	0,00	0,16	4,84
	40	21,71	6,41	50,76	15,10	16,01	167,01	48,84	0,00	0,00	36,62	81,26	0,00	0,00	0,00	0,13	8,80
	75	9,91	5,07	29,35	7,25	6,50	582,21	16,02	0,00	0,00	109,79	106,34	0,00	0,00	0,00	0,27	3,07
Levofloxacino	4	43,86	7,34	48,56	7,23	1,38	1629,56	134,20	0,00	0,00	16,56	52,06	0,00	0,00	0,00	0,14	5,21
	20	61,28	14,97	34,78	19,32	44,18	557,51	89,79	0,00	0,00	90,58	192,33	0,00	0,00	0,00	0,18	11,83
	40	19,32	0,00	37,03	4,61	0,00	991,19	36,09	0,00	0,00	47,57	117,73	0,00	0,00	0,00	0,11	18,22
	75	15,35	7,88	55,87	11,31	7,12	1701,25	19,90	0,00	0,00	469,00	344,28	0,00	0,00	0,00	0,07	34,62
Norfloxacino	4	51,16	29,62	82,14	52,40	82,93	1026,26	95,80	0,00	0,00	52,64	68,08	0,00	0,00	0,00	0,16	3,68
	20	9,72	0,00	28,54	5,07	0,00	678,31	12,44	0,00	0,00	33,76	0,98	0,00	0,00	0,00	0,15	5,59
	40	18,47	9,52	40,92	10,32	0,23	175,84	53,40	0,00	0,00	30,14	45,67	0,00	0,00	0,00	0,15	8,22
	75	401,84	402,14	430,86	379,18	378,78	954,12	387,07	397,03	397,03	424,22	413,71	397,03	397,03	397,03	397,07	400,35

Tabla 25. Error Cuadrático Medio (MSE) de los factores de ajuste de muestras calculados por los modelos según la concentración de antibiótico teórica tras SPE del ensayo. Fuente: Algoritmo de muestras.

Antibiótico	Concentración teórica del antibiótico tras SPE (µg/l)	Error Cuadrático Medio (MSE)															
		rf	et	gbr	xgboost	dt	ada	knn	br	lr	en	lasso	ridge	omp	llar	huber	par
Ciprofloxacino	4	372925	337851	104259	24759	301263	11783379	674919	0	0	1945	6991	0	0	0	0	48
	20	280	489	263	66	501	319782	3427	0	0	1342	2974	0	0	0	0	23
	40	738	134	3083	517	1357	34865	3381	0	0	1341	6934	0	0	0	0	78
	75	480	383	1721	304	376	386628	875	0	0	18092	17677	0	0	0	0	16
Levofloxacino	4	4557	593	3823	61	21	4297109	36682	0	0	378	3555	0	0	0	0	28
	20	4474	672	1389	681	5855	312614	9855	0	0	8204	37989	0	0	0	0	140
	40	518	0	1642	27	0	986238	2156	0	0	2263	14158	0	0	0	0	332
	75	875	496	4362	825	461	2899087	868	0	0	220283	209674	0	0	0	0	1199
Norfloxacino	4	5853	2996	15845	8214	33403	1336301	22708	0	0	3103	5461	0	0	0	0	17
	20	168	0	1116	29	0	460840	439	0	0	1141	1	0	0	0	0	31
	40	625	544	2378	245	0	35136	4538	0	0	908	2495	0	0	0	0	68
	75	630436	647640	643915	572702	572768	954501	569166	632028	632028	684278	618905	632026	632032	632031	631927	626877

Tabla 26. Factores de ajuste de muestras calculados por los modelos según la concentración de NaCl del ensayo. Fuente: Algoritmo de muestras.

Antibiótico	Concentración de NaCl (g/l)	Factores de ajuste (λ)															
		rf	et	Gbr	xgboost	dt	ada	knn	br	lr	en	lasso	ridge	omp	llar	huber	par
Ciprofloxacino	0.2	12,999	12,855	12,938	12,855	12,828	9,662	12,807	12,840	12,840	11,227	11,652	12,840	12,840	12,840	12,802	12,726
	32	32,445	33,329	32,700	32,801	33,409	16,503	33,048	33,466	33,466	30,727	31,154	33,466	33,466	33,466	33,396	33,289
Levofloxacino	0.2	10,542	10,589	10,427	10,576	10,568	4,252	10,542	10,589	10,589	12,428	11,490	10,589	10,589	10,589	10,577	10,698
	32	16,870	16,870	16,777	16,934	16,924	9,996	16,854	16,904	16,904	18,734	18,833	16,904	16,904	16,904	16,894	17,003
Norfloxacino	0.2	17,843	17,777	17,557	17,754	17,758	9,201	17,821	17,765	17,765	17,935	17,725	17,765	17,765	17,765	17,774	17,574
	32	22,047	22,132	21,997	22,167	22,140	11,759	22,101	22,202	22,202	22,492	22,180	22,202	22,202	22,202	22,214	22,084

Tabla 27. Coeficiente de determinación (R^2) de los factores de ajuste de muestras calculados por los modelos según la concentración de NaCl del ensayo. Fuente: Algoritmo de muestras.

Antibiótico	Concentración de NaCl (g/l)	Coeficiente de determinación (R^2)															
		rf	et	Gbr	xgboost	dt	ada	knn	br	lr	en	lasso	ridge	omp	llar	huber	par
Ciprofloxacino	0.2	0,964	0,967	0,989	0,998	0,970	-0,095	0,939	1,000	1,000	0,997	0,997	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	32	0,682	0,643	0,656	0,742	0,660	-0,920	0,535	0,648	0,648	0,632	0,626	0,648	0,648	0,648	0,648	0,644
Levofloxacino	0.2	0,999	1,000	0,999	1,000	0,999	-0,049	0,991	1,000	1,000	0,943	0,961	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	32	0,999	1,000	1,000	0,997	0,999	0,979	0,998	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Norfloxacino	0.2	0,789	0,789	0,794	0,790	0,790	-0,002	0,787	0,790	0,790	0,769	0,781	0,790	0,790	0,790	0,790	0,792
	32	0,992	0,993	0,993	0,994	0,994	0,686	0,987	0,993	0,993	0,993	0,993	0,993	0,993	0,993	0,993	0,993

Tabla 28. Error Absoluto Medio (MAE) de los factores de ajuste de muestras calculados por los modelos según la concentración de NaCl del ensayo. Fuente: Algoritmo de muestras.

Antibiótico	Concentración de NaCl (g/l)	Error Absoluto Medio (MAE)															
		rf	et	Gbr	xgboost	dt	ada	knn	br	lr	en	lasso	ridge	omp	llar	huber	par
Ciprofloxacino	0.2	119,92	85,11	92,80	31,15	78,88	1292,85	186,13	0,00	0,00	84,38	88,48	0,00	0,00	0,00	0,22	4,53
	32	225,98	139,87	183,46	164,91	139,96	1193,18	289,90	133,08	133,08	198,90	217,23	133,08	133,08	133,08	133,26	143,72
Levofloxacino	0.2	29,00	6,62	36,85	8,01	7,78	1169,18	62,94	0,00	0,00	211,23	168,64	0,00	0,00	0,00	0,12	18,80
	32	459,63	53,19	185,08	371,29	169,77	3906,26	776,05	0,00	0,00	357,51	256,95	0,00	0,00	0,00	0,15	121,60
Norfloxacino	0.2	109,99	100,42	130,71	102,04	97,77	838,43	116,24	90,63	90,63	121,53	122,23	90,63	90,63	90,63	90,75	95,59
	32	427,30	296,90	329,91	255,55	248,97	3441,79	615,17	243,72	243,72	377,52	360,09	243,72	243,72	243,72	243,87	259,77

Tabla 29. Error Cuadrático Medio (MSE) de los factores de ajuste de muestras calculados por los modelos según la concentración de NaCl del ensayo. Fuente: Algoritmo de muestras.

Antibiótico	Concentración de NaCl (g/l)	Error Cuadrático Medio (MSE)															
		rf	et	gbr	xgboost	dt	ada	knn	br	lr	en	lasso	ridge	omp	llar	huber	par
Ciprofloxacino	0.2	150872	137992	43445	8399	122028	4528527	251254	0	0	12529	12036	0	0	0	0	32
	32	432511	485053	467092	350416	462110	2610484	631845	478181	478181	500897	509023	478180	478182	478182	478170	483404
Levofloxacino	0.2	1971	450	1922	147	937	1612046	13197	0	0	88197	59308	0	0	0	0	539
	32	586973	41605	277442	2478007	510026	20173450	1536726	0	0	139622	135308	0	0	0	0	20503
Norfloxacino	0.2	156857	156833	153037	155984	155768	744547	158026	156047	156047	171640	162905	156046	156048	156047	156030	154854
	32	476246	413476	404730	331959	330585	18029890	744091	376187	376187	429816	382455	376186	376190	376189	376119	373480

9.2.9. Análisis de los resultados.

9.2.9.1. Interpretación de las métricas.

Para calcular los factores de ajuste óptimos de cada condición experimental es indispensable comenzar por fijar una clasificación de los modelos evaluados en función de las métricas obtenidas por cada modelo en el algoritmo.

Para ello se propone un sistema de clasificación basado en cinco niveles, los cuales se basan en intervalos predeterminados para cada métrica de evaluación: R^2 , MAE y MSE.

1. Modelos óptimos: en este nivel se incluyen los modelos con capacidad para explicar toda o la mayoría de la variabilidad del conjunto de datos.
2. Modelos aceptables: en este nivel se incluyen los modelos que tienen capacidad de explicar bien la variabilidad del conjunto de datos, aunque son susceptibles de ser optimizados.
3. Modelos moderados: en este nivel se incluyen los modelos que tienen capacidad de explicar de forma tolerable la variabilidad del conjunto de datos, aunque tienen un amplio margen de progreso.
4. Modelos deficientes: en este nivel se incluyen los modelos que tienen una capacidad de explicar la variabilidad de los datos muy limitada, siendo necesario mejoras significativas en los mismos.
5. Modelos descartables: en este nivel se incluyen los modelos cuyo ejercicio es peor que una predicción de la media de los datos.

En la **Tablas 24, 25 y 26** se muestra la clasificación de los modelos de acuerdo con los valores obtenidos en las métricas R^2 , MAE y MSE en función de la concentración teórica de antibiótico tras la SPE del ensayo. De forma análoga, en las **Tablas 27, 28 y 29** se ha realizado una clasificación de los modelos en función de la concentración de NaCl del ensayo, considerando las mismas métricas.

Para cada métrica y condición experimental, se incorpora un sistema de representación visual mediante mapas de color (policromático y monocromático) con el objeto de posibilitar una rápida identificación de los modelos que presentan las mejores métricas y permitir un examen comparativo entre modelos ágil y efectivo.

Tabla 30. Interpretación del coeficiente de determinación (R^2) de los factores de ajuste de muestras calculados por los modelos según la concentración de antibiótico teórica tras SPE del ensayo. Fuente: Adaptado del algoritmo de muestras.

Antibiótico	Concentración teórica del antibiótico tras SPE ($\mu\text{g/l}$)	Coeficiente de determinación (R^2)															
		rf	et	gbr	xgboost	dt	ada	knn	br	lr	en	lasso	ridge	omp	llar	huber	par
Ciprofloxacino	4	0,907	0,915	0,974	0,994	0,924	-1,954	0,831	1,000	1,000	1,000	0,998	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	20	0,163	-0,462	0,214	0,803	-0,496	-954,381	-9,238	1,000	1,000	-3,010	-7,886	1,000	1,000	1,000	1,000	0,930
	40	0,894	0,981	0,558	0,926	0,805	-4,001	0,515	1,000	1,000	0,808	0,005	1,000	1,000	1,000	1,000	0,989
	75	0,990	0,992	0,964	0,994	0,992	-7,111	0,982	1,000	1,000	0,620	0,629	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Levofloxacino	4	0,997	1,000	0,998	1,000	1,000	-1,618	0,978	1,000	1,000	1,000	0,998	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	20	-1,495	0,625	0,226	0,620	-2,265	-173,321	-4,496	1,000	1,000	-3,575	-20,184	1,000	1,000	1,000	1,000	0,922
	40	0,863	1,000	0,565	0,993	1,000	-260,363	0,429	1,000	1,000	0,400	-2,752	1,000	1,000	1,000	1,000	0,912
	75	0,819	0,898	0,098	0,829	0,905	-598,410	0,820	1,000	1,000	-44,545	-42,352	1,000	1,000	1,000	1,000	0,752
Norfloxacino	4	0,979	0,989	0,944	0,971	0,882	-3,720	0,920	1,000	1,000	0,989	0,981	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	20	0,771	1,000	-0,516	0,961	1,000	-624,906	0,404	1,000	1,000	-0,549	0,999	1,000	1,000	1,000	1,000	0,957
	40	0,852	0,871	0,436	0,942	1,000	-7,335	-0,076	1,000	1,000	0,785	0,408	1,000	1,000	1,000	1,000	0,984
	75	-0,195	-0,228	-0,221	-0,086	-0,086	-0,810	-0,079	-0,198	-0,198	-0,298	-0,174	-0,198	-0,198	-0,198	-0,198	-0,189

Rango	Clasificación	Interpretación	Código de color
$R^2 \geq 0.95$	Óptimo	El modelo explica la mayor parte de la variabilidad de los datos.	■
$0.7 \leq R^2 < 0.95$	Aceptable	El modelo explica bien los datos, aunque podría mejorarse con optimización.	■
$0.5 \leq R^2 < 0.7$	Moderado	El modelo es tolerable, pero hay un amplio margen de mejora.	■
$0.0 \leq R^2 < 0.5$	Deficiente	El modelo explica poco la variabilidad, por lo que debe mejorarse significativamente.	■
$R^2 < 0.0$	Descartado	El modelo es peor que predecir con la media de los datos.	■

Mapa de color de los modelos óptimos																	
Antibiótico	Concentración teórica del antibiótico tras SPE (µg/l)	Coeficiente de determinación (R²)															
		rf	et	gbr	xgboost	dt	ada	knn	br	lr	en	lasso	ridge	omp	llar	huber	par
Ciprofloxacino	4																
	20																
	40																
	75																
Levofloxacino	4																
	20																
	40																
	75																
Norfloxacino	4																
	20																
	40																
	75																

Mínima

Tipo: Valor más bajo

Valor: (Valor más bajo)

Color:

Máxima

Valor más alto

(Valor más alto)

Vista previa:

Tabla 31. Interpretación del Error Absoluto Medio (MAE) de los factores de ajuste de muestras calculados por los modelos según la concentración de antibiótico teórica tras SPE del ensayo.
Fuente: Adaptado del algoritmo de muestras.

Antibiótico	Concentración teórica del antibiótico tras SPE (µg/l)	Error Absoluto Medio (MAE)															
		rf	et	gbr	xgboost	dt	ada	knn	br	lr	en	lasso	ridge	omp	llar	huber	par
Ciprofloxacino	4	297,07	198,42	189,00	80,86	192,59	2791,84	534,56	0,00	0,00	39,76	78,40	0,00	0,00	0,00	0,14	5,71
	20	15,34	12,77	16,14	7,97	12,92	565,20	55,61	0,00	0,00	36,63	54,54	0,00	0,00	0,00	0,16	4,84
	40	21,71	6,41	50,76	15,10	16,01	167,01	48,84	0,00	0,00	36,62	81,26	0,00	0,00	0,00	0,13	8,80
	75	9,92	5,07	29,35	7,25	6,50	582,21	16,02	0,00	0,00	109,79	106,34	0,00	0,00	0,00	0,27	3,07
Levofloxacino	4	43,86	7,34	48,56	7,23	1,38	1629,56	134,20	0,00	0,00	16,56	52,06	0,00	0,00	0,00	0,14	5,21
	20	61,28	14,97	34,78	19,32	44,18	557,51	89,79	0,00	0,00	90,58	192,33	0,00	0,00	0,00	0,18	11,83
	40	19,32	0,00	37,03	4,61	0,00	991,19	36,09	0,00	0,00	47,57	117,73	0,00	0,00	0,00	0,11	18,22
	75	15,35	7,88	55,87	11,31	7,12	1701,25	19,90	0,00	0,00	469,00	344,29	0,00	0,00	0,00	0,07	34,62
Norfloxacino	4	51,16	29,62	82,14	52,40	82,93	1026,26	95,80	0,00	0,00	52,64	68,08	0,00	0,00	0,00	0,16	3,68
	20	9,72	0,00	28,54	5,07	0,00	678,31	12,44	0,00	0,00	33,76	0,98	0,00	0,00	0,00	0,15	5,60
	40	18,47	9,52	40,92	10,33	0,23	175,84	53,40	0,00	0,00	30,14	45,67	0,00	0,00	0,00	0,15	8,23
	75	401,84	402,14	430,86	379,19	378,78	954,12	387,07	397,03	397,03	424,22	413,71	397,03	397,03	397,03	397,07	400,35

Rango	Clasificación	Interpretación	Código de color
$0 \leq MAE < 10$	Óptimo	El error es mínimo o inexistente, el modelo tiene alta precisión.	■
$10 \leq MAE < 50$	Aceptable	El error es bajo, el modelo tiene buen desempeño, pero tiene margen de mejora.	■
$50 \leq MAE < 150$	Moderado	El error es moderado, el modelo se puede optimizar.	■
$150 \leq MAE < 300$	Deficiente	El error es alto, el modelo necesita ajustes.	■
$MAE \geq 300$	Descartado	El error es muy grande, el modelo no es confiable.	■

Mapa de color de los modelos óptimos																	
Antibiótico	Concentración teórica del antibiótico tras SPE (µg/l)	Error Absoluto Medio (MAE)															
		rf	et	gbr	xgboost	dt	ada	knn	br	lr	en	lasso	ridge	omp	llar	huber	par
Ciprofloxacino	4																
	20																
	40																
	75																
Levofloxacino	4																
	20																
	40																
	75																
Norfloxacino	4																
	20																
	40																
	75																

Mínima

Tipo: Valor más bajo

Valor: (Valor más bajo)

Color:

Máxima

Tipo: Valor más alto

Valor: (Valor más alto)

Color:

Vista previa:

Tabla 32. Interpretación del Error Cuadrático Medio (MSE) de los factores de ajuste de muestras calculados por los modelos según la concentración de antibiótico teórica tras SPE del ensayo. Fuente: Adaptado del algoritmo de muestras.

Antibiótico	Concentración teórica del antibiótico tras SPE (µg/l)	Error Cuadrático Medio (MSE)															
		rf	et	gbr	xgboost	dt	ada	knn	br	lr	en	lasso	ridge	omp	llar	huber	par
Ciprofloxacino	4	372925	337851	104259	24759	301263	11783379	674919	0	0	1945	6991	0	0	0	0	48
	20	280	489	263	66	501	319782	3427	0	0	1342	2974	0	0	0	0	23
	40	738	134	3083	517	1357	34865	3381	0	0	1341	6934	0	0	0	0	78
	75	480	383	1721	304	376	386628	875	0	0	18092	17677	0	0	0	0	16
Levofloxacino	4	4557	593	3823	61	21	4297109	36682	0	0	378	3555	0	0	0	0	28
	20	4474	672	1389	681	5855	312614	9855	0	0	8204	37989	0	0	0	0	140
	40	518	0	1642	27	0	986238	2156	0	0	2263	14158	0	0	0	0	332
	75	875	496	4362	825	461	2899087	868	0	0	220283	209674	0	0	0	0	1199
Norfloxacino	4	5853	2996	15845	8214	33403	1336301	22708	0	0	3103	5461	0	0	0	0	17
	20	168	0	1116	29	0	460840	439	0	0	1141	1	0	0	0	0	31
	40	625	544	2378	245	0	35136	4538	0	0	908	2495	0	0	0	0	68
	75	630436	647640	643915	572702	572768	954501	569166	632028	632028	684278	618905	632026	632032	632031	631927	626877

Rango	Clasificación	Interpretación	Código de color
$0 \leq MSE < 100$	Óptimo	El error es mínimo o inexistente, el modelo tiene alta precisión.	■
$100 \leq MSE < 2500$	Aceptable	El error es bajo, el modelo tiene buen desempeño, pero tiene margen de mejora.	■
$2500 \leq MSE < 10000$	Moderado	El error es moderado, el modelo se puede optimizar.	■
$10000 \leq MSE < 400000$	Deficiente	El error es alto, el modelo necesita ajustes.	■
$MSE \geq 400000$	Descartado	El error es muy grande, el modelo no es confiable.	■

Mapa de color de los modelos óptimos																	
Antibiótico	Concentración teórica del antibiótico tras SPE (µg/l)	Error Cuadrático Medio (MSE)															
		rf	et	gbr	xgboost	dt	ada	knn	br	lr	en	lasso	ridge	omp	llar	huber	par
Ciprofloxacino	4																
	20																
	40																
	75																
Levofloxacino	4																
	20																
	40																
	75																
Norfloxacino	4																
	20																
	40																
	75																

Mínima

Tipo: Valor más bajo

Valor: (Valor más bajo)

Color:

Máxima

Tipo: Valor más alto

Valor: (Valor más alto)

Color:

Vista previa:

Tabla 33. Interpretación del coeficiente de determinación (R^2) de los factores de ajuste de muestras calculados por los modelos según la concentración de NaCl del ensayo. Fuente: Adaptado del algoritmo de muestras.

Antibiótico	Concentración de NaCl (g/l)	Coeficiente de determinación (R^2)															
		rf	et	gbr	xgboost	dt	ada	knn	br	lr	en	lasso	ridge	omp	llar	huber	par
Ciprofloxacino	0,2	0,964	0,967	0,989	0,998	0,970	-0,095	0,939	1,000	1,000	0,997	0,997	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	32	0,682	0,643	0,656	0,742	0,660	-0,920	0,535	0,648	0,648	0,632	0,626	0,648	0,648	0,648	0,648	0,644
Levofloxacino	0,2	0,999	1,000	0,999	1,000	0,999	-0,049	0,991	1,000	1,000	0,943	0,961	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	32	0,999	1,000	1,000	0,997	0,999	0,979	0,998	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Norfloxacino	0,2	0,789	0,789	0,794	0,790	0,790	-0,002	0,787	0,790	0,790	0,769	0,781	0,790	0,790	0,790	0,790	0,792
	32	0,992	0,993	0,993	0,994	0,994	0,686	0,987	0,993	0,993	0,993	0,993	0,993	0,993	0,993	0,993	0,993

Rango	Clasificación	Interpretación	Código de color
$R^2 \geq 0.95$	Óptimo	El modelo explica la mayor parte de la variabilidad de los datos.	■
$0.7 \leq R^2 < 0.95$	Aceptable	El modelo explica bien los datos, aunque podría mejorarse con optimización.	■
$0.5 \leq R^2 < 0.7$	Moderado	El modelo es tolerable, pero hay un amplio margen de mejora.	■
$0.0 \leq R^2 < 0.5$	Deficiente	El modelo explica poco la variabilidad, por lo que debe mejorarse significativamente.	■
$R^2 < 0.0$	Descartado	El modelo es peor que predecir con la media de los datos.	■

Mapa de color de los modelos óptimos																	
Antibiótico	Concentración de NaCl (g/l)	Coeficiente de determinación (R^2)															
		rf	et	gbr	xgboost	dt	ada	knn	br	lr	en	lasso	ridge	omp	llar	huber	par
Ciprofloxacino	0,2																
	32																
Levofloxacino	0,2																
	32																
Norfloxacino	0,2																
	32																

	Mínima		Máxima	
Tipo:	Valor más bajo		Valor más alto	
Valor:	(Valor más bajo)		(Valor más alto)	
Color:				
Vista previa:				

Tabla 34. Interpretación del Error Absoluto Medio (MAE) de los factores de ajuste de muestras calculados por los modelos según la concentración de NaCl del ensayo. Fuente: Adaptado del algoritmo de muestras.

Antibiótico	Concentración de NaCl (g/l)	Error Absoluto Medio (MAE)															
		rf	et	gbr	xgboost	dt	ada	knn	br	lr	en	lasso	ridge	omp	llar	huber	par
Ciprofloxacino	0,2	119,92	85,11	92,80	31,15	78,88	1292,86	186,13	0,00	0,00	84,38	88,48	0,00	0,00	0,00	0,22	4,53
	32	225,98	139,87	183,46	164,91	139,96	1193,18	289,90	133,08	133,08	198,90	217,24	133,08	133,08	133,08	133,26	143,72
Levofloxacino	0,2	29,00	6,62	36,85	8,01	7,78	1169,18	62,94	0,00	0,00	211,23	168,64	0,00	0,00	0,00	0,12	18,80
	32	459,63	53,19	185,08	371,29	169,77	3906,26	776,05	0,00	0,00	357,51	256,95	0,00	0,00	0,00	0,15	121,60
Norfloxacino	0,2	109,99	100,42	130,71	102,04	97,77	838,43	116,24	90,63	90,63	121,53	122,23	90,63	90,63	90,63	90,75	95,59
	32	427,30	296,90	329,91	255,55	248,97	3441,79	615,17	243,72	243,72	377,52	360,09	243,72	243,72	243,72	243,87	259,77

Rango	Clasificación	Interpretación	Código de color
$0 \leq MAE < 10$	Óptimo	El error es mínimo o inexistente, el modelo tiene alta precisión.	■
$10 \leq MAE < 50$	Aceptable	El error es bajo, el modelo tiene buen desempeño, pero tiene margen de mejora.	■
$50 \leq MAE < 150$	Moderado	El error es moderado, el modelo se puede optimizar.	■
$150 \leq MAE < 300$	Deficiente	El error es alto, el modelo necesita ajustes.	■
$MAE \geq 300$	Descartado	El error es muy grande, el modelo no es confiable.	■

Mapa de color de los modelos óptimos																	
Antibiótico	Concentración de NaCl (g/l)	Error Absoluto Medio (MAE)															
		rf	et	gbr	xgboost	dt	ada	knn	br	lr	en	lasso	ridge	omp	llar	huber	par
Ciprofloxacino	0,2																
	32																
Levofloxacino	0,2																
	32																
Norfloxacino	0,2																
	32																

Mínima

Tipo: Valor más bajo

Valor: (Valor más bajo)

Color:

Máxima

Tipo: Valor más alto

Valor: (Valor más alto)

Color:

Vista previa:

Tabla 35. Interpretación del Error Cuadrático Medio (MSE) de los factores de ajuste de muestras calculados por los modelos según la concentración de NaCl del ensayo. Fuente: Adaptado del algoritmo de muestras.

Antibiótico	Concentración de NaCl (g/l)	Error Cuadrático Medio (MSE)															
		rf	et	gbr	xgboost	dt	ada	knn	br	lr	en	lasso	ridge	omp	llar	huber	par
Ciprofloxacino	0,2	150872	137992	43445	8399	122028	4528527	251254	0	0	12529	12036	0	0	0	0	32
	32	432511	485053	467092	350416	462110	2610484	631845	478181	478181	500897	509023	478180	478182	478182	478170	483404
Levofloxacino	0,2	1971	450	1922	147	937	1612046	13197	0	0	88197	59308	0	0	0	0	539
	32	586973	41605	277442	2478007	510026	2017345 0	1536726	0	0	139622	135308	0	0	0	0	20503
Norfloxacino	0,2	156857	156833	153037	155984	155768	744547	158026	156047	156047	171640	162905	156046	156048	156047	156030	154854
	32	476246	413476	404730	331959	330585	1802989 0	744091	376187	376187	429816	382455	376186	376190	376189	376119	373480

Rango	Clasificación	Interpretación	Código de color
$0 \leq MSE < 100$	Óptimo	El error es mínimo o inexistente, el modelo tiene alta precisión.	■
$100 \leq MSE < 2500$	Aceptable	El error es bajo, el modelo tiene buen desempeño, pero tiene margen de mejora.	■
$2500 \leq MSE < 10000$	Moderado	El error es moderado, el modelo se puede optimizar.	■
$10000 \leq MSE < 400000$	Deficiente	El error es alto, el modelo necesita ajustes.	■
$MSE \geq 400000$	Descartado	El error es muy grande, el modelo no es confiable.	■

Mapa de color de los modelos óptimos																	
Antibiótico	Concentración de NaCl (g/l)	Error Cuadrático Medio (MSE)															
		rf	et	gbr	xgboost	dt	ada	knn	br	lr	en	lasso	ridge	omp	llar	huber	par
Ciprofloxacino	0,2																
	32																
Levofloxacino	0,2																
	32																
Norfloxacino	0,2																
	32																

	Mínima		Máxima	
Tipo:	Valor más bajo	▼	Valor más alto	▼
Valor:	(Valor más bajo)	⬆	(Valor más alto)	⬆
Color:		▼		▼
Vista previa:				

9.2.9.2. Factores de ajuste óptimos.

A partir de la evaluación de las métricas de los modelos realizada, se procede a determinar los factores de ajuste óptimos de CIP, NOR y LEV tanto para las concentraciones de los antibióticos tras la SPE (4, 20, 40 y 75 µg/l), como para las distintas concentraciones de sal (0,2 y 32 g/l de NaCl).

El procedimiento seguido para calcular los factores de ajuste óptimos consta de tres fases y se realiza de acuerdo con la siguiente metodología:

1. Selección de los modelos ganadores: Se consideran modelos ganadores aquellos que han sido calificados como “*modelo óptimo*” simultáneamente en las tres métricas de evaluación analizadas, esto significa: $R^2 \geq 0,95$; $0 \leq MAE < 10$ y $0 \leq MSE < 100$.

Los modelos que satisfacen este requisito en cada condición experimental se seleccionan para la siguiente fase.

2. Selección de los factores de ajuste de cada modelo ganador: Se extraen los factores de ajuste de cada modelo ganador para cada una de las condiciones experimentales correspondientes.

En el caso que, para una condición experimental concreta, no exista ningún modelo clasificado como “*modelo óptimo*”, se selecciona el modelo que más se aproxime, es decir, el que presente una mejor calificación en las 3 métricas evaluadas.

En el caso extremo que, para una condición experimental concreta, todos los modelos fuesen clasificados como “*modelos descartados*”, no se selecciona ningún factor de ajuste, indicándose este como No Determinado (ND).

Los resultados obtenidos en estas dos primeras fases se presentan en la **Tablas 30 y 31**.

3. Cálculo de los factores de ajuste óptimos: Se determina el factor de ajuste óptimo de cada condición experimental mediante el cálculo del promedio de los factores de ajuste seleccionados en la fase dos.

Los resultados finales de este análisis se presentan de forma numérica en la **Tabla 32** y de forma gráfica en las **Figuras 48 y 49**.

Tabla 36. Factores de ajuste de muestras de los modelos ganadores según la concentración de antibiótico teórica tras SPE del ensayo. Fuente: Adaptado del algoritmo de muestras.

Antibiótico	Concentración teórica del antibiótico tras SPE ($\mu\text{g/l}$)	Factores de ajuste (λ) de los modelos ganadores															
		rf	et	gbr	xgboost	dt	ada	knn	br	lr	en	lasso	ridge	omp	llar	huber	par
Ciprofloxacino	4								0,188	0,188			0,188	0,188	0,188	0,188	0,183
	20								1,861	1,861			1,861	1,861	1,861	1,857	
	40								2,149	2,149			2,149	2,149	2,149	2,149	2,126
	75								33,022	33,022			33,022	33,022	33,022	33,014	32,909
Levofloxacino	4				0,542	0,539			0,541	0,541			0,541	0,541	0,541	0,541	0,535
	20								1,118	1,118			1,118	1,118	1,118	1,117	
	40		4,616		4,615	4,616			4,616	4,616			4,616	4,616	4,616	4,615	
	75								23,106	23,106			23,106	23,106	23,106	23,107	
Norfloxacino	4								0,476	0,476			0,476	0,476	0,476	0,476	0,460
	20		0,581		0,560	0,581			0,581	0,581		0,586	0,581	0,581	0,581	0,580	0,549
	40					2,367			2,366	2,366			2,366	2,366	2,366	2,366	2,340
	75																

Tabla 37. Factores de ajuste de muestras de los modelos ganadores según la concentración de NaCl del ensayo. Fuente: Adaptado del algoritmo de muestras.

Antibiótico	Concentración de NaCl (g/l)	Factores de ajuste de los modelos ganadores															
		rf	et	gbr	xgboost	dt	ada	knn	br	lr	en	lasso	ridge	omp	llar	huber	par
Ciprofloxacino	0,2								12,840	12,840			12,840	12,840	12,840	12,802	12,726
	32																
Levofloxacino	0,2								10,589	10,589			10,589	10,589	10,589	10,577	
	32								16,904	16,904			16,904	16,904	16,904	16,894	
Norfloxacino	0,2																
	32																

Tabla 38. Factores de ajuste óptimos según variables del ensayo. Fuente: Elaboración propia.

Antibiótico	Condición experimental		Modelos de ML supervisados ganadores	Factor de ajuste óptimo
Ciprofloxacino	Concentración teórica del antibiótico tras SPE (µg/l)	4	br + lr + ridge + omp + llar + huber + par	0,187
		20	br + lr + ridge + omp + llar + huber	1,860
		40	br + lr + ridge + omp + llar + huber + par	2,146
		75	br + lr + ridge + omp + llar + huber + par	33,005
	Concentración de NaCl (g/l)	0,2	br + lr + ridge + omp + llar + huber + par	12,818
		32	(xgboost) ^a	(32,801) ^a
Levofloxacino	Concentración teórica del antibiótico tras SPE (µg/l)	4	xgboost + dt + br + lr + en + lasso + ridge + omp + llar + huber + par	0,540
		20	br + lr + ridge + omp + llar + huber	1,118
		40	et + xgboost + dt + br + lr + en + lasso + ridge + omp + llar + huber + par	4,616
		75	br + lr + ridge + omp + llar + huber	23,106
	Concentración de NaCl (g/l)	0,2	br + lr + ridge + omp + llar + huber	10,587
		32	br + lr + ridge + omp + llar + huber	16,902
Norfloxacino	Concentración teórica del antibiótico tras SPE (µg/l)	4	br + lr + ridge + omp + llar + huber + par	0,474
		20	et + xgboost + dt + br + lr + en + lasso + ridge + omp + llar + huber + par	0,577
		40	dt + br + lr + ridge + omp + llar + huber + par	2,363
		75	ND	ND
	Concentración de NaCl (g/l)	0,2	(gbr) ^b	(17,557) ^b
		32	(dt) ^c	(22,140) ^c

ND: No determinado (todos los modelos fueron clasificados como descartados).

()^a: No es un modelo ganador (métricas obtenidas por el modelo **R²**: 0,742; **MAE**: 164,91; **MSE**: 350416).

()^b: No es un modelo ganador (métricas obtenidas por el modelo **R²**: 0,794; **MAE**: 130,71; **MSE**: 153037).

()^c: No es un modelo ganador (métricas obtenidas por el modelo **R²**: 0,994; **MAE**: 248,97; **MSE**: 330585).

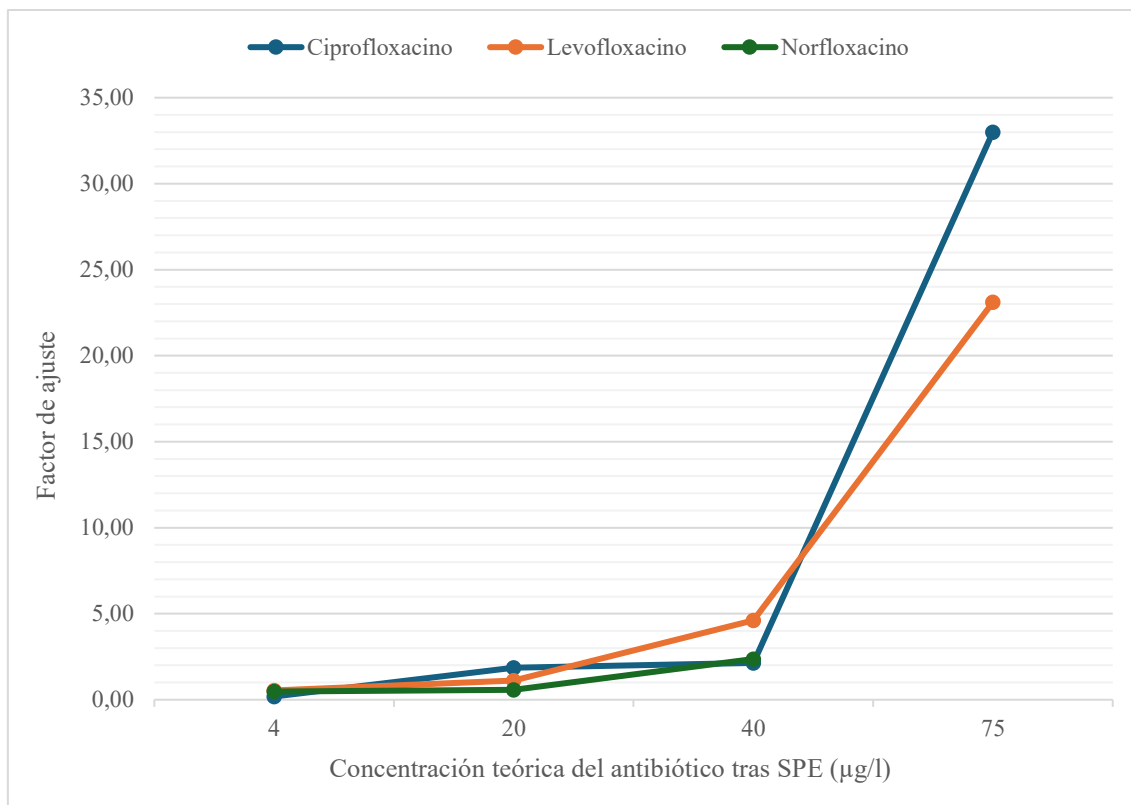


Figura 48. Factores de ajuste óptimos según la concentración de antibiótico teórica tras SPE del ensayo. Fuente: Elaboración propia.

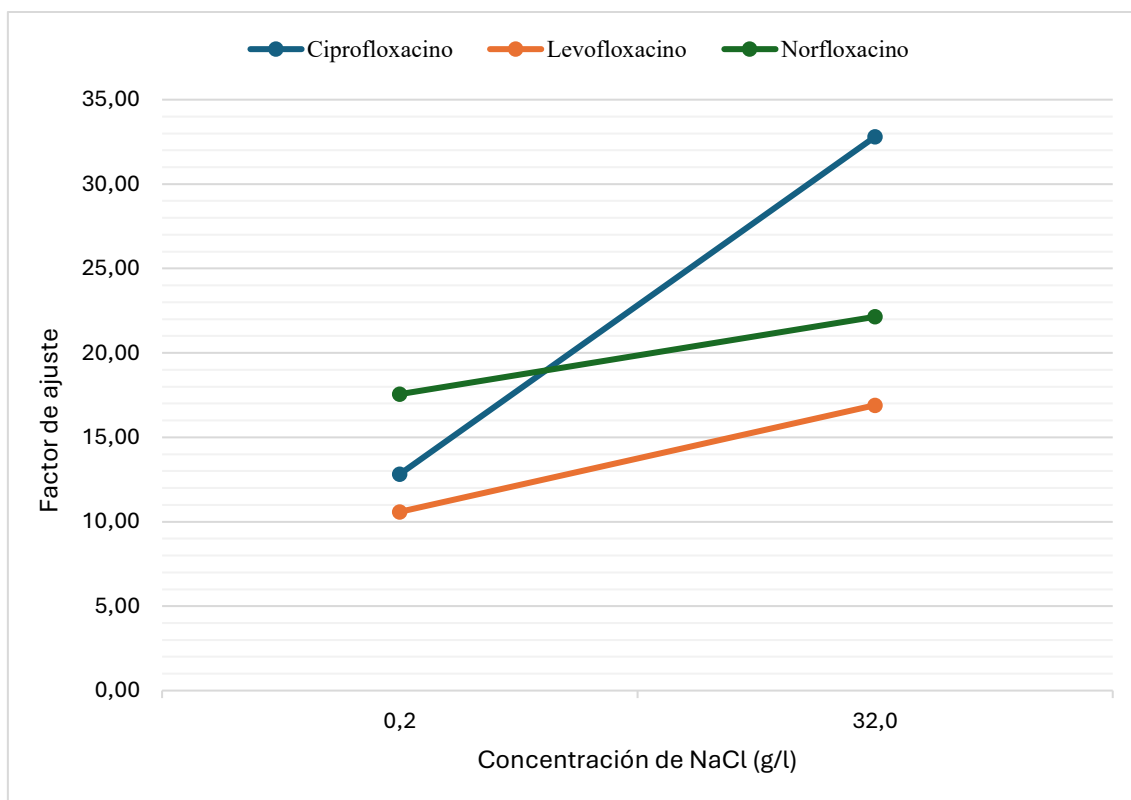


Figura 49. Factores de ajuste óptimos según la concentración de NaCl del ensayo. Fuente: Elaboración propia.

9.2.10. Simulación de los factores de ajuste. Cálculo de recuperaciones optimizadas para N=3.

Se procede a simular los factores de ajuste óptimos de cada condición experimental (véase el Apartado 9.2.9, *Tabla 32*) en los resultados obtenidos en el ensayo experimental final (véase el Apartado 7.3, *Tabla 9*) con el objetivo de evaluar la eficacia de los modelos ganadores en términos de porcentajes de recuperación.

El cálculo de las recuperaciones optimizadas, es decir, tras aplicar los factores de ajuste a las áreas de muestras y patrones obtenidas en el ensayo experimental final, se efectúa mediante el siguiente proceso metodológico:

1. Se aplican a todas las áreas de CIP, NOR y LEV, los factores de ajuste óptimos obtenidos en cada condición experimental.
2. Para cada fluoroquinolona en cada condición experimental, se seleccionan tres muestras y un patrón, bajo el criterio de menor desviación entre los cuatro datos. Para la elección del patrón se ha tenido en cuenta los resultados obtenidos por los modelos de ML supervisados en el algoritmo de predicción de patrones referidos a las tendencias globales de fluoroquinolonas que fueron expuestos en el Apartado 9.1.8.5. Estos, fijaban un valor de referencia de 1865 ud² para patrones de fluoroquinolonas a una concentración de 75 µg/l. Por ello, se establece como requisito para la selección del patrón que este se encuentre dentro de un rango de ±800 ud² respecto a este valor de referencia, es decir, debe estar comprendido en el intervalo [1065 , 2665] ud².
3. Se calcula el promedio de las tres muestras seleccionadas para cada antibiótico en cada condición experimental y se determinan las recuperaciones optimizadas mediante la aplicación de la *Ecuación (1)*.

$$\text{Recovery (\%)} = (\text{analyte signal in extract} / \text{analyte signal in solvent}) \times 100 \quad (\text{E1})$$

Los resultados finales para NOR, LEV y CIP en cada una de las condiciones experimentales se presentan en las *Tablas 33 y 34*. Subrayar que para NOR no ha sido posible determinar las recuperaciones optimizadas dado que los modelos de ML supervisados no consiguieron determinar un factor de ajuste óptimo para la condición experimental correspondiente a la concentración teórica del antibiótico tras SPE de 75 µg/l.

Tabla 39. Simulación de los factores de ajuste óptimos para concentraciones 0,2 y 32 g/l de NaCl. Fuente: Elaboración propia.

Fecha_nombre	Norfloxacinó			Levofloxacinó			Ciprofloxacino						Muestras
	Área (ud ²)	Factor de ajuste	Área optimizada (ud ²)	Área (ud ²)	Factor de ajuste	Área optimizada (ud ²)	Área (ud ²)	Factor de ajuste	Área optimizada (ud ²)	Área (ud ²)	Factor de ajuste	Área optimizada (ud ²)	
2022_04_18_Pe1	201,18	17,557	3532,12	215,43	10,587	2280,76	166,24	12,818	2130,86	258,35	12,818	3311,53	8 muestras de 500 ml cada una de agua de permeado sintética a una concentración de NaCl de 0,2g/l, contaminadas con 0.15 µg/l (NOR) + 0.15 µg/l (LEV) + 0.15 µg/l (CIP)
2022_04_18_Pe2	74,25	17,557	1303,61	175,97	10,587	1862,99	119,43	12,818	1530,85	149,40	12,818	1915,01	
2022_04_18_Pe3	31,18	17,557	547,43	119,22	10,587	1262,18	99,13	12,818	1270,65	136,23	12,818	1746,20	
2022_04_18_Pe4	48,8	17,557	856,78	132,55	10,587	1403,31	63,67	12,818	816,12	172,18	12,818	2207,00	
2022_04_18_Pe5	22,05	17,557	387,13	47,01	10,587	497,69	19,71	12,818	252,64	78,54	12,818	1006,73	
2022_04_18_Pe6	-	17,557	-	119,27	10,587	1262,71	45,49	12,818	583,09	76,31	12,818	978,14	
2022_04_18_Pe7	35,93	17,557	630,82	114,18	10,587	1208,82	12,90	12,818	165,35	88,16	12,818	1130,03	
2022_04_18_Pe8	28,73	17,557	504,41	70,81	10,587	749,67	33,69	12,818	431,84	67,61	12,818	866,62	
2022_04_18_A1	172,72	22,140	3824,02	299,24	16,902	5057,75	73,57	32,801	2413,17	157,34	32,801	5160,91	8 muestras de 500ml cada una de agua de alimentación sintética a una concentración de NaCl de 32g/l, contaminada con 0.15 µg/l (NOR) + 0.15 µg/l (LEV) + 0.15 µg/l (CIP)
2022_04_18_A2	103,41	22,140	2289,50	216,13	16,902	3653,03	60,20	32,801	1974,62	102,02	32,801	3346,36	
2022_04_18_A3	19,47	22,140	431,07	90,77	16,902	1534,19	5,66	32,801	185,65	44,25	32,801	1451,44	
2022_04_18_A4	-	22,140	-	63,33	16,902	1070,40	19,05	32,801	624,86	21,04	32,801	690,13	
2022_04_18_A5	128,58	22,140	2846,76	213,16	16,902	3602,83	78,09	32,801	2561,43	109,77	32,801	3600,57	
2022_04_18_A6	-	22,140	-	181,29	16,902	3064,16	23,18	32,801	760,33	105,45	32,801	3458,87	
2022_04_18_A7	48,58	22,140	1075,56	87,43	16,902	1477,74	32,22	32,801	1056,85	10,10	32,801	331,29	
2022_04_18_A8	-	22,140	-	61,42	16,902	1038,12	33,27	32,801	1091,29	58,54	32,801	1920,17	
2022_04_18_P75-1	2248,23	-	-	4082,86	-	-	1248,75	-	-	1995,37	-	-	Patrón de 75 µg/l
2022_04_18_P75-2	1861,28	-	-	1935,47	-	-	923,22	-	-	1390,25	-	-	
2022_04_18_P75-3	1138,01	-	-	1302,74	-	-	908,24	-	-	1106,99	-	-	

Variable	Muestras de permeado			Muestras de alimentación		
	Norfloxacinó	Levofloxacinó	Ciprofloxacino	Norfloxacinó	Levofloxacinó	Ciprofloxacino
Promedio de áreas optimizadas seleccionadas. N=3 (ud ²)	1897,50	1244,57	1038,30	2070,61	1195,42	969,49
Área patrón seleccionado (ud ²)	2248,23	1302,74	1106,99	2248,23	1302,74	1106,99
Recuperación optimizada (%)	84	96	94	92	92	88

Tabla 40. Simulación de los factores de ajuste óptimos para concentraciones de 75 µg/l de antibiótico. Fuente: Elaboración propia.

Fecha_nombre	Norfloxacinó			Levofloxacinó			Ciprofloxacino						Muestras
	Área (ud ²)	Factor de ajuste	Área optimizada (ud ²)	Área (ud ²)	Factor de ajuste	Área optimizada (ud ²)	Área (ud ²)	Factor de ajuste	Área optimizada (ud ²)	Área (ud ²)	Factor de ajuste	Área optimizada (ud ²)	
2022_04_18_Pe1	201,18	ND	-	215,43	23,106	4977,73	166,24	33,005	5486,75	258,35	33,005	8526,84	8 muestras de 500 ml cada una de agua de permeado sintética a una concentración de NaCl de 0,2g/l, contaminadas con 0.15 µg/l (NOR) + 0.15 µg/l (LEV) + 0.15 µg/l (CIP)
2022_04_18_Pe2	74,25	ND	-	175,97	23,106	4065,96	119,43	33,005	3941,79	149,40	33,005	4930,95	
2022_04_18_Pe3	31,18	ND	-	119,22	23,106	2754,70	99,13	33,005	3271,79	136,23	33,005	4496,27	
2022_04_18_Pe4	48,8	ND	-	132,55	23,106	3062,70	63,67	33,005	2101,43	172,18	33,005	5682,80	
2022_04_18_Pe5	22,05	ND	-	47,01	23,106	1086,21	19,71	33,005	650,53	78,54	33,005	2592,21	
2022_04_18_Pe6	-	ND	-	119,27	23,106	2755,85	45,49	33,005	1501,40	76,31	33,005	2518,61	
2022_04_18_Pe7	35,93	ND	-	114,18	23,106	2638,24	12,90	33,005	425,76	88,16	33,005	2909,72	
2022_04_18_Pe8	28,73	ND	-	70,81	23,106	1636,14	33,69	33,005	1111,94	67,61	33,005	2231,47	
2022_04_18_A1	172,72	ND	-	299,24	23,106	6914,24	73,57	33,005	2428,18	157,34	33,005	5193,01	8 muestras de 500ml cada una de agua de alimentación sintética a una concentración de NaCl de 32g/l, contaminada con 0.15 µg/l (NOR) + 0.15 µg/l (LEV) + 0.15 µg/l (CIP)
2022_04_18_A2	103,41	ND	-	216,13	23,106	4993,90	60,20	33,005	1986,90	102,02	33,005	3367,17	
2022_04_18_A3	19,47	ND	-	90,77	23,106	2097,33	5,66	33,005	186,81	44,25	33,005	1460,47	
2022_04_18_A4	-	ND	-	63,33	23,106	1463,30	19,05	33,005	628,75	21,04	33,005	694,43	
2022_04_18_A5	128,58	ND	-	213,16	23,106	4925,27	78,09	33,005	2577,36	109,77	33,005	3622,96	
2022_04_18_A6	-	ND	-	181,29	23,106	4188,89	23,18	33,005	765,06	105,45	33,005	3480,38	
2022_04_18_A7	48,58	ND	-	87,43	23,106	2020,16	32,22	33,005	1063,42	10,10	33,005	333,35	
2022_04_18_A8	-	ND	-	61,42	23,106	1419,17	33,27	33,005	1098,08	58,54	33,005	1932,11	
2022_04_18_P75-1	2248,23	-	-	4082,86	-	-	1248,75	-	-	1995,37	-	-	Patrón de 75 µg/l
2022_04_18_P75-2	1861,28	-	-	1935,47	-	-	923,22	-	-	1390,25	-	-	
2022_04_18_P75-3	1138,01	-	-	1302,74	-	-	908,24	-	-	1106,99	-	-	

Variable	Muestras de permeado			Muestras de alimentación		
	Norfloxacinó	Levofloxacinó	Ciprofloxacino	Norfloxacinó	Levofloxacinó	Ciprofloxacino
Promedio de áreas optimizadas seleccionadas. N=3 (ud ²)	-	1786,86	1087,95	-	1860,26	1080,75
Área patrón seleccionado (ud ²)	-	1935,47	1106,99	-	1935,47	1106,99
Recuperación optimizada (%)	-	92	98	-	96	98

9.2.11. Discusión de resultados.

a) Aspectos generales.

Si se analizan los factores de ajuste óptimos (λ) de cada antibiótico en cada condición de ensayo se observa que se repiten dos patrones en todos los casos. Por un lado, las variables: concentración de antibióticos en las muestras y factores de ajuste óptimos (λ) son directamente proporcionales, es decir, cuanto mayor es la concentración de fluoroquinolona en la muestra, mayor es el factor de ajuste necesario. Por otro lado, las variables: concentración de NaCl en las muestras y factores de ajuste óptimos (λ) también son directamente proporcionales, es decir, cuanto mayor es la concentración de sal en la muestra, mayor es el factor de ajuste a aplicar.

b) Factores de ajuste.

Los resultados determinan que, para la variable experimental "concentración de NaCl", los factores de ajuste óptimos oscilan en los rangos (12,8 , 32,8), (10,6 , 16,9) y (17,6 , 22,1) para CIP, LEV y NOR, respectivamente. Por otro lado, para la variable experimental "concentración teórica del antibiótico tras SPE", dichos factores oscilan entre (0,2 , 33,0), (0,5 , 23,1) y (0,5 , ND) para CIP, LEV y NOR, respectivamente. Analizando estos rangos de valores, se puede destacar:

1. En el caso de la concentración salina, las diferencias entre los valores máximos y mínimos de los rangos son menores, de lo cual se deduce que las áreas de las muestras obtenidas de los equipos de *Ultra-high-performance liquid chromatography - Mass Spectrometry / Mass Spectrometry* (UHPLC-MS/MS) presentan mayor estabilidad en esta variable experimental frente a la concentración del antibiótico.
2. Si se analizan los límites inferiores de los rangos obtenidos para las tres fluoroquinolonas, destaca que la sola presencia de sal en las muestras conlleva que el factor de ajuste óptimo sea $\lambda \geq 10,6$.

c) Tipos de modelos óptimos.

Un dato significativo es que los modelos con mayor precisión según las métricas analizadas pertenecen a la familia de modelos lineales y regulares. Si se pone el foco solo en los modelos clasificados como óptimos, se observa que el 92% pertenece a la familia de modelos lineales y regulares y tan solo el 8% a árboles de decisión y ensambles.

d) Casos especiales.

Un caso particular se produce con CIP y NOR para la condición experimental concentración de NaCl de 32 g/l, en el que no hubo ningún modelo que pudiese ser calificado como óptimo. La dificultad para encontrar patrones recurrentes en los modelos examinados sugiere que elevadas concentraciones de NaCl en las muestras generan oscilaciones muy significativas en los valores de las áreas detectadas por los equipos de UHPLC-MS/MS.

Otro caso especial se da con NOR para la condición experimental concentración teórica del antibiótico tras SPE de 75 µg/l, en el que todos los modelos fueron descartados. Esto sugiere que los resultados son muy dispersos, no existiendo la posibilidad de encontrar patrón recurrente alguno.

e) Simulación de factores de ajuste óptimos en el cálculo de recuperaciones.

La simulación de los factores de ajuste óptimos en el ensayo experimental final presenta porcentajes de recuperación significativamente elevados, siempre superiores al 80%. Si se comparan las recuperaciones estándar (véase la **Tabla 12**) con las recuperaciones optimizadas (véase las **Tablas 33 y 34**), se observa un significativo incremento en los porcentajes, pasando de un rango del (3 , 16)% en las primeras, a un rango del (84 , 98)% en las segundas.

f) Técnica de análisis.

Los resultados obtenidos de la aplicación de la ciencia de datos nos inducen a pensar en la necesidad de optimizar la técnica de análisis, algo que ya intuíamos a la vista de los resultados experimentales obtenidos. En definitiva, el uso de esta herramienta nos ratifica esta cuestión. Llegados a este punto, nos tenemos que replantear en una futura línea de investigación la optimización de la técnica de análisis y la validación de los nuevos resultados obtenidos con la ciencia de datos.

Capítulo 10. Conclusiones.

La estructura organizativa de este capítulo se ha planteado en base a la discusión de los resultados de los Capítulos 4, 8 y 9, de forma que pasamos a extraer de los mismos lo más relevante. Para ello seguimos la siguiente estructura:

a) Respecto a los antibióticos presentes en el medioambiente acuático y sus niveles de concentración.

- Se realizó una revisión bibliográfica en la que se analizaron un total de 45 artículos científicos publicados entre 2007-2020 referidos a las concentraciones detectadas en el medioambiente acuático de los siguientes antibióticos: Ciprofloxacino, Eritromicina, Levofloxacino, Metronidazol, Norfloxacino, Ofloxacino, Sulfametoxazol, Trimetoprim.
- La selección de estos 8 antibióticos obedece a la búsqueda de fármacos de amplio espectro, bajo la hipótesis de que esto debería conducir a un amplio uso y, por ende, a una importante probabilidad de ser descargados al medioambiente acuático.
- El análisis se realizó a nivel internacional e incluye diferentes tipos de aguas: alcantarillado, aguas residuales (hospitalarias, domésticas y sintéticas), instalaciones de regeneración de aguas, ríos, aguas superficiales, agua potable y agua de mar.
- El antibiótico más estudiado es el Sulfametoxazol, que aparece en el 96% de las publicaciones científicas, mientras que el menos examinado es el Levofloxacino, que sólo aparece en el 4%.
- Los antibióticos con mayores niveles de concentración detectados son Sulfametoxazol, Trimetoprim y Ciprofloxacino (todos > 20000 ng/l), mientras que el menor es Metronidazol (1800 ng/l).
- En lo referido al Norfloxacino cabe destacar que es examinado en el 33% de los artículos consultados y cuantificado con un nivel de concentración medio en el medioambiente acuático de 989 ng/l.

b) Respecto a los procesos de eliminación de antibióticos.

- Se realizó una revisión bibliográfica en la que se analizaron un total de 15 artículos científicos publicados entre 2006-2019 referidos a las múltiples técnicas para abordar la eliminación de los 8 antibióticos del medioambiente acuático.

- Los procesos que presentan mejores resultados de eliminación (entre el 80 y el 100%) son: NF, OI, FBA, DA y FCAE. Mientras que los que presentan los peores resultados (por debajo del 60%) son C-F y HUM-FSH.
- La Osmosis Inversa se posiciona como una técnica eficaz con porcentajes de eliminación superiores al 93% en todos los análisis revisados de Ciprofloxacino, Sulfametoxazol, Trimetoprim y Eritromicina en aguas residuales (reales y sintéticas) y en agua de mar sintética.

c) Respecto a la selección de los antibióticos y las técnicas instrumentales de análisis, objeto de esta Tesis Doctoral.

- Se realizó una revisión bibliográfica en la que se analizaron un total de 35 artículos científicos publicados entre 2007-2020 referidos a las técnicas de análisis para la detección y cuantificación de los antibióticos: Ciprofloxacino, Levofloxacino y Norfloxacino.
- La selección de los 3 antibióticos citados se justifica porque son ampliamente consumidos en la comunidad internacional, incluido en Canarias, donde han sido detectados en aguas residuales urbanas.
- Los antibióticos Ciprofloxacino y Norfloxacino son analizados en el 91% y 63% de las publicaciones, respectivamente, mientras que Levofloxacino sólo aparece en el 11% de las mismas.
- Los métodos más utilizados para la detección en aguas urbanas de estas fluoroquinolonas pueden clasificarse en dos tipos principales: métodos de masas y métodos ópticos.
- Los métodos de masas se han utilizado en mayor medida que los métodos ópticos (71% frente al 29%). En la comparativa cabe destacar que los métodos de masas presentan la ventaja de alcanzar un LOD más bajo, con rangos generalmente entre 0,022 y 60 ng/l en comparación con 75 y 50000 ng/l para los métodos ópticos.
- La técnica analítica más repetida fue la SPE + UHPLC-MS/MS, la cual se empleó en el 84% de los estudios. En cuanto a la SPE, se observó que el cartucho Oasis HLB es el más frecuente, utilizándose en el 80% de las publicaciones científicas consultadas.
- Se han realizado relativamente pocos estudios con métodos de masas u ópticos para estas fluoroquinolonas en muestras de agua de mar. Sólo el 11% de las publicaciones consultadas consideraban el agua de mar, los cuales presentaron recuperaciones que oscilaban entre el 78% y el 104%, lo que sugiere la necesidad de intensificar los análisis para este tipo de aguas.

d) Respecto a la metodología.

- Se realizaron una serie de ensayos preliminares para adecuar la técnica de análisis *Solid-phase extraction + Ultra-high-performance liquid chromatography - Mass Spectrometry / Mass Spectrometry* (SPE + UHPLC-MS/MS) con muestras de agua de mar. Los objetivos específicos de estos ensayos fueron la puesta a punto de los aparatos y equipos, la evaluación de la repetibilidad de los equipos de UHPLC-MS/MS, la automatización del procedimiento y el análisis de las variables significativas en la SPE.
- Las valoraciones extraídas de los ensayos previos se resumen en la necesidad de profundizar en el análisis solo de patrones, aumentar el factor de concentración de la muestra en la SPE y la importancia de establecer una concentración uniforme de los antibióticos en todas las muestras a efectos de mejorar la comparativa. Todo con el objeto de lograr repetibilidad en los resultados, lo cual no se consigue hasta el momento.
- Tras los ensayos preliminares, se fija la secuencia metodológica a seguir en los ensayos experimentales, definiendo de forma pormenorizada las 15 etapas del procedimiento.
- De forma previa a realizar los ensayos experimentales finales, se realizan diferentes ensayos con patrones lo que se traduce en múltiples curvas de calibrado, a partir de las cuales se decide fijar una concentración final de cada antibiótico de 75µg/l en todas las muestras a ensayar.
- Una vez ajustada la técnica de análisis, además de detallar el proceso seguido en la preparación de las muestras y la SPE, se procede a realizar los ensayos experimentales finales. En estos, con objeto de lograr repetibilidad en los resultados se opta por analizar 16 muestras por antibiótico (50% de agua salada y 50% para agua de mar). Además, en el caso de Ciprofloxacino, se duplican las muestras por ser el antibiótico de mayor interés.

e) Respecto a los resultados obtenidos en los ensayos finales.

- Falta de repetibilidad.

- Se siguen observando resultados de áreas dispersos, no coherentes con los consultados en la revisión bibliográfica. Ante lo cual, se procede a analizar todos los factores a los que se podría atribuir las desviaciones de resultados detectadas.
- Del conjunto de factores analizados no se ha podido identificar ningún factor como posible causa de la escasa o nula repetibilidad.

- La opción de replicar la técnica de análisis en laboratorios externos no ha sido posible por no disponer de la técnica de análisis optimizada. En posteriores etapas de la investigación, la utilización de laboratorios externos de referencia es un aspecto de sumo interés.
- Una hipótesis por considerar es que el bajo porcentaje de recuperación sea una de las causas de la falta de repetibilidad detectada. En futuras etapas de investigación se puede explorar esta cuestión ensayando con mayores concentraciones de los antibióticos (del orden de mg) lo que previsiblemente incrementaría los porcentajes de recuperación.

- Porcentajes de recuperación.

- Las recuperaciones obtenidas en el ensayo experimental final para N=3 fueron del orden del 3-9% para el agua a 0,2 g/l de NaCl y del 9-18% para el agua a 32 g/l de NaCl.
- Se observa que múltiples factores pueden ser decisivos en el porcentaje de recuperación en muestras salinas: el cartucho elegido para la SPE, el efecto matriz, el uso de patrones internos para el enriquecimiento de los extractos finales y el proceso de lavado en la SPE.
- En futuras líneas de investigación se debe realizar un estudio profundo de la influencia de los factores enumerados, tanto a nivel individual, como en las posibles sinergias generadas entre ellas.

- Efecto sal.

- Se observa un incremento de la intensidad de la señal para los tres antibióticos en las muestras a alta concentración (32g/l de NaCl) respecto a las de baja concentración (0,2g/l de NaCl).
- Ciprofloxacino es el antibiótico más estable, ya que fue el menos afectado por el aumento de la adición de sal de 0,2 a 32 g/l, lo cual se reflejó en el valor de la pendiente de su recta de regresión.
- Norfloxacino es el antibiótico más inestable y, por tanto, el más sensible a la presencia de sal. Esto se apreció en el elevado incremento del área obtenido en la comparación entre el agua de permeado sintética y el agua de mar sintética, así como en su bajo valor en el coeficiente de regresión.
- Levofloxacino se distingue en que, tanto a bajas como a altas concentraciones de sal, es el antibiótico que presenta mayor intensidad de señal detectada y, por tanto, mayor área para ambos tipos de agua sintética.
- Se observa cierta proporcionalidad directa entre las variables: “concentración de sal” y “área detectada” en las tres fluoroquinolonas.

f) Respecto a la aplicación de la ciencia de datos a patrones y muestras.

- Se justifica el uso de la ciencia de datos como una herramienta fiable para la simulación de resultados.
- Se opta por aplicar 19 modelos de Machine Learning supervisados por su aptitud para pronosticar relaciones complejas entre múltiples variables, su aprendizaje continuo y su capacidad de predicción y automatización. Todos los modelos examinados son muy utilizados en análisis de regresión y árboles de decisión.
- La selección de los modelos óptimos se realiza a partir del análisis de una serie de métricas, las cuales permiten medir la precisión de estos.

- Predicción de patrones.

- En términos de desempeño, *rf* resultó ser el mejor modelo para Levofloxacin, *huber* para Norfloxacin y *xgboost* para Ciprofloxacin, mientras que *dt* se destacó en el análisis global para fluoroquinolonas.
- En cuanto a la precisión de los modelos, las métricas presentaron resultados óptimos para Levofloxacin y las tendencias globales de fluoroquinolonas ($R^2 > 0,97$), mientras que para Norfloxacin y Ciprofloxacin, los resultados se redujeron a aceptables ($R^2 > 0,71$).

- Factores de ajuste (λ) en las muestras.

- Los factores de ajuste calculados mediante modelos de Machine Learning supervisados a partir del histórico de ensayos realizados demostraron ser de utilidad para el ajuste de las áreas obtenidas en ambas condiciones de ensayo.
- Se aplica un criterio metodológico a partir de métricas para seleccionar el factor de ajuste en función del modelo óptimo.
- Se observa correspondencia de proporcionalidad entre los factores de ajuste, la concentración de NaCl y la concentración del antibiótico en la muestra.
- La simulación de los factores de ajuste en las áreas obtenidas en el ensayo experimental final ofreció porcentajes de recuperación del 84-98%.
- Los modelos lineales y regulares ofrecen una mejor precisión en las tres métricas analizadas (R^2 , MAE y MSE), con un 92% de los modelos clasificados como *óptimos* pertenecientes a esta categoría.

Referencias Bibliográficas.

Estilo de referencias: American Psychological Association 7th edition.

- Adriaenssens, N., Bruyndonckx, R., Versporten, A., Hens, N., Monnet, D. L., Molenberghs, G., Goossens, H., Weist, K., & Coenen, S. (2021). Consumption of quinolones in the community, European Union/European Economic Area, 1997-2017. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76, II37–II44. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab176>
- Afonso-Olivares, C., Guedes-Alonso, R., Montesdeoca-Esponda, S., Sosa-Ferrera, Z., & Santana-Rodríguez, J. J. (2015). *Evaluación de la presencia de compuestos farmacéuticos en aguas residuales procedentes de estaciones de depuración de aguas residuales (EDARS) de la isla de Gran Canaria*.
- Afonso-Olivares, C., Sosa-Ferrera, Z., & Santana-Rodríguez, J. J. (2012). Analysis of anti-inflammatory, analgesic, stimulant and antidepressant drugs in purified water from wastewater treatment plants using SPE-LC tandem mass spectrometry. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 47(6), 887–895. <https://doi.org/10.1080/10934529.2012.665005>
- Afonso-Olivares, C., Torres-Padrón, M. E., Sosa-Ferrera, Z., & Santana-Rodríguez, J. J. (2013). Assessment of the presence of pharmaceutical compounds in seawater samples from coastal area of Gran Canaria Island (Spain). *Antibiotics*, 2(2), 274–287. <https://doi.org/10.3390/antibiotics2020274>
- Alonso, J. J. S., El Kori, N., Melián-Martel, N., & Del Río-Gamero, B. (2018). Removal of ciprofloxacin from seawater by reverse osmosis. *Journal of Environmental Management*, 217, 337–345. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2018.03.108>
- Al-Qaim, F. F., Abdullah, M. P., Othman, M. R., Latip, J., & Afiq, W. M. (2013). Development of analytical method for detection of some pharmaceuticals in surface water. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 12(4), 609–616. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v12i4.25>
- Al-Qodah, Z., Al-Qudah, Y., & Assirey, E. (2019). *Separation Science and Technology ISSN: (Print) (Combined biological wastewater treatment with electrocoagulation as a post-polishing process: A review*. <https://doi.org/10.1080/01496395.2019.1626891>
- Al-Qodah, Z., Al-Qudah, Y., & Omar, W. (2019). On the performance of electrocoagulation-assisted biological treatment processes: a review on the state of the art. In *Environmental Science and Pollution Research* (Vol. 26, Issue 28, pp. 28689–28713). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-06053-6>
- Al-Qodah, Z., Tawalbeh, M., Al-Shannag, M., Al-Anber, Z., & Bani-Melhem, K. (2020). Combined electrocoagulation processes as a novel approach for enhanced pollutants removal: A state-of-the-art review. *Science of the Total Environment*, 744. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140806>
- Al-Rifai, J. H., Gabelish, C. L., & Schäfer, A. I. (2007). Occurrence of pharmaceutically active and non-steroidal estrogenic compounds in three different wastewater recycling schemes in Australia. *Chemosphere*, 69(5), 803–815. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2007.04.069>

- Ašperger, D., Tišler, V., Zrnčić, M., Mutavdžić Pavlović, D., Babić, S., Horvat, A. J. M., & Kaštelan-Macan, M. (2014). HPLC-DAD-FLD determination of veterinary pharmaceuticals in pharmaceutical industry wastewater with precolumn derivatization using fluorescamine. *Chromatographia*, 77(15–16), 1059–1066. <https://doi.org/10.1007/s10337-014-2685-x>
- B. Pauwels ; W. Verstraete. (2006). The treatment of hospital wastewater: an appraisal. *J Water Health*, 4(4), 405–416. <https://doi.org/https://doi.org/10.2166/wh.2006.0024>
- Baker, D. R., & Kasprzyk-Hordern, B. (2011). Critical evaluation of methodology commonly used in sample collection, storage and preparation for the analysis of pharmaceuticals and illicit drugs in surface water and wastewater by solid phase extraction and liquid chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1218(44), 8036–8059. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2011.09.012>
- Baranowska, I., & Kowalski, B. (2012). A rapid UHPLC method for the simultaneous determination of drugs from different therapeutic groups in surface water and wastewater. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 89(1), 8–14. <https://doi.org/10.1007/s00128-012-0634-7>
- Bayen, S., Yi, X., Segovia, E., Zhou, Z., & Kelly, B. C. (2014). Analysis of selected antibiotics in surface freshwater and seawater using direct injection in liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1338, 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2014.02.034>
- Behera, S. K., Kim, H. W., Oh, J. E., & Park, H. S. (2011). Occurrence and removal of antibiotics, hormones and several other pharmaceuticals in wastewater treatment plants of the largest industrial city of Korea. *Science of the Total Environment*. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.07.015>
- Beier, S., Cramer, C., Köster, S., Mauer, C., Palmowski, L., Schröder, H. F., & Pinnekamp, J. (2011). Full scale membrane bioreactor treatment of hospital wastewater as forerunner for hot-spot wastewater treatment solutions in high density urban areas. *Water Science and Technology*, 63(1), 66–71. <https://doi.org/10.2166/wst.2011.010>
- Ben, W., Qiang, Z., Pan, X., & Chen, M. (2009). Removal of veterinary antibiotics from sequencing batch reactor (SBR) pretreated swine wastewater by Fenton's reagent. *Water Research*, 43(17), 4392–4402. <https://doi.org/10.1016/J.WATRES.2009.06.057>
- Ben, W., Zhu, B., Yuan, X., Zhang, Y., Yang, M., & Qiang, Z. (2018). Occurrence, removal and risk of organic micropollutants in wastewater treatment plants across China: Comparison of wastewater treatment processes. *Water Research*, 130, 38–46. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.11.057>
- Bengoa, E. L., Sanz, M. M., & de Abajo Iglesias, F. J. (2002). Trends in antibiotic consumption in Spain, 1985-2000. *Medicina Clinica*. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(02\)72453-6](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(02)72453-6)
- Berthod, L., Roberts, G., & Mills, G. A. (2014). A solid-phase extraction approach for the identification of pharmaceutical–sludge adsorption mechanisms. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 4(2), 117–124. <https://doi.org/10.1016/J.JPHA.2013.08.003>
- Bilal, M., Mehmood, S., Rasheed, T., & Iqbal, H. M. N. (2020). Antibiotics traces in the aquatic environment: persistence and adverse environmental impact. *Current Opinion in Environmental Science & Health*, 13, 68–74. <https://doi.org/10.1016/J.COESH.2019.11.005>

- Bishop, C. M., & Nasrabadi, N. M. (2006). *Pattern recognition and machine learning* (Vol. 4, Issue 4). Springer.
- Blaak, H., Kemper, M. A., de Man, H., van Leuken, J. P. G., Schijven, J. F., van Passel, M. W. J., Schmitt, H., & de Roda Husman, A. M. (2021). Nationwide surveillance reveals frequent detection of carbapenemase-producing Enterobacterales in Dutch municipal wastewater. *Science of the Total Environment*, 776, 145925. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.145925>
- Boleda, M. R., Galceran, M. T., & Ventura, F. (2011). Behavior of pharmaceuticals and drugs of abuse in a drinking water treatment plant (DWTP) using combined conventional and ultrafiltration and reverse osmosis (UF/RO) treatments. *Environmental Pollution*. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2011.02.051>
- Borecka, M., Białk-Bielińska, A., Siedlewicz, G., Kornowska, K., Kumirska, J., Stepnowski, P., & Pazdro, K. (2013). A new approach for the estimation of expanded uncertainty of results of an analytical method developed for determining antibiotics in seawater using solid-phase extraction disks and liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry technique. *Journal of Chromatography A*, 1304, 138–146. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.07.018>
- Brandt, E. M. F., de Queiroz, F. B., Afonso, R. J. C. F., Aquino, S. F., & Chernicharo, C. A. L. (2013). Behaviour of pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in simplified sewage treatment systems. *Journal of Environmental Management*, 128, 718–726. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2013.06.003>
- Breiman, L. (1984). Classification and Regression Trees. In *The Wadsworth & Brooks/Cole*. Advanced Books & Software.
- Breiman, L. (2001a). Random Forests. *Machine Learning*, 45(1), 5–32. <https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>
- Breiman, L. (2001b). Random Forests. *Machine Learning*, 45(1), 5–32. <https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>
- Brenner, C. G. B., Mallmann, C. A., Arsand, D. R., Mayer, F. M., & Martins, A. F. (2011). Determination of Sulfamethoxazole and Trimethoprim and Their Metabolites in Hospital Effluent. *CLEAN – Soil, Air, Water*, 39(1), 28–34. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/clen.201000162>
- Brown, A. K., & Wong, C. S. (2018). Distribution and fate of pharmaceuticals and their metabolite conjugates in a municipal wastewater treatment plant. *Water Research*. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2018.08.034>
- Cai, Y., Yu'e Cai, ; Ā, Shi, Y., Liu, J., Mou, S., & Lu, Y. (2007). A liquid-liquid extraction technique for phthalate esters with water-soluble organic solvents by adding inorganic salts. *Microchim Acta*, 157, 73–79. <https://doi.org/10.1007/s00604-006-0625-7>
- Canhoto, A. I., & Clear, F. (2020). Artificial intelligence and machine learning as business tools: A framework for diagnosing value destruction potential. *Business Horizons*, 63(2), 183–193. <https://doi.org/10.1016/J.BUSHOR.2019.11.003>
- Carballa, M., Omil, F., & Lema, J. M. (2005). Removal of cosmetic ingredients and pharmaceuticals in sewage primary treatment. *Water Research*, 39(19), 4790–4796. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2005.09.018>

- Carvalho, I. T., & Santos, L. (2016). Antibiotics in the aquatic environments: A review of the European scenario. In *Environment International*.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.06.025>
- Cassini, A., Högberg, L. D., Plachouras, D., Quattrocchi, A., Hoxha, A., Simonsen, G. S., Colomb-Cotinat, M., Kretzschmar, M. E., Devleeschauwer, B., Cecchini, M., Ouakrim, D. A., Oliveira, T. C., Struelens, M. J., Suetens, C., Monnet, D. L., Strauss, R., Mertens, K., Struyf, T., Catry, B., ... Hopkins, S. (2019). Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 19(1), 56–66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)
- Cesa-Bianchi, N., & Lugosi, G. (2006). *Prediction, Learning, and Games*. Cambridge University Press. <https://doi.org/DOI: 10.1017/CBO9780511546921>
- Chand Basha, S., Rajesh Babu, K., Madhu, M., Pradeep Kumar, Y., & Gopinath, C. (2015). Recycling of drugs from expired drug products: Comprehensive review. *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences*, 6(2), 2596–2599. www.jgtps.com
- Chen, J., Liu, Y. S., Zhang, J. N., Yang, Y. Q., Hu, L. X., Yang, Y. Y., Zhao, J. L., Chen, F. R., & Ying, G. G. (2017). Removal of antibiotics from piggery wastewater by biological aerated filter system: Treatment efficiency and biodegradation kinetics. *Bioresource Technology*, 238, 70–77. <https://doi.org/10.1016/J.BIORTECH.2017.04.023>
- Chen, K., & Zhou, J. L. (2014). Occurrence and behavior of antibiotics in water and sediments from the Huangpu River, Shanghai, China. *Chemosphere*, 95, 604–612.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.09.119>
- Chen L, D. Y. L. L. (2003). Kinetics of P-chlorophenol wastewater treatment by UV/H₂O₂ oxidation. *Environ. Sci.*, 24 (5), 106–109.
- Chen, M. J., Liu, Y. T., Lin, C. W., Ponnusamy, V. K., & Jen, J. F. (2013). Rapid determination of triclosan in personal care products using new in-tube based ultrasound-assisted salt-induced liquid–liquid microextraction coupled with high performance liquid chromatography-ultraviolet detection. *Analytica Chimica Acta*, 767(1), 81–87.
<https://doi.org/10.1016/J.ACA.2013.01.014>
- Chen, Q., An, X., Li, H., Su, J., Ma, Y., & Zhu, Y. G. (2016). Long-term field application of sewage sludge increases the abundance of antibiotic resistance genes in soil. *Environment International*, 92–93, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.03.026>
- Chen, T., & Guestrin, C. (2016). Xgboost: A scalable tree boosting system. *Proceedings of the 22nd Acm Sigkdd International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*, 785–794.
- Chen, Y., Cao, Q., Deng, S., Huang, J., Wang, B., & Yu, G. (2013). Determination of pharmaceuticals from various therapeutic classes in dewatered sludge by pressurized liquid extraction and high performance liquid chromatography and tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 93(11), 1159–1173. <https://doi.org/10.1080/03067319.2012.717271>
- Chen, Y., Vymazal, J., Březinová, T., Koželuh, M., Kule, L., Huang, J., & Chen, Z. (2016). Occurrence, removal and environmental risk assessment of pharmaceuticals and personal care products in rural wastewater treatment wetlands. *Science of The Total Environment*, 566–567, 1660–1669. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2016.06.069>

- Cheng, D. L., Ngo, H. H., Guo, W. S., Liu, Y. W., Zhou, J. L., Chang, S. W., Nguyen, D. D., Bui, X. T., & Zhang, X. B. (2018). Bioprocessing for elimination antibiotics and hormones from swine wastewater. *Science of The Total Environment*, 621, 1664–1682. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2017.10.059>
- Ciprofloxacin | C17H18FN3O3 - PubChem. (2022). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2764>
- Comerton, A. M., Andrews, R. C., Bagley, D. M., & Hao, C. (2008). The rejection of endocrine disrupting and pharmaceutically active compounds by NF and RO membranes as a function of compound and water matrix properties. *Journal of Membrane Science*, 313(1–2), 323–335. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2008.01.021>
- Crammer, K., Dekel, O., Keshet, J., Shalev-Shwartz, S., Singer, Y., & Warmuth, M. K. (2006). Online passive-aggressive algorithms. *Journal of Machine Learning Research*, 7(3).
- da Silva, D. C., & Oliveira, C. C. (2018). Development of Micellar HPLC-UV Method for Determination of Pharmaceuticals in Water Samples. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9143730>
- Dastyar, W., Amani, T., & Elyasi, S. (2015). Investigation of affecting parameters on treating high-strength compost leachate in a hybrid EGSB and fixed-bed reactor followed by electrocoagulation–flotation process. *Process Safety and Environmental Protection*, 95, 1–11. <https://doi.org/10.1016/J.PSEP.2015.01.012>
- Davies, J. (1996). Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiología (Madrid, Spain)*, 12(1), 9–16. <https://doi.org/10.1128/mmbr.00016-10>
- de Jesus Gaffney, V., Almeida, C. M. M., Rodrigues, A., Ferreira, E., Benoliel, M. J., & Cardoso, V. V. (2015). Occurrence of pharmaceuticals in a water supply system and related human health risk assessment. *Water Research*. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.10.027>
- de la Cruz, N., Giménez, J., Esplugas, S., Grandjean, D., de Alencastro, L. F., & Pulgarín, C. (2012). Degradation of 32 emergent contaminants by UV and neutral photo-fenton in domestic wastewater effluent previously treated by activated sludge. *Water Research*. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2012.01.014>
- de Oliveira, M., Frihling, B. E. F., Velasques, J., Filho, F. J. C. M., Cavalheri, P. S., & Migliolo, L. (2020). Pharmaceuticals residues and xenobiotics contaminants: Occurrence, analytical techniques and sustainable alternatives for wastewater treatment. *Science of the Total Environment*, 705, 135568. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135568>
- del Arco, J. (1987). Farmacia profesional economía y gestión. In *Farmacia Profesional* (Vol. 28, Issue 5). Haymarket. <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-antibioticos-situacion-actual-X0213932414516605>
- di Cesare, A., Eckert, E. M., & Corno, G. (2016). Co-selection of antibiotic and heavy metal resistance in freshwater bacteria. *Journal of Limnology*, 75(2S), 59–66. <https://doi.org/10.4081/jlimnol.2016.1198>
- Díaz-Cruz, M. S., García-Galán, M. J., & Barceló, D. (2008). Highly sensitive simultaneous determination of sulfonamide antibiotics and one metabolite in environmental waters by liquid chromatography–quadrupole linear ion trap–mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1193(1–2), 50–59. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2008.03.029>

- Dietterich, T. (1995). Overfitting and undercomputing in machine learning. *ACM Computing Surveys (CSUR)*, 27(3), 326–327.
- Dietterich, T. G. (2000). An Experimental Comparison of Three Methods for Constructing Ensembles of Decision Trees: Bagging, Boosting, and Randomization. *Machine Learning*, 40(2), 139–157. <https://doi.org/10.1023/A:1007607513941>
- Dinh-Duc Nguyen, S.-D. K. & Yong-S. Y. (2014). Enhanced phosphorus and COD removals for retrofit of existing sewage treatment by electrocoagulation process with cylindrical aluminum electrodes. *Desalination and Water Treatment*, 52(13–15), 2388–2399.
- Dolar, D., Košutić, K., Pavlović, D. M., & Kunst, B. (2009). Removal of emerging contaminants of industrial origin by NF/RO - A pilot scale study. *Desalination and Water Treatment*, 6(1–3), 197–203. <https://doi.org/10.5004/dwt.2009.636>
- Drewes, J. E., Bellona, C., Oedekoven, M., Xu, P., Kim, T. U., & Amy, G. (2005). Rejection of wastewater-derived micropollutants in high-pressure membrane applications leading to indirect potable reuse. *Environmental Progress*, 24(4), 400–409. <https://doi.org/10.1002/ep.10110>
- Durand, G. A., Raoult, D., & Dubourg, G. (2019). Antibiotic discovery: history, methods and perspectives. In *International Journal of Antimicrobial Agents*. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.11.010>
- Efron, B., Hastie, T., Johnstone, I., & Tibshirani, R. (2004). Least angle regression. *The Annals of Statistics*, 32(2), 407–499. <https://doi.org/10.1214/009053604000000067>
- Ejhed, H., Fång, J., Hansen, K., Graae, L., Rahmberg, M., Magnér, J., Dorgeloh, E., & Plaza, G. (2018). The effect of hydraulic retention time in onsite wastewater treatment and removal of pharmaceuticals, hormones and phenolic utility substances. *Science of the Total Environment*, 618, 250–261. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.11.011>
- Elyasi, S., Amani, T., & Dastyar, W. (2015). *A Comprehensive Evaluation of Parameters Affecting Treating High-Strength Compost Leachate in Anaerobic Baffled Reactor Followed by Electrocoagulation-Flotation Process*. <https://doi.org/10.1007/s11270-014-2279-0>
- Esther, M., Padrón, T., Afonso-Olivares, C., Sosa-Ferrera, Z., & Santana-Rodríguez, J. J. (2014). molecules Microextraction Techniques Coupled to Liquid Chromatography with Mass Spectrometry for the Determination of Organic Micropollutants in Environmental Water Samples. *Molecules*, 19, 10320–10349. <https://doi.org/10.3390/molecules190710320>
- Estrada-Arriaga, E. B., Cortés-Muñoz, J. E., González-Herrera, A., Calderón-Mólgora, C. G., de Lourdes Rivera-Huerta, Ma., Ramírez-Camperos, E., Montellano-Palacios, L., Gelover-Santiago, S. L., Pérez-Castrejón, S., Cardoso-Vigueros, L., Martín-Domínguez, A., & García-Sánchez, L. (2016). Assessment of full-scale biological nutrient removal systems upgraded with physico-chemical processes for the removal of emerging pollutants present in wastewaters from Mexico. *Science of The Total Environment*, 571, 1172–1182. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.07.118>
- EUR-Lex - 32020D1161 - EN - EUR-Lex. (2022). https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?toc=OJ%3AL%3A2020%3A257%3ATOC&uri=uriserv%3AOJL_.2020.257.01.0032.01.ENG
- EUR-Lex - 32022D1307 - EN - EUR-Lex. (2022). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32022D1307>

- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2015). *Geographical distribution of the consumption of Antibacterials For Systemic Use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2015*. 2–5. <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial-consumption/esac-net-database/Pages/geo-distribution-consumption.aspx>
- Farré, M., Petrovic, M., & Barceló, D. (2007). Recently developed GC/MS and LC/MS methods for determining NSAIDs in water samples. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 387(4), 1203–1214. <https://doi.org/10.1007/s00216-006-0936-x>
- Feng, G., Huang, H., & Chen, Y. (2021). Effects of emerging pollutants on the occurrence and transfer of antibiotic resistance genes : A review. *Journal of Hazardous Materials*, 420(February), 126602. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.126602>
- Ferguson, P. J., Bernot, M. J., Doll, J. C., & Lauer, T. E. (2013). Detection of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in near-shore habitats of southern Lake Michigan. *Science of the Total Environment*, 458–460, 187–196. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.04.024>
- Fernández Rodríguez, C., Afonso Olivares, C., Martín González, A., Ojeda González, R. J., Domínguez Santana, O., Santana Rodríguez, J. J., Susial, P., & Doña Rodríguez, J. M. (2015). Tratamientos Avanzados Para Un Uso Potable Indirecto De Aguas Regeneradas. *II Workshop “Estudio, Aprovechamiento y Gestión Del Agua En Terrenos e Islas Volcánicas” Las Palmas de Gran Canaria, 2015*, 349–356. https://accedacris.ulpgc.es/bitstream/10553/13552/2/0706213_00000_0000.pdf
- Fiorentino, A., Esteban, B., Garrido-Cardenas, J. A., Kowalska, K., Rizzo, L., Aguera, A., & Pérez, J. A. S. (2019). Effect of solar photo-Fenton process in raceway pond reactors at neutral pH on antibiotic resistance determinants in secondary treated urban wastewater. *Journal of Hazardous Materials*, 378(June), 120737. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.06.014>
- Freund, Y., & Schapire, R. E. (1996). Experiments with a new boosting algorithm. *ICML*, 96, 148–156.
- Friedman, J. H. (2001). Greedy Function Approximation: A Gradient Boosting Machine. *The Annals of Statistics*, 29(5), 1189–1232. <http://www.jstor.org/stable/2699986>
- García-Galán, M. J., Díaz-Cruz, S., & Barceló, D. (2013). Multiresidue trace analysis of sulfonamide antibiotics and their metabolites in soils and sewage sludge by pressurized liquid extraction followed by liquid chromatography–electrospray–quadrupole linear ion trap mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1275, 32–40. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2012.12.004>
- García-Galán, M. J., Silvia Díaz-Cruz, M., & Barceló, D. (2008). Identification and determination of metabolites and degradation products of sulfonamide antibiotics. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 27(11), 1008–1022. <https://doi.org/10.1016/J.TRAC.2008.10.001>
- Gautam, A. K., Kumar, S., & Sabumon, P. C. (2007). Preliminary study of physico-chemical treatment options for hospital wastewater. *Journal of Environmental Management*, 83(3), 298–306. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2006.03.009>

- Gerrity, D., Gamage, S., Holady, J. C., Mawhinney, D. B., Quiñones, O., Trenholm, R. A., & Snyder, S. A. (2011). Pilot-scale evaluation of ozone and biological activated carbon for trace organic contaminant mitigation and disinfection. *Water Research*. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.12.031>
- Geurts, P., Ernst, D., & Wehenkel, L. (2006). Extremely randomized trees. *Machine Learning*, 63(1), 3–42. <https://doi.org/10.1007/s10994-006-6226-1>
- Gezahegn, T., Tegegne, B., Zewge, F., & Chandravanshi, B. S. (2019). Salting-out assisted liquid-liquid extraction for the determination of ciprofloxacin residues in water samples by high performance liquid chromatography-diode array detector. *BMC Chemistry*, 13(3). <https://doi.org/10.1186/s13065-019-0543-5>
- González-Gaya, B., Cherta, L., Nozal, L., & Rico, A. (2018). An optimized sample treatment method for the determination of antibiotics in seawater, marine sediments and biological samples using LC-TOF/MS. *Science of the Total Environment*, 643, 994–1004. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.06.079>
- Gothwal, R., & Shashidhar, T. (2015). Antibiotic Pollution in the Environment: A Review. *Clean - Soil, Air, Water*, 43(4), 479–489. <https://doi.org/10.1002/clen.201300989>
- Gracia-Lor, E., Sancho, J. v., & Hernández, F. (2011). Multi-class determination of around 50 pharmaceuticals, including 26 antibiotics, in environmental and wastewater samples by ultra-high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1218(16), 2264–2275. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2011.02.026>
- Gracia-Lor, E., Sancho, J. v., Serrano, R., & Hernández, F. (2012). Occurrence and removal of pharmaceuticals in wastewater treatment plants at the Spanish Mediterranean area of Valencia. *Chemosphere*. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.12.025>
- Gros, M., Petrović, M., & Barceló, D. (2006). Development of a multi-residue analytical methodology based on liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) for screening and trace level determination of pharmaceuticals in surface and wastewaters. *Talanta*. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2006.05.024>
- Gros, M., Petrović, M., & Barceló, D. (2006). Multi-residue analytical methods using LC-tandem MS for the determination of pharmaceuticals in environmental and wastewater samples: A review. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 386(4), 941–952. <https://doi.org/10.1007/s00216-006-0586-z>
- Gros, M., Rodríguez-Mozaz, S., & Barceló, D. (2013). Rapid analysis of multiclass antibiotic residues and some of their metabolites in hospital, urban wastewater and river water by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-linear ion trap tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1292, 173–188. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2012.12.072>
- Grupo de Análisis Químico Medio Ambiental - ULPGC. (2025). <https://www.aqma.ulpgc.es/>
- Guedes-Alonso, R., Afonso-Olivares, C., Montesdeoca-Esponda, S., Sosa-Ferrera, Z., & Santana-Rodríguez, J. J. (2013). An assessment of the concentrations of pharmaceutical compounds in wastewater treatment plants on the island of Gran Canaria (Spain). *SpringerPlus*, 2(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-2-24>
- Gupta, A., Joshi, R., Kanvinde, N., Gerela, P., & Laban, R. M. (2023). Metric Effects Based on Fluctuations in Values of k in Nearest Neighbor Regressor. In I. J. Jacob, S.

- Kolandapalayam Shanmugam, & I. Izonin (Eds.), *Data Intelligence and Cognitive Informatics* (pp. 131–140). Springer Nature Singapore.
https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-981-19-6004-8_12
- Gupta, M., Jain, A., & Verma, K. K. (2009). Salt-assisted liquid–liquid microextraction with water-miscible organic solvents for the determination of carbonyl compounds by high-performance liquid chromatography. *Talanta*, 80(2), 526–531.
<https://doi.org/10.1016/J.TALANTA.2009.07.021>
- Gupta, R., Yadav, A. K., Jha, S. K., & Pathak, P. K. (2024). Composition of feature selection techniques for improving the global horizontal irradiance estimation via machine learning models. *Thermal Science and Engineering Progress*, 48, 102394.
<https://doi.org/10.1016/J.TSEP.2024.102394>
- Hampel, F. R. (1992). Introduction to Huber (1964) Robust Estimation of a Location Parameter. In N. L. Kotz Samuel and Johnson (Ed.), *Breakthroughs in Statistics: Methodology and Distribution* (pp. 479–491). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-4380-9_34
- Han, Y., Yang, L., Chen, X., Cai, Y., Zhang, X., Qian, M., Chen, X., Zhao, H., Sheng, M., Cao, G., & Shen, G. (2020). Removal of veterinary antibiotics from swine wastewater using anaerobic and aerobic biodegradation. *Science of The Total Environment*, 709, 136094.
<https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2019.136094>
- Hastie, T., Tibshirani, R., & Friedman, J. (2017). *The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction*. Springer.
- Herrera-Herrera, A. v., Hernández-Borges, J., Borges-Miquel, T. M., & Rodríguez-Delgado, M. ángel. (2013). Dispersive liquid-liquid microextraction combined with ultra-high performance liquid chromatography for the simultaneous determination of 25 sulfonamide and quinolone antibiotics in water samples. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 75, 130–137. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2012.11.026>
- Hoerl, A. E., & Kennard, R. W. (1970). Ridge Regression: Biased Estimation for Nonorthogonal Problems. *Technometrics*, 12(1), 55–67. <https://doi.org/10.1080/00401706.1970.10488634>
- Huang, A., Yan, M., Lin, J., Xu, L., Gong, H., & Gong, H. (2021). A review of processes for removing antibiotics from breeding wastewater. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 18, Issue 9). MDPI AG.
<https://doi.org/10.3390/ijerph18094909>
- Huang, X., Qiu, N., Yuan, D., & Lin, Q. (2010). Preparation of a mixed stir bar for sorptive extraction based on monolithic material for the extraction of quinolones from wastewater. *Journal of Chromatography A*, 1217(16), 2667–2673.
<https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2009.09.072>
- Hube, S., & Wu, B. (2021). Mitigation of emerging pollutants and pathogens in decentralized wastewater treatment processes: A review. *Science of the Total Environment*, 779, 146545.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146545>
- Huber, P. J. (1973). Robust Regression: Asymptotics, Conjectures and Monte Carlo. *The Annals of Statistics*, 1(5), 799–821. <http://www.jstor.org/stable/2958283>
- Huber, P. J. (1992). Robust Estimation of a Location Parameter. In S. Kotz & N. L. Johnson (Eds.), *Breakthroughs in Statistics: Methodology and Distribution* (pp. 492–518). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-4380-9_35

- Hussain, S., Naeem, M., & Chaudhry, M. N. (2017). Estimation of residual antibiotics in soil and underground water of areas affected by pharmaceutical wastewater in Lahore. *Journal of Water Chemistry and Technology*, 39(1), 56–60. <https://doi.org/10.3103/S1063455X1701009X>
- Iglesias, A., Nebot, C., Vázquez, B. I., Coronel-Olivares, C., Franco Abuín, C. M., & Cepeda, A. (2010). Monitoring the Presence of 13 Active Compounds in Surface Water Collected from Rural Areas in Northwestern Spain. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 11, 11. <https://doi.org/10.3390/ijerph110505251>
- Imane, M., Aoula, E.-S., & Achouyab, E. H. (2022). Using Bayesian Ridge Regression to predict the Overall Equipment Effectiveness performance. *2022 2nd International Conference on Innovative Research in Applied Science, Engineering and Technology (IRASET)*, 1–4. <https://doi.org/10.1109/IRASET52964.2022.9738316>
- Inicio - PyCaret. (2025). <https://pycaret.org/>
- James, G., Witten, D., Hastie, T., & Tibshirani, R. (2013). *An introduction to statistical learning* (Vol. 112). Springer.
- Jank, L., Hoff, R. B., Costa, F. J. da, & Pizzolato, T. M. (2014). Simultaneous determination of eight antibiotics from distinct classes in surface and wastewater samples by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography–electrospray ionisation mass spectrometry. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 94(10), 1013–1037. <https://doi.org/10.1080/03067319.2014.914184>
- Jelić, A., Petrović, M., & Barceló, D. (2009). Multi-residue method for trace level determination of pharmaceuticals in solid samples using pressurized liquid extraction followed by liquid chromatography/quadrupole-linear ion trap mass spectrometry. *Talanta*, 80(1), 363–371. <https://doi.org/10.1016/J.TALANTA.2009.06.077>
- Jiang, J. J., Lee, C. L., & Fang, M. der. (2014). Emerging organic contaminants in coastal waters: Anthropogenic impact, environmental release and ecological risk. *Marine Pollution Bulletin*, 85(2), 391–399. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2013.12.045>
- Joint, F. A. O., & Additives, W. H. O. E. C. on F. (2005). Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food/prepared by the sixty-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JEFCA). *Toxicological Evaluation of Certain Veterinary Drug Residues in Food/Prepared by the Sixty-Second Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JEFCA)*.
- Kachhawaha, A. S., Nagarnaik, P. M., Pudale, A., & Labhasetwar, P. K. (2017a). Optimization of a Modified QuEChERS Method for Multiresidue Analysis of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Sewage and Surface Water by LC-MS/MS. *Journal of Aoac International*, 100(3). <https://doi.org/10.5740/jaoacint.17-0060>
- Kachhawaha, A. S., Nagarnaik, P. M., Pudale, A., & Labhasetwar, P. K. (2017b). Optimization of a Modified QuEChERS Method for Multiresidue Analysis of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Sewage and Surface Water by LC-MS/MS. *Journal of Aoac International*, 100(3). <https://doi.org/10.5740/jaoacint.17-0060>
- Kairigo, P., Ngumba, E., Sundberg, L. R., Gachanja, A., & Tuhkanen, T. (2020). Occurrence of antibiotics and risk of antibiotic resistance evolution in selected Kenyan wastewaters, surface waters and sediments. *Science of the Total Environment*, 720, 137580. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.137580>

- Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R. M., & Guwy, A. J. (2009). The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters. *Water Research*. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2008.10.047>
- Kasprzyk-Hordern, B., Ziólek, M., & Nawrocki, J. (2003). Catalytic ozonation and methods of enhancing molecular ozone reactions in water treatment. *Applied Catalysis B: Environmental*, 46(4), 639–669. [https://doi.org/10.1016/S0926-3373\(03\)00326-6](https://doi.org/10.1016/S0926-3373(03)00326-6)
- Kataki, S., Chatterjee, S., Vairale, M. G., Sharma, S., & Dwivedi, S. K. (2021). Concerns and strategies for wastewater treatment during COVID-19 pandemic to stop plausible transmission. *Resources, Conservation and Recycling*, 164(September 2020), 105156. <https://doi.org/10.1016/j.resconrec.2020.105156>
- Ke, G., Meng, Q., Finley, T., Wang, T., Chen, W., Ma, W., Ye, Q., & Liu, T.-Y. (2017a). LightGBM: A Highly Efficient Gradient Boosting Decision Tree. In I. Guyon, U. Von Luxburg, S. Bengio, H. Wallach, R. Fergus, S. Vishwanathan, & R. Garnett (Eds.), *Advances in Neural Information Processing Systems* (Vol. 30). Curran Associates, Inc. https://proceedings.neurips.cc/paper_files/paper/2017/file/6449f44a102fde848669bdd9eb6b76fa-Paper.pdf
- Ke, G., Meng, Q., Finley, T., Wang, T., Chen, W., Ma, W., Ye, Q., & Liu, T.-Y. (2017b). LightGBM: a highly efficient gradient boosting decision tree. *Proceedings of the 31st International Conference on Neural Information Processing Systems*, 3149–3157.
- Khan, S. J., Wintgens, T., Sherman, P., Zaricky, J., & Schäfer, A. I. (2004). Removal of hormones and pharmaceuticals in the advanced water recycling demonstration plant in Queensland, Australia. *Water Science and Technology*, 50(5), 15–22. <https://doi.org/10.2166/wst.2004.0303>
- Kleywegt, S., Pileggi, V., Yang, P., Hao, C., Zhao, X., Rocks, C., Thach, S., Cheung, P., & Whitehead, B. (2011). Pharmaceuticals, hormones and bisphenol A in untreated source and finished drinking water in Ontario, Canada - Occurrence and treatment efficiency. *Science of the Total Environment*. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.01.010>
- Kostich, M. S., Batt, A. L., & Lazorchak, J. M. (2014). Concentrations of prioritized pharmaceuticals in effluents from 50 large wastewater treatment plants in the US and implications for risk estimation. *Environmental Pollution*. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2013.09.013>
- Košutić, K., Dolar, D., Ašperger, D., & Kunst, B. (2007). Removal of antibiotics from a model wastewater by RO/NF membranes. *Separation and Purification Technology*. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2006.07.015>
- Kovalova, L., Siegrist, H., Singer, H., Wittmer, A., & McArdell, C. S. (2012). Hospital wastewater treatment by membrane bioreactor: Performance and efficiency for organic micropollutant elimination. *Environmental Science and Technology*, 46(3), 1536–1545. <https://doi.org/10.1021/es203495d>
- Kovalova, L., Siegrist, H., von Gunten, U., Eugster, J., Hagenbuch, M., Wittmer, A., Moser, R., & McArdell, C. S. (2013). Elimination of micropollutants during post-treatment of hospital wastewater with powdered activated carbon, ozone, and UV. *Environmental Science and Technology*, 47(14), 7899–7908. <https://doi.org/10.1021/es400708w>

- Kümmerer, K. (2001). Drugs in the environment: Emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources - A review. *Chemosphere*. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(01\)00144-8](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(01)00144-8)
- Kümmerer, K. (2009). Antibiotics in the aquatic environment - A review - Part I. In *Chemosphere*. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.11.086>
- Larsson, D. G. J. (2014). Pollution from drug manufacturing: Review and perspectives. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1656). <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0571>
- Larsson, D. G. J., de Pedro, C., & Paxeus, N. (2007). Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *Journal of Hazardous Materials*, 148(3), 751–755. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2007.07.008>
- Lee, I., & Shin, Y. J. (2020). Machine learning for enterprises: Applications, algorithm selection, and challenges. *Business Horizons*, 63(2), 157–170. <https://doi.org/10.1016/J.BUSHOR.2019.10.005>
- Leopoldo Mendoza-Espinosa, & Tom Stephenson. (1999). A Review of Biological Aerated Filters (BAFs) for Wastewater Treatment. *Environmental Engineering Science*, 16(3), 201–216.
- Lesser, L. E., Mora, A., Moreau, C., Mahlknecht, J., Hernández-Antonio, A., Ramírez, A. I., & Barrios-Piña, H. (2018). Survey of 218 organic contaminants in groundwater derived from the world's largest untreated wastewater irrigation system: Mezquital Valley, Mexico. *Chemosphere*, 198, 510–521. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.01.154>
- Leung, H. W., Minh, T. B., Murphy, M. B., Lam, J. C. W., So, M. K., Martin, M., Lam, P. K. S., & Richardson, B. J. (2012). Distribution, fate and risk assessment of antibiotics in sewage treatment plants in Hong Kong, South China. *Environment International*. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2011.03.004>
- Levofloxacin | C18H20FN3O4 - PubChem. (2022). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/149096#section=Mass-Spectrometry>
- Li, D., Yang, M., Hu, J., Ren, L., Zhang, Y., & Li, K. (2008). Determination and fate of oxytetracycline and related compounds in oxytetracycline production wastewater and the receiving river. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 27(1), 80–86. <https://doi.org/10.1897/07-080.1>
- Li, L. G., Xia, Y., & Zhang, T. (2017). Co-occurrence of antibiotic and metal resistance genes revealed in complete genome collection. *ISME Journal*, 11(3), 651–662. <https://doi.org/10.1038/ismej.2016.155>
- Li, S., Shi, W., Liu, W., Li, H., Zhang, W., Hu, J., Ke, Y., Sun, W., & Ni, J. (2018). A duodecennial national synthesis of antibiotics in China's major rivers and seas (2005–2016). *Science of the Total Environment*, 615, 906–917. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.09.328>
- Lin, X., Xu, J., Keller, A. A., He, L., Gu, Y., Zheng, W., Sun, D., Lu, Z., Huang, J., Huang, X., & Li, G. (2020). Occurrence and risk assessment of emerging contaminants in a water reclamation and ecological reuse project. *Science of the Total Environment*, 744. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140977>

- Lindmark, J., Thorin, E., Bel Fdhila, R., & Dahlquist, E. (2014). Effects of mixing on the result of anaerobic digestion: Review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 40, 1030–1047. <https://doi.org/10.1016/J.RSER.2014.07.182>
- Liu J, Y. N. X. Y. H. XF. (2016). Effect of Constructed Wetland Configuration on the Removal of Nitrogen Pollutants and Antibiotics in Aquaculture Wastewater. *Huan Jing Ke Xue*, 37(9), 3430–3437.
- Liu, P., Zhang, H., Feng, Y., Yang, F., & Zhang, J. (2014). Removal of trace antibiotics from wastewater: A systematic study of nanofiltration combined with ozone-based advanced oxidation processes. *Chemical Engineering Journal*, 240, 211–220. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2013.11.057>
- Liu, Y., Wang, Y., & Zhang, J. (2012). New Machine Learning Algorithm: Random Forest. In B. Liu, M. Ma, & J. Chang (Eds.), *Information Computing and Applications* (pp. 246–252). Springer Berlin Heidelberg.
- Locatelli, M. A. F., Sodr , F. F., & Jardim, W. F. (2011). Determination of Antibiotics in Brazilian Surface Waters Using Liquid Chromatography–Electrospray Tandem Mass Spectrometry. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 60(3), 385–393. <https://doi.org/10.1007/s00244-010-9550-1>
- López-Serna, R., Petrovi , M., & Barceló, D. (2011). Development of a fast instrumental method for the analysis of pharmaceuticals in environmental and wastewaters based on ultra high performance liquid chromatography (UHPLC)–tandem mass spectrometry (MS/MS). *Chemosphere*, 85(8), 1390–1399. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2011.07.071>
- Luo, Y., Guo, W., Ngo, H. H., Nghiem, L. D., Hai, F. I., Zhang, J., Liang, S., & Wang, X. C. (2014). A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment. *Science of the Total Environment*, 473–474, 619–641. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.12.065>
- M. Sagaseta de Ilurdoz, J. Jaime Sadhwani, & J. Vaswani Reboso. (2022). Antibiotic removal processes from water & wastewater for the protection of the aquatic environment - a review. *Journal of Water Process Engineering*, 45, 102474. <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2021.102474>
- Ma, X. Y., Li, Q., Wang, X. C., Wang, Y., Wang, D., & Ngo, H. H. (2018). Micropollutants removal and health risk reduction in a water reclamation and ecological reuse system. *Water Research*, 138, 272–281. <https://doi.org/10.1016/J.WATRES.2018.03.059>
- Mace, S., & Mata-Alvarez, J. (2002). *Utilization of SBR Technology for Wastewater Treatment: An Overview*. <https://doi.org/10.1021/ie0201821>
- Magiera, S., Kolanowska, A., & Baranowski, J. (2016). Salting-out assisted extraction method coupled with hydrophilic interaction liquid chromatography for determination of selected β -blockers and their metabolites in human urine. *Journal of Chromatography B*, 1022, 93–101. <https://doi.org/10.1016/J.JCHROMB.2016.04.010>
- Makridakis, S., Spiliotis, E., & Assimakopoulos, V. (2018). Statistical and Machine Learning forecasting methods: Concerns and ways forward. *PloS One*, 13(3), e0194889.
- Mapas de consumo en salud humana | PRAN*. (2022). <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/vigilancia/mapas-de->

consumo/consumo-antibioticos-humana/consumos-antibioticos-extrahospitalarios-por-comunidades

- Marathe, N. P., Regina, V. R., Walujkar, S. A., Charan, S. S., Moore, E. R. B., Larsson, D. G. J., & Shouche, Y. S. (2013). A treatment plant receiving waste water from multiple bulk drug manufacturers is a reservoir for highly multi-drug resistant integron-bearing bacteria. *PloS One*, 8(10), 2–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077310>
- Martínez Bueno, M. J., Agüera, A., Gómez, M. J., Dolores Hernando, M., García-Reyes, J. F., & Fernández-Alba, A. R. (2007). Application of Liquid Chromatography/ Quadrupole-Linear Ion Trap Mass Spectrometry and Time-of-Flight Mass Spectrometry to the Determination of Pharmaceuticals and Related Contaminants in Wastewater. *Analytical Chemistry*, 79(24), 9372–9384. <https://doi.org/10.1021/ac0715672>
- Martínez Bueno, M. J., Hernando, M. D., Herrera, S., Gómez, M. J., Fernandez-Alba, A. R., Bustamante, I., & García-Calvo, E. (2010). Pilot survey of chemical contaminants from industrial and human activities in river waters of Spain. *Anal. Chem*, 90, 321–343. <https://doi.org/10.1080/03067310903045463>
- Martins, V. V., Zanetti, M. O. B., Pitondo-Silva, A., & Stehling, E. G. (2014). Aquatic environments polluted with antibiotics and heavy metals: A human health hazard. *Environmental Science and Pollution Research*, 21(9), 5873–5878. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-2509-4>
- Melendez, J., García-Saavedra, Y., Galván-Romero, V., Díaz de León-Martínez, L., Vargas, K., Mejía, J., & Flores-Ramírez, R. (2020). *Contaminantes emergentes. Problemática ambiental asociada al uso de antibióticos, nuevas técnicas de detección, remediación y perspectivas de legislación en América Latina*.
- Mels, A. R., Rulkens, W. H., van der Meer, A. K., van Nieuwenhuijzen, A. F., & Klapwijk, A. (2001). Flotation with polyelectrolytes as a first step of a more sustainable wastewater treatment system. *Water Science and Technology*, 43(11), 83–90. <https://doi.org/10.2166/wst.2001.0670>
- Melvin, S. D., & Leusch, F. D. L. (2016). Removal of trace organic contaminants from domestic wastewater: A meta-analysis comparison of sewage treatment technologies. *Environment International*, 92–93, 183–188. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.03.031>
- Memon, N., Memon, S. Q., Shaikh, H., & Qureshi, T. (2014). Determination of Ibuprofen Drug in Aqueous Environmental Samples by Gas Chromatography-mass Spectrometry without Derivatization Spectroscopic Method View project Biocarbons in catalysis for transesterification and water purification View project Determination of Ibuprofen Drug in Aqueous Environmental Samples by Gas Chromatography-mass Spectrometry without Derivatization. In *Columbia International Publishing American Journal of Modern Chromatography* (Vol. 1, Issue 1). <https://www.researchgate.net/publication/283122628>
- Meneau-Hernández, R. I. , M.-A. J. A. , B.-M. K. A.-C. M. D. , & F.-P. Tania. (2020). Adsorción de ciprofloxacina en materiales zeolíticos. . *Revista Cubana de Química*, 33(1), 167–190.
- Milaković, M., Vestergaard, G., González-Plaza, J. J., Petrić, I., Šimatović, A., Senta, I., Kublik, S., Schlöter, M., Smalla, K., & Udiković-Kolić, N. (2019). Pollution from azithromycin-manufacturing promotes macrolide-resistance gene propagation and induces spatial and seasonal bacterial community shifts in receiving river sediments. *Environment International*, 123(January), 501–511. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.12.050>

- Minh, T. B., Leung, H. W., Loi, I. H., Chan, W. H., So, M. K., Mao, J. Q., Choi, D., Lam, J. C. W., Zheng, G., Martin, M., Lee, J. H. W., Lam, P. K. S., & Richardson, B. J. (2009). Antibiotics in the Hong Kong metropolitan area: Ubiquitous distribution and fate in Victoria Harbour. *Marine Pollution Bulletin*, 58(7), 1052–1062. <https://doi.org/10.1016/J.MARPOLBUL.2009.02.004>
- Mitani, K., & Kataoka, H. (2006). Determination of fluoroquinolones in environmental waters by in-tube solid-phase microextraction coupled with liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 562(1), 16–22. <https://doi.org/10.1016/J.ACA.2006.01.053>
- Montgomery, D. C., Peck, E. A., & Vining, G. G. (2021). *Introduction to linear regression analysis*. John Wiley & Sons.
- Mostafa, A., Shaaban, H., Alqarni, A., Al-Ansari, R., Alrashidi, A., Al-Sultan, F., Alsulaiman, M., Alsaif, F., & Aga, O. (2023). Multi-class determination of pharmaceuticals as emerging contaminants in wastewater from Eastern Province, Saudi Arabia using eco-friendly SPE-UHPLC-MS/MS: Occurrence, removal and environmental risk assessment. *Microchemical Journal*, 187, 108453. <https://doi.org/10.1016/J.MICROC.2023.108453>
- Murphy, K. P. (2012). *Machine Learning: A Probabilistic Perspective*. The MIT Press.
- Muziasari, W. I., Pärnänen, K., Johnson, T. A., Lyra, C., Karkman, A., Stedtfeld, R. D., Tamminen, M., Tiedje, J. M., & Virta, M. (2016). Aquaculture changes the profile of antibiotic resistance and mobile genetic element associated genes in Baltic Sea sediments. *FEMS Microbiology Ecology*, 92(4), fiw052. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiw052>
- Newton, R. J., & McClary, J. S. (2019). The flux and impact of wastewater infrastructure microorganisms on human and ecosystem health. *Current Opinion in Biotechnology*, 57, 145–150. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2019.03.015>
- Nghiem, L. D., Schäfer, A. I., & Elimelech, M. (2005). Pharmaceutical retention mechanisms by nanofiltration membranes. *Environmental Science and Technology*, 39(19), 7698–7705. <https://doi.org/10.1021/es0507665>
- Ngumba, E., Kosunen, P., Gachanja, A., & Tuhkanen, T. (2016). A multiresidue analytical method for trace level determination of antibiotics and antiretroviral drugs in wastewater and surface water using SPE-LC-MS/MS and matrix-matched standards. *Analytical Methods*, 8(37), 6720–6729. <https://doi.org/10.1039/c6ay01695b>
- Noche, G. G., Laespada, M. E. F., Pavón, J. L. P., Cordero, B. M., & Lorenzo, S. M. (2011). In situ aqueous derivatization and determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs by salting-out-assisted liquid–liquid extraction and gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1218(37), 6240–6247. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2011.06.112>
- Noguera-Oviedo, K., & Aga, D. S. (2016). Lessons learned from more than two decades of research on emerging contaminants in the environment. *Journal of Hazardous Materials*, 316, 242–251. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.04.058>
- Norfloracin | C₁₆H₁₈FN₃O₃ - PubChem. (2022). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4539>
- Oasis HLB 6 cc Vac Cartridge, 200 mg Sorbent per Cartridge, 30 µm, 30/pk - WAT106202 | Waters. (2023). <https://www.waters.com/nextgen/en/shop/sample-preparation-->

filtration/wat106202-oasis-hlb-6-cc-vac-cartridge-200-mg-sorbent-per-cartridge-30--m-.html

- Ort, C., Lawrence, M. G., Reungoat, J., Eaglesham, G., Carter, S., & Keller, J. (2010). Determining the fraction of pharmaceutical residues in wastewater originating from a hospital. *Water Research*, 44(2), 605–615. <https://doi.org/10.1016/J.WATRES.2009.08.002>
- Otchere, D. A., Ganat, T. O. A., Ojero, J. O., Tackie-Otoo, B. N., & Taki, M. Y. (2022). Application of gradient boosting regression model for the evaluation of feature selection techniques in improving reservoir characterisation predictions. *Journal of Petroleum Science and Engineering*, 208, 109244. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.petrol.2021.109244>
- Pal, A., Gin, K. Y. H., Lin, A. Y. C., & Reinhard, M. (2010). Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: Review of recent occurrences, sources, fate and effects. In *Science of the Total Environment*. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.09.026>
- Papageorgiou, M., Kosma, C., & Lambropoulou, D. (2016). Seasonal occurrence, removal, mass loading and environmental risk assessment of 55 pharmaceuticals and personal care products in a municipal wastewater treatment plant in Central Greece. *Science of the Total Environment*. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.11.047>
- Paschen, U., Pitt, C., & Kietzmann, J. (2020). Artificial intelligence: Building blocks and an innovation typology. *Business Horizons*, 63(2), 147–155. <https://doi.org/10.1016/J.BUSHOR.2019.10.004>
- Pavlović, D. M., Babić, S., Horvat, A. J. M., & Kaštelan-Macan, M. (2007). Sample preparation in analysis of pharmaceuticals. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 26(11), 1062–1075. <https://doi.org/10.1016/J.TRAC.2007.09.010>
- Pazda, M., Kumirska, J., Stepnowski, P., & Mulkiewicz, E. (2019). Antibiotic resistance genes identified in wastewater treatment plant systems – A review. *Science of the Total Environment*, 697, 134023. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134023>
- Pipe-Martin, C. (2008). Dissolved organic carbon removal by biological treatment. *WIT Transactions on Ecology and the Environment*, 111, 445–452. <https://doi.org/10.2495/WP080431>
- Pisică, D., Dammers, R., Boersma, E., & Volovici, V. (2022). Tenets of Good Practice in Regression Analysis. A Brief Tutorial. *World Neurosurgery*, 161, 230-239.e6. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.02.112>
- Poliwoda, A., Krzyzak, M., & Wieczorek, P. P. (2010). Supported liquid membrane extraction with single hollow fiber for the analysis of fluoroquinolones from environmental surface water samples. *Journal of Chromatography A*, 1217(22), 3590–3597. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2010.03.051>
- PRAN. (2024). *Consumos Antibióticos Sector Comunitario por Comunidades Autónomas | PRAN*. <https://resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/vigilancia/mapas-de-consumo/consumo-antibioticos-humana/consumos-antibioticos-extrahospitalarios-por-comunidades>
- Praveena, S. M., Shaifuddin, S. N. M., Sukiman, S., Nasir, F. A. M., Hanafi, Z., Kamarudin, N., Ismail, T. H. T., & Aris, A. Z. (2018). Pharmaceuticals residues in selected tropical surface

- water bodies from Selangor (Malaysia): Occurrence and potential risk assessments. *Science of the Total Environment*. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.06.058>
- Pruden, A., Pei, R., Storteboom, H., & Carlson, K. H. (2006). Antibiotic resistance genes as emerging contaminants: Studies in northern Colorado. *Environmental Science and Technology*, 40(23), 7445–7450. <https://doi.org/10.1021/es060413l>
- Qian, J., Tang, S., Wang, P., Lu, B., Li, K., Jin, W., & He, X. (2021). From source to sink: Review and prospects of microplastics in wetland ecosystems. *Science of the Total Environment*, 758, 143633. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143633>
- Qian, M., Yang, L., Chen, X., Li, K., Xue, W., Li, Y., Zhao, H., Cao, G., Guan, X., & Shen, G. (2020). The treatment of veterinary antibiotics in swine wastewater by biodegradation and Fenton-like oxidation. *Science of The Total Environment*, 710, 136299. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2019.136299>
- Quinlan, J. R. (2014). *C4. 5: programs for machine learning*. Elsevier.
- R. Salgado; J. P. Noronha; A. Oehmen; G. Carvalho; M. A. M. Reis. (2010). Analysis of 65 pharmaceuticals and personal care products in 5 wastewater treatment plants in Portugal using a simplified analytical methodology. *Water Science Technology*, 62(12), 2862–2871.
- Radjenović, J., Petrović, M., Ventura, F., & Barceló, D. (2008). Rejection of pharmaceuticals in nanofiltration and reverse osmosis membrane drinking water treatment. *Water Research*, 42(14), 3601–3610. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2008.05.020>
- Ramos Payán, M., Bello López, M. Á., Fernández-Torres, R., González, J. A. O., & Callejón Mochón, M. (2011). Hollow fiber-based liquid phase microextraction (HF-LPME) as a new approach for the HPLC determination of fluoroquinolones in biological and environmental matrices. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 55(2), 332–341. <https://doi.org/10.1016/J.JPBA.2011.01.037>
- Reungoat, J., Escher, B. I., Macova, M., & Keller, J. (2011). Biofiltration of wastewater treatment plant effluent: Effective removal of pharmaceuticals and personal care products and reduction of toxicity. *Water Research*. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2011.02.013>
- Reynolds, J. E. F. (1989). Martindah. *The Extra Pharmacopoeia*. 29th Edition. London: The Pharmaceutical Press, 354.
- Rivera-Jaimes, J. A., Postigo, C., Melgoza-Alemán, R. M., Aceña, J., Barceló, D., & López de Alda, M. (2018). Study of pharmaceuticals in surface and wastewater from Cuernavaca, Morelos, Mexico: Occurrence and environmental risk assessment. *Science of the Total Environment*. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.09.134>
- Rodríguez-Álvarez, M., López-Vidal, Y., Soto-Hernández, J. L., Miranda-Novales, M. G., Flores-Moreno, K., & Ponce de León-Rosales, S. (2021). COVID-19: Clouds Over the Antimicrobial Resistance Landscape. *Archives of Medical Research*, 52(1), 123–126. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.10.010>
- Rosal, R., Rodríguez, A., Perdigón-Melón, J. A., Petre, A., García-Calvo, E., Gómez, M. J., Agüera, A., & Fernández-Alba, A. R. (2010). Occurrence of emerging pollutants in urban wastewater and their removal through biological treatment followed by ozonation. *Water Research*. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2009.07.004>
- Rosenfeldt, E. J., Linden, K. G., Canonica, S., & von Gunten, U. (2006). Comparison of the efficiency of {radical dot}OH radical formation during ozonation and the advanced

- oxidation processes O₃/H₂O₂ and UV/H₂O₂. *Water Research*, 40(20), 3695–3704. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2006.09.008>
- Rozas, O., Contreras, D., Mondaca, M. A., Pérez-Moya, M., & Mansilla, H. D. (2010). Experimental design of Fenton and photo-Fenton reactions for the treatment of ampicillin solutions. *Journal of Hazardous Materials*, 177(1–3), 1025–1030. <https://doi.org/10.1016/J.JHAZMAT.2010.01.023>
- Rutgersson, C., Fick, J., Marathe, N., Kristiansson, E., Janzon, A., Angelin, M., Johansson, A., Shouche, Y., Flach, C. F., & Larsson, D. G. J. (2014). Fluoroquinolones and qnr genes in sediment, water, soil, and human fecal flora in an environment polluted by manufacturing discharges. *Environmental Science and Technology*, 48(14), 7825–7832. <https://doi.org/10.1021/es501452a>
- Sadhvani, J. J., & Sagaseta de Ilurdoz, M. (2019). Primary energy consumption in desalination: The case of Gran Canaria. In *Desalination*. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2018.11.004>
- Sahar, E., David, I., Gelman, Y., Chikurel, H., Aharoni, A., Messalem, R., & Brenner, A. (2011a). The use of RO to remove emerging micropollutants following CAS/UF or MBR treatment of municipal wastewater. *Desalination*, 273(1), 142–147. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2010.11.004>
- Sahar, E., David, I., Gelman, Y., Chikurel, H., Aharoni, A., Messalem, R., & Brenner, A. (2011b). The use of RO to remove emerging micropollutants following CAS/UF or MBR treatment of municipal wastewater. *Desalination*. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2010.11.004>
- Saleh, I. A., Zouari, N., & Al-Ghouti, M. A. (2020). Removal of pesticides from water and wastewater: Chemical, physical and biological treatment approaches. *Environmental Technology and Innovation*, 19, 101026. <https://doi.org/10.1016/j.eti.2020.101026>
- Schlüter, A., Krause, L., Szczepanowski, R., Goesmann, A., & Pühler, A. (2008). Genetic diversity and composition of a plasmid metagenome from a wastewater treatment plant. *Journal of Biotechnology*. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2008.03.017>
- Seber, G. A. F., & Lee, A. J. (2012). *Linear regression analysis*. John Wiley & Sons.
- Secula, M. S., Cagnon, B., de Oliveira, T. F., Chedeville, O., & Fauduet, H. (2012). Removal of acid dye from aqueous solutions by electrocoagulation/GAC adsorption coupling: Kinetics and electrical operating costs. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 43(5), 767–775. <https://doi.org/10.1016/J.JTICE.2012.03.003>
- Semerjian, L., Shanableh, A., Semreen, M. H., & Samarai, M. (2018). Human health risk assessment of pharmaceuticals in treated wastewater reused for non-potable applications in Sharjah, United Arab Emirates. *Environment International*. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.08.048>
- Semreen, M. H., Shanableh, A., Semerjian, L., Alniss, H., Mousa, M., Bai, X., & Acharya, K. (2019a). Simultaneous Determination of Pharmaceuticals by Solid-phase Extraction and Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry: A Case Study from Sharjah Sewage Treatment Plant. *Molecules*, 24. <https://doi.org/10.3390/molecules24030633>
- Semreen, M. H., Shanableh, A., Semerjian, L., Alniss, H., Mousa, M., Bai, X., & Acharya, K. (2019b). Simultaneous Determination of Pharmaceuticals by Solid-phase Extraction and Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry: A case study from sharjah sewage treatment plant. *Molecules*, 24(3). <https://doi.org/10.3390/molecules24030633>

- Serra-Compte, A., Pikkemaat, M. G., Elferink, A., Almeida, D., Diogène, J., Campillo, J. A., Llorca, M., Álvarez-Muñoz, D., Barceló, D., & Rodríguez-Mozaz, S. (2021). Combining an effect-based methodology with chemical analysis for antibiotics determination in wastewater and receiving freshwater and marine environment. *Environmental Pollution*, 271. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.116313>
- S-H. Chuang, W-C. Chang, T.-C. C. & S-J. Y. (2006). Improving the Removal of Anions by Coagulation and Dissolved Air Flotation in Wastewater Reclamation. *Environmental Technology*, 27(5), 493–500. <https://doi.org/10.1080/09593332808618663>
- Shalev-Shwartz, S. (2012). Online Learning and Online Convex Optimization. *Foundations and Trends in Machine Learning*, 4, 107–194. <https://doi.org/10.1561/22000000018>
- Sharifi, V., Abbasi, A., & Nosrati, A. (2016). Application of hollow fiber liquid phase microextraction and dispersive liquid–liquid microextraction techniques in analytical toxicology. *Journal of Food and Drug Analysis*, 24(2), 264–276. <https://doi.org/10.1016/J.JFDA.2015.10.004>
- Simazaki, D., Kubota, R., Suzuki, T., Akiba, M., Nishimura, T., & Kunikane, S. (2015). Occurrence of selected pharmaceuticals at drinking water purification plants in Japan and implications for human health. *Water Research*. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2015.02.059>
- Simpson, D. R. (2008). Biofilm processes in biologically active carbon water purification. *Water Research*, 42(12), 2839–2848. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2008.02.025>
- Spongberg, A. L., & Witter, J. D. (2008). Pharmaceutical compounds in the wastewater process stream in Northwest Ohio. *Science of the Total Environment*. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.02.042>
- Spongberg, A. L., Witter, J. D., Acuña, J., Vargas, J., Murillo, M., Umaña, G., Gómez, E., & Perez, G. (2011). Reconnaissance of selected PPCP compounds in Costa Rican surface waters. *Water Research*, 45(20), 6709–6717. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2011.10.004>
- Stackelberg, P. E., Gibbs, J., Furlong, E. T., Meyer, M. T., Zaugg, S. D., & Lippincott, R. L. (2007). Efficiency of conventional drinking-water-treatment processes in removal of pharmaceuticals and other organic compounds. *Science of the Total Environment*, 377(2–3), 255–272. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2007.01.095>
- Staniszewska, M., Wolska, L., & Namieśnik, J. (2008). New approach based on solid-phase extraction for the assessment of organic compound pollutions in so-called pharmaceutically pure water. *Anal Bioanal Chem*, 391, 1941–1949. <https://doi.org/10.1007/s00216-008-2072-2>
- Stéphane, M. (2009a). CHAPTER 12 - Sparsity in Redundant Dictionaries. In M. Stéphane (Ed.), *A Wavelet Tour of Signal Processing (Third Edition)* (pp. 611–698). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374370-1.00016-1>
- Stéphane, M. (2009b). CHAPTER 13 - Inverse Problems. In M. Stéphane (Ed.), *A Wavelet Tour of Signal Processing (Third Edition)* (pp. 699–752). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374370-1.00017-3>
- Suarez, S., Lema, J. M., & Omil, F. (2009). Pre-treatment of hospital wastewater by coagulation-flocculation and flotation. *Bioresource Technology*. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2008.11.015>

- Subedi, B., Balakrishna, K., Sinha, R. K., Yamashita, N., Balasubramanian, V. G., & Kannan, K. (2015). Mass loading and removal of pharmaceuticals and personal care products, including psychoactive and illicit drugs and artificial sweeteners, in five sewage treatment plants in India. *Journal of Environmental Chemical Engineering*. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2015.09.031>
- Sui, Q., Huang, J., Deng, S., Yu, G., & Fan, Q. (2010). Occurrence and removal of pharmaceuticals, caffeine and DEET in wastewater treatment plants of Beijing, China. *Water Research*. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2009.07.010>
- Sulbarán Rangel, B. C., Madrigal Oliveira, A. E., Romero Arellano, V. H., & Guzmán González, C. A. (2019). Nanomateriales celulósicos para la adsorción de contaminantes emergentes. *Tecnura*, 23(62), 13–20. <https://doi.org/10.14483/22487638.15451>
- Sun, J., Li, N., Yang, P., Zhang, Y., Yuan, Y., Lu, X., & Zhang, H. (2020). Simultaneous antibiotic degradation, nitrogen removal and power generation in a microalgae-bacteria powered biofuel cell designed for aquaculture wastewater treatment and energy recovery. *International Journal of Hydrogen Energy*, 45(18), 10871–10881. <https://doi.org/10.1016/J.IJHYDENE.2020.02.029>
- Szczepanowski, R., Linke, B., Krahn, I., Gartemann, K. H., Gützkow, T., Eichler, W., Pühler, A., & Schlüter, A. (2009). Detection of 140 clinically relevant antibiotic-resistance genes in the plasmid metagenome of wastewater treatment plant bacteria showing reduced susceptibility to selected antibiotics. *Microbiology*, 155(7), 2306–2319. <https://doi.org/10.1099/mic.0.028233-0>
- Talero-Pérez, Y., Medina, O., & Roza Nuñez, W. (2014). Técnicas analíticas contemporáneas para la identificación de residuos de sulfonamidas, quinolonas y cloranfenicol. *Universitas Scientiarum*, 19, 11–28. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.SC19-1.taci>
- Tânia Vieira Madureira, Maria João Rocha, Quezia Bezerra Cass, M. E. T. (2010). Development and Optimization of a HPLC-DAD Method for the Determination of Diverse Pharmaceuticals in Estuarine Surface Waters. *Journal of Chromatographic Science*, 48(3), 176–182. <https://doi.org/10.1093/chromsci/48.3.176>
- Terzić, S., Senta, I., Ahel, M., Gros, M., Petrović, M., Barcelo, D., Müller, J., Knepper, T., Martí, I., Ventura, F., Jovančić, P., & Jabučar, D. (2008). Occurrence and fate of emerging wastewater contaminants in Western Balkan Region. *Science of the Total Environment*. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.03.003>
- Tibshirani, R. (1996a). Regression Shrinkage and Selection via the Lasso. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 58(1), 267–288. <http://www.jstor.org/stable/2346178>
- Tibshirani, R. (1996b). Regression shrinkage and selection via the lasso. *Journal of the Royal Statistical Society Series B: Statistical Methodology*, 58(1), 267–288.
- Tolmacheva, V. v., Apyari, V. v., Furlotov, A. A., Dmitrienko, S. G., & Zolotov, Y. A. (2016). Facile synthesis of magnetic hypercrosslinked polystyrene and its application in the magnetic solid-phase extraction of sulfonamides from water and milk samples before their HPLC determination. *Talanta*, 152, 203–210. <https://doi.org/10.1016/J.TALANTA.2016.02.010>
- Tong, A. Z., Ghoshdastidar, A. J., & Fox, S. (2015). The presence of the top prescribed pharmaceuticals in treated sewage effluents and receiving waters in southwest nova scotia,

- canada. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(1), 689–700.
<https://doi.org/10.1007/s11356-014-3400-z>
- Tropp, J. A., & Gilbert, A. C. (2007). Signal Recovery From Random Measurements Via Orthogonal Matching Pursuit. *IEEE Transactions on Information Theory*, 53(12), 4655–4666. <https://doi.org/10.1109/TIT.2007.909108>
- Urtiaga, A. M., Pérez, G., Ibáñez, R., & Ortiz, I. (2013). Removal of pharmaceuticals from a WWTP secondary effluent by ultrafiltration/reverse osmosis followed by electrochemical oxidation of the RO concentrate. *Desalination*, 331, 26–34.
<https://doi.org/10.1016/j.desal.2013.10.010>
- Valcárcel, Y., González Alonso, S., Rodríguez-Gil, J. L., Gil, A., & Catalá, M. (2011). Detection of pharmaceutically active compounds in the rivers and tap water of the Madrid Region (Spain) and potential ecotoxicological risk. *Chemosphere*.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.05.014>
- van Doorslaer, X., Dewulf, J., van Langenhove, H., & Demeestere, K. (2014). Fluoroquinolone antibiotics: An emerging class of environmental micropollutants. *Science of the Total Environment*, 500–501, 250–269. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.08.075>
- Varoquaux, O., Lajoie, D., Gobert, C., Cordonnier, P., Ducreuzet, C., Pays, M., & Advenier, C. (1985). Pharmacokinetics of the trimethoprim-sulphamethoxazole combination in the elderly. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 20(6), 575–581.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1985.tb05114.x>
- Verlicchi, P., al Aukidy, M., & Zambello, E. (2015). What have we learned from worldwide experiences on the management and treatment of hospital effluent? - An overview and a discussion on perspectives. *Science of the Total Environment*, 514, 467–491.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.02.020>
- Voloshenko-Rossin, A., Gasser, G., Cohen, K., Gun, J., Cumbal-Flores, L., Parra-Morales, W., Sarabia, F., Ojeda, F., & Lev, O. (2015). Emerging pollutants in the Esmeraldas watershed in Ecuador: discharge and attenuation of emerging organic pollutants along the San Pedro–Guayllabamba–Esmeraldas rivers. *Environmental Science: Processes & Impacts*, 17(1), 41–53. <https://doi.org/10.1039/C4EM00394B>
- Vulliet, E., & Cren-Olivé, C. (2011). Screening of pharmaceuticals and hormones at the regional scale, in surface and groundwaters intended to human consumption. *Environmental Pollution*. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2011.04.033>
- Vymazal, J. (2005). Constructed wetlands for wastewater treatment. *Ecological Engineering*, 25(5), 475–477. <https://doi.org/10.1016/J.ECOLENG.2005.07.002>
- Wang, C., Shi, H., Adams, C. D., Gamagedara, S., Stayton, I., Timmons, T., & Ma, Y. (2011). Investigation of pharmaceuticals in Missouri natural and drinking water using high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Water Research*.
<https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.11.043>
- Wang, R., Feng, F., Chai, Y., Meng, X., Sui, Q., Chen, M., Wei, Y., & Qi, K. (2019). Screening and quantitation of residual antibiotics in two different swine wastewater treatment systems during warm and cold seasons. *Science of the Total Environment*, 660, 1542–1554. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.01.127>
- Wang, W., Chen, S., Bao, K., Gao, J., Zhang, R., Zhang, Z., & Sugiura, N. (2013). *Environmental Technology Enhanced removal of contaminant using the biological film*,

anoxic-anaerobic-aerobic and electro-coagulation process applied to high-load sewage treatment. <https://doi.org/10.1080/09593330.2013.852628>

- Watkinson, A. J., Murby, E. J., & Costanzo, S. D. (2007). Removal of antibiotics in conventional and advanced wastewater treatment: Implications for environmental discharge and wastewater recycling. *Water Research*, 41(18), 4164–4176. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2007.04.005>
- Wei, R., Ge, F., Chen, M., & Wang, R. (2012). Occurrence of Ciprofloxacin, Enrofloxacin, and Florfenicol in Animal Wastewater and Water Resources. *Journal of Environmental Quality*, 41(5), 1481–1486. <https://doi.org/10.2134/jeq2012.0014>
- Westerhoff, P., Yoon, Y., Snyder, S., & Wert, E. (2005). Fate of endocrine-disruptor, pharmaceutical, and personal care product chemicals during simulated drinking water treatment processes. *Environmental Science and Technology*, 39(17), 6649–6663. <https://doi.org/10.1021/es0484799>
- Wille, K., de Brabander, H. F., Vanhaecke, L., de Wulf, E., van Caeter, P., & Janssen, C. R. (2012). Coupled chromatographic and mass-spectrometric techniques for the analysis of emerging pollutants in the aquatic environment. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 35, 87–108. <https://doi.org/10.1016/J.TRAC.2011.12.003>
- World Health Organization. (2017). WHO list of critically important antimicrobials for human medicine (WHO CIA list). *World Health Organization*, 5th revision. <http://who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-fifth/en/>
- Wu, D. L., Zhang, M., He, L. X., Zou, H. Y., Liu, Y. S., Li, B. B., Yang, Y. Y., Liu, C., He, L. Y., & Ying, G. G. (2020). Contamination profile of antibiotic resistance genes in ground water in comparison with surface water. *Science of The Total Environment*, 715, 136975. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2020.136975>
- Xu, Y., Xu, J., Mao, D., & Luo, Y. (2017). Effect of the selective pressure of sub-lethal level of heavy metals on the fate and distribution of ARGs in the catchment scale. *Environmental Pollution*, 220, 900–908. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.10.074>
- Yan, H., Wang, H., Qin, X., Liu, B., & Du, J. (2011). Ultrasound-assisted dispersive liquid–liquid microextraction for determination of fluoroquinolones in pharmaceutical wastewater. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 54(1), 53–57. <https://doi.org/10.1016/J.JPBA.2010.08.007>
- Yang, W., & Cicek, N. (2008). Treatment of swine wastewater by submerged membrane bioreactors with consideration of estrogenic activity removal. *Desalination*, 231(1–3), 200–208. <https://doi.org/10.1016/J.DESAL.2007.11.047>
- Yang, X., Flowers, R. C., Weinberg, H. S., & Singer, P. C. (2011). Occurrence and removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in an advanced wastewater reclamation plant. *Water Research*. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2011.07.026>
- Yang, Y., Song, W., Lin, H., Wang, W., Du, L., & Xing, W. (2018). Antibiotics and antibiotic resistance genes in global lakes: A review and meta-analysis. *Environment International*, 116(November 2017), 60–73. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.04.011>
- Yudthavorasit, S., Chiaoachan, C., & Leepipatpiboon, N. (2011). Simultaneous determination of multi-class antibiotic residues in water using carrier-mediated hollow-fiber liquid-phase microextraction coupled with ultra-high performance liquid chromatography tandem mass

- spectrometry. *Microchimica Acta*, 172(1), 39–49. <https://doi.org/10.1007/s00604-010-0454-6>
- Zafar, R., Bashir, S., Nabi, D., & Arshad, M. (2020). Occurrence and quantification of prevalent antibiotics in wastewater samples from Rawalpindi and Islamabad, Pakistan. *Science of the Total Environment*, 764, 142596. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.142596>
- Zhang, Y., Gu, A. Z., Cen, T., Li, X., He, M., Li, D., & Chen, J. (2018). Sub-inhibitory concentrations of heavy metals facilitate the horizontal transfer of plasmid-mediated antibiotic resistance genes in water environment. *Environmental Pollution*, 237, 74–82. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.01.032>
- Zhang, Y., Lu, J., Wu, J., Wang, J., & Luo, Y. (2020). Potential risks of microplastics combined with superbugs: Enrichment of antibiotic resistant bacteria on the surface of microplastics in mariculture system. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 187(October 2019), 109852. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.109852>
- Zhao, H., Zhang, D., Du, P., Li, H., Liu, C., Li, Y., Cao, H., Crittenden, J. C., & Huang, Q. (2015). A combination of electro-enzymatic catalysis and electrocoagulation for the removal of endocrine disrupting chemicals from water. *Journal of Hazardous Materials*, 297, 269–277. <https://doi.org/10.1016/J.JHAZMAT.2015.04.063>
- Zhou, J. L., Maskaoui, K., & Lufadeju, A. (2012). Optimization of antibiotic analysis in water by solid-phase extraction and high performance liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 731, 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.04.021>
- Zhu, Y., He, P., Hu, H., Qi, M., Li, T., Zhang, X., Guo, Y., Wu, W., Lan, Q., Yang, C., & Jin, H. (2022). Determination of quinolone antibiotics in environmental water using automatic solid-phase extraction and isotope dilution ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 1208, 123390. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2022.123390>
- Zou, H., & Hastie, T. (2005). Regularization and Variable Selection Via the Elastic Net. *Journal of the Royal Statistical Society Series B: Statistical Methodology*, 67(2), 301–320. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9868.2005.00503.x>

Anexo I. Descripción de ensayos preliminares con UHPLC-MS/MS.

En el presente anexo se detallan los cinco ensayos preliminares efectuados utilizando los equipos de UHPLC-MS/MS. Para cada experimento, se especifican los siguientes parámetros: número de ensayo, fecha de realización, tipo y cantidad de análisis efectuados, solvente empleado, valor de pH, concentración de NaCl (g/l), tipo de cartucho para SPE, aplicación o ausencia de un procedimiento de limpieza del cartucho en la etapa de SPE, factor de preconcentración aplicado, concentración de cada antibiótico evaluado ($\mu\text{g/l}$) y, finalmente, los resultados de áreas obtenidos en cada caso.

Ensayo 1. 05/02/2020.

Análisis	N.º total de análisis	Solvente	pH	Concentración de NaCl (g/l)	Cartucho SPE	Limpieza en SPE	Factor de preconcentración en SPE	Concentración de cada antibiótico (µg/l)
Patrones	9	MeOH	-	-	-	-	-	40
Muestras	18	Agua destilada	7	0	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	40 (tras SPE)

Quantify Compound Summary Report								
Printed Wed Feb 05 12:23:27 2020 Agua destilada contaminada con 200ng/g de FQs								
Compound 1: Levofloxacin								
	Name	RT	Area	Mean Area	RSD	Recovery	S/N	LOQ (ng/g)
1	2020_02_05_BLANK1							
2	2020_02_05_M1A	0.66	485,2				11,15	179,372197
3	2020_02_05_M1B	0.67	470,62				12,7	157,480315
4	2020_02_05_M1C	0.66	398,07				12,76	156,739812
5	2020_02_05_M2A	0.65	558,18	450,516667	14,9364971	22,0531606	14,93	133,958473
6	2020_02_05_M2B	0.65	377,61				9,64	207,46888
7	2020_02_05_M2C	0.65	413,42				17,93	111,544897
8	2020_02_05_BLANK2							
9	2020_02_05_Standard_40ppb-1	0.66	1889,59				32,12	
10	2020_02_05_Standard_40ppb-2	0.65	2151,65	2042,86667	6,68561476		49,53	51,1945392
11	2020_02_05_Standard_40ppb-3	0.66	2087,36				35,55	
Compound 2: Norfloxacin								
	Name	RT	Area	Mean Area	RSD	Recovery	S/N	LOQ (ng/g)
1	2020_02_05_BLANK1							
2	2020_02_05_M1A	0.68	420				8,7	229,885057
3	2020_02_05_M1B	0.68	253,73				5,29	378,071834
4	2020_02_05_M1C	0.68	299,93				4,58	436,681223
5	2020_02_05_M2A	0.68	421,4	331,62	21,4479708	43,8109917	5,45	366,972477
6	2020_02_05_M2B	0.65	297,03				3,91	511,508951
7	2020_02_05_M2C	0.66	297,63				4,93	405,679513
8	2020_02_05_BLANK2							
9	2020_02_05_Standard_40ppb-1	0.68	688,81				14,3	
10	2020_02_05_Standard_40ppb-2	0.66	792,75	756,933333	7,79760017		17,77	117,78563
11	2020_02_05_Standard_40ppb-3	0.68	789,24				18,87	
Compound 3: Ciprofloxacin								
	Name	RT	Area	Mean Area	RSD	Recovery	S/N	LOQ (ng/g)
1	2020_02_05_BLANK1							
2	2020_02_05_M1A	0.67	332,91				13,01	153,727902
3	2020_02_05_M1B	0.67	547,6				15,75	126,984127
4	2020_02_05_M1C	0.68	449,91				8,16	245,098039
5	2020_02_05_M2A	0.67	457,56	407,663333	22,4364196	48,4271923	8,33	240,096038
6	2020_02_05_M2B	0.65	326,92				7,93	252,20681
7	2020_02_05_M2C	0.67	331,08				7,4	270,27027
8	2020_02_05_BLANK2							
9	2020_02_05_Standard_40ppb-1	0.68	776,95				12,38	
10	2020_02_05_Standard_40ppb-2	0.67	900,06	841,806667	7,34373726		17,71	130,576714
11	2020_02_05_Standard_40ppb-3	0.68	848,41				15,86	

Ensayo 2. 14/12/2020.

Análisis	N.º total de análisis	Solvente	pH	Concentración de NaCl (g/l)	Cartucho SPE	Limpieza en SPE	Factor de preconcentración en SPE	Concentración de cada antibiótico (µg/l)
Patrones	15	MeOH	-	-	-	-	-	10 - 250

Quantify Compound Summary Report							
Printed Mon Dec 14 13:29:04 2020							
Compound 1: Levofloxacin							
	Name	Type	Area	Conc (ug/L)	S/N	LOQ (ug/L)	
	1 2020_12_14_10ppb-2	Standard	1.158	10	127,64	0,78345346	
	2 2020_12_14_25ppb-2	Standard	1.798	25			
	3 2020_12_14_50ppb-2	Standard	8.460	50			
	4 2020_12_14_100ppb-2	Standard	14.278	100			
	5 2020_12_14_250ppb-2	Standard	36.912	250			
Compound 2: Norfloxacin							
	Name	Type	Area	Conc (ug/L)	S/N	LOQ (ug/L)	
	1 2020_12_14_10ppb-2	Standard	482	10	43	2,3255814	
	2 2020_12_14_25ppb-2	Standard	741	25			
	3 2020_12_14_50ppb-2	Standard	2.847	50			
	4 2020_12_14_100ppb-2	Standard	4.907	100			
	5 2020_12_14_250ppb-2	Standard	13.312	250			
Compound 3: Ciprofloxacin							
	Name	Type	Area	Conc (ug/L)	S/N	LOQ (ug/L)	
	1 2020_12_14_10ppb-2	Standard	623	10	59,43	1,68265186	
	2 2020_12_14_25ppb-2	Standard	723	25			
	3 2020_12_14_50ppb-2	Standard	3.020	50			
	4 2020_12_14_100ppb-2	Standard	5.401	100			
	5 2020_12_14_250ppb-2	Standard	15.512	250			

Ensayo 3. 21/12/2020.

Análisis	N.º total de análisis	Solvente	pH	Concentración de NaCl (g/l)	Cartucho SPE	Limpieza en SPE	Factor de preconcentración en SPE	Concentración de cada antibiótico (µg/l)
Patrones	15	MeOH	-	-	-	-	-	5 - 100
Patrones	15	Agua destilada	7	32	-	-	-	5 - 100
Patrones	15	Agua destilada	7	36	-	-	-	5 - 100

Quantify Compound Summary Report					
Printed Mon Dec 21 11:39:06 2020	MeOH				
Compound 1: Levofloxacin					
	Name	Type	Area	RT	Conc
	1 2020_12_21_5ppb-MeOH	Standard	685,36	0.46	5
	2 2020_12_21_10ppb-MeOH	Standard	1034,73	0.46	10
	3 2020_12_21_25ppb-MeOH	Standard	2434,91	0.46	25
	4 2020_12_21_50ppb-MeOH	Standard	4918,87	0.45	50
	5 2020_12_21_100ppb-MeOH	Standard	14054,9	0.45	100
Compound 2: Norfloxacin					
	Name	Type	Area	RT	Conc
	1 2020_12_21_5ppb-MeOH	Standard	152,47	0.47	5
	2 2020_12_21_10ppb-MeOH	Standard	213,96	0.46	10
	3 2020_12_21_25ppb-MeOH	Standard	540,19	0.46	25
	4 2020_12_21_50ppb-MeOH	Standard	1391,08	0.44	50
	5 2020_12_21_100ppb-MeOH	Standard	3318,16	0.46	100
Compound 3: Ciprofloxacin					
	Name	Type	Area	RT	Conc
	1 2020_12_21_5ppb-MeOH	Standard			5
	2 2020_12_21_10ppb-MeOH	Standard	108,27	0.48	10
	3 2020_12_21_25ppb-MeOH	Standard	203,25	0.46	25
	4 2020_12_21_50ppb-MeOH	Standard	413,9	0.45	50
	5 2020_12_21_100ppb-MeOH	Standard	642,8	0.46	100

Quantify Compound Summary Report					
Printed Mon Dec 21 12:15:05 2020	Agua de alimentación (agua de mar preparada)				
Compound 1: Levofloxacin					
	Name	Type	Area	RT	Conc
1	2020_12_21_BLANK-Alimentacion	Blank	35,72	0.56	
2	2020_12_21_5ppb-alimentacion	Standard	92,85	0.53	5
3	2020_12_21_10ppb-alimentacion	Standard	190,23	0.55	10
4	2020_12_21_25ppb-alimentacion	Standard	354,4	0.55	25
5	2020_12_21_50ppb-alimentacion	Standard	606,1	0.55	50
6	2020_12_21_100ppb-alimentacion	Standard	1188,8	0.55	100
Compound 2: Norfloxacin					
	Name	Type	Area	RT	Conc
1	2020_12_21_BLANK-Alimentacion	Blank	42,58	0.56	
2	2020_12_21_5ppb-alimentacion	Standard	46,93	0.57	5
3	2020_12_21_10ppb-alimentacion	Standard	41,39	0.55	10
4	2020_12_21_25ppb-alimentacion	Standard	120,92	0.56	25
5	2020_12_21_50ppb-alimentacion	Standard	228,34	0.54	50
6	2020_12_21_100ppb-alimentacion	Standard	488,6	0.56	100
Compound 3: Ciprofloxacin					
	Name	Type	Area	RT	Conc
1	2020_12_21_BLANK-Alimentacion	Blank	18,2	0.61	
2	2020_12_21_5ppb-alimentacion	Standard	1,31	0.55	5
3	2020_12_21_10ppb-alimentacion	Standard	30,58	0.61	10
4	2020_12_21_25ppb-alimentacion	Standard	56,21	0.55	25
5	2020_12_21_50ppb-alimentacion	Standard	70,53	0.56	50
6	2020_12_21_100ppb-alimentacion	Standard	141,98	0.56	100

Quantify Compound Summary Report					
Printed Mon Dec 21 12:41:27 2020	Agua de rechazo (agua de mar preparada)				
Compound 1: Levofloxacin					
	Name	Type	Area	RT	Conc
1	2020_12_21_BLANK-Rechazo	Blank	31,1	0.58	
2	2020_12_21_5ppb-rechazo	Standard	60,83	0.54	5
3	2020_12_21_10ppb-rechazo	Standard	66,37	0.56	10
4	2020_12_21_25ppb-rechazo	Standard	278,46	0.54	25
5	2020_12_21_50ppb-rechazo	Standard	528,13	0.55	50
6	2020_12_21_100ppb-rechazo	Standard	1147,6	0.55	100
Compound 2: Norfloxacin					
	Name	Type	Area	RT	Conc
1	2020_12_21_BLANK-Rechazo	Blank	25,62	0.63	
2	2020_12_21_5ppb-rechazo	Standard	23,75	0.60	5
3	2020_12_21_10ppb-rechazo	Standard	29,51	0.57	10
4	2020_12_21_25ppb-rechazo	Standard	79,5	0.54	25
5	2020_12_21_50ppb-rechazo	Standard	186,92	0.55	50
6	2020_12_21_100ppb-rechazo	Standard	438,73	0.55	100
Compound 3: Ciprofloxacin					
	Name	Type	Area	RT	Conc
1	2020_12_21_BLANK-Rechazo	Blank	9,48	0.56	
2	2020_12_21_5ppb-rechazo	Standard	2,29	0.54	5
3	2020_12_21_10ppb-rechazo	Standard	6,64	0.54	10
4	2020_12_21_25ppb-rechazo	Standard	29,69	0.56	25
5	2020_12_21_50ppb-rechazo	Standard	33,34	0.56	50
6	2020_12_21_100ppb-rechazo	Standard	97,37	0.55	100

Ensayo 4. 22/12/2020.

Análisis	N.º total de análisis	Solvente	pH	Concentración de NaCl (g/l)	Cartucho SPE	Limpieza en SPE	Factor de preconcentración en SPE	Concentración de cada antibiótico (µg/l)
Patrones	9	MeOH	-	-	-	-	-	20
Muestras	9	Agua destilada	3	0,2	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	20 (tras SPE)
Muestras	18	Agua destilada	3	32	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	2000 (tras SPE)
Muestras	9	Agua destilada	3	36	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	1000 (tras SPE)

Quantify Compound Summary Report							
Printed Tue Dec 22 09:16:56 2020							
Compound 1: Levofloxacin							
	Name	Area	RT	Mean	RSD	Recovery	Concentracion (ug/L)
	1 2020_12_21_BLANK2	29,06	0.46				
	2 2020_12_21_permeado_100ppt-1	410,45	0.47				
	3 2020_12_21_permeado_100ppt-2	465,08	0.47	412,31	12,5791322	75,4510852	
	4 2020_12_21_permeado_100ppt-3	361,4	0.47				
	5 2020_12_21_patron_20ppb-1	274,94	0.45				
	6 2020_12_21_patron_20ppb-2	538,68	0.45	546,46	2,01342852		
	7 2020_12_21_patron_20ppb-3	554,24	0.46				
	8 2020_12_21_BLANK3	107,01	0.45				
	9 2020_12_21_alimentacion_10ppb-1	73,96	0.55				
	10 2020_12_21_alimentacion_10ppb-2	73,51	0.55	68,2733333	13,8598177		0,76027
	11 2020_12_21_alimentacion_10ppb-3	57,35	0.56				
	12 2020_12_21_rechazo_13-5ppb-1	76,35	0.55				
	13 2020_12_21_rechazo_13-5ppb-2	100,64	0.55	114,015	16,5900157		12,0426885
	14 2020_12_21_rechazo_13-5ppb-3	127,39	0.56				
	15 2020_12_21_BLANK4	24,8	0.47				
	16 2020_12_21_alimentacion_PRECON_10ppb-1	7100,08	0.54				
	17 2020_12_21_alimentacion_PRECON_10ppb-2	5719,86	0.53	6814,84667	14,4373565		52,957442
	18 2020_12_21_alimentacion_PRECON_10ppb-3	7624,6	0.53				
	19 2020_12_21_BLANK5	213,76	0.46				
Compound 2: Norfloxacin							
	Name	Area	RT	Mean	RSD	Recovery	Concentracion (ug/L)
	1 2020_12_21_BLANK2	13,88	0.50				
	2 2020_12_21_permeado_100ppt-1	166,91	0.46				
	3 2020_12_21_permeado_100ppt-2	216,2	0.47	159,925	6,17682147	137,670555	
	4 2020_12_21_permeado_100ppt-3	152,94	0.47				
	5 2020_12_21_patron_20ppb-1	72,26	0.46				
	6 2020_12_21_patron_20ppb-2	131,86	0.47	116,165	19,1073747		
	7 2020_12_21_patron_20ppb-3	100,47	0.46				
	8 2020_12_21_BLANK3	13,46	0.59				
	9 2020_12_21_alimentacion_10ppb-1	56,78	0.55				
	10 2020_12_21_alimentacion_10ppb-2	48,42	0.55	52,6	11,2384272		10,33296
	11 2020_12_21_alimentacion_10ppb-3	35,12	0.64				
	12 2020_12_21_rechazo_13-5ppb-1	19,83	0.56				
	13 2020_12_21_rechazo_13-5ppb-2	37,05	0.56	35,14	7,68681817		12,002934
	14 2020_12_21_rechazo_13-5ppb-3	33,23	0.57				
	15 2020_12_21_BLANK4	15,9	0.54				
	16 2020_12_21_alimentacion_PRECON_10ppb-1	2809,34	0.55				
	17 2020_12_21_alimentacion_PRECON_10ppb-2	2332,66	0.53	3131,5	14,5490353		96,6405
	18 2020_12_21_alimentacion_PRECON_10ppb-3	3453,66	0.54				
	19 2020_12_21_BLANK5	24,02	0.76				
Compound 3: Ciprofloxacin							
	Name	Area	RT	Mean	RSD	Recovery	Concentracion (ug/L)
	1 2020_12_21_BLANK2	11,62	0.75				
	2 2020_12_21_permeado_100ppt-1	78,67	0.48				
	3 2020_12_21_permeado_100ppt-2	39,91	0.49	39,86	0,17739759	44,9093026	
	4 2020_12_21_permeado_100ppt-3	39,81	0.47				
	5 2020_12_21_patron_20ppb-1	78	0.47				
	6 2020_12_21_patron_20ppb-2	91,01	0.47	88,7566667	11,0704171		
	7 2020_12_21_patron_20ppb-3	97,26	0.48				
	8 2020_12_21_BLANK3	3,12	0.77				
	9 2020_12_21_alimentacion_10ppb-1	16,62	0.56				
	10 2020_12_21_alimentacion_10ppb-2	14,33	0.54	15,475	10,4638096		5,90763
	11 2020_12_21_alimentacion_10ppb-3	5,94	0.60				
	12 2020_12_21_rechazo_13-5ppb-1						
	13 2020_12_21_rechazo_13-5ppb-2	1,71	0.59	8,18	111,857723		12,310218
	14 2020_12_21_rechazo_13-5ppb-3	14,65	0.56				
	15 2020_12_21_BLANK4	6,09	0.77				
	16 2020_12_21_alimentacion_PRECON_10ppb-1	482,22	0.55				
	17 2020_12_21_alimentacion_PRECON_10ppb-2	350,79	0.54	416,505	22,3130681		58,4725715
	18 2020_12_21_alimentacion_PRECON_10ppb-3	837,86	0.53				
	19 2020_12_21_BLANK5	46,43	0.47				

Ensayo 5. (12/02/2021).

Análisis	N.º total de análisis	Solvente	pH	Concentración de NaCl (g/l)	Cartucho SPE	Limpieza de cartucho en SPE	Factor de preconcentración en SPE	Concentración de cada antibiótico (µg/l)
Patrones	9	MeOH	-	-	-	-	-	4
Patrones	9	MeOH	-	-	-	-	-	400
Patrones	9	MeOH	-	-	-	-	-	420
Muestras	12	Agua destilada	3	0,2	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	4 (tras SPE)
Muestras	12	Agua destilada	3	0,2	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	4 (tras SPE)
Muestras	12	Agua destilada	3	32	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	400 (tras SPE)
Muestras	12	Agua destilada	3	32	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q))	200	400 (tras SPE)
Muestras	12	Agua destilada	3	36	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	420 (tras SPE)
Muestras	12	Agua destilada	3	36	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	420 (tras SPE)
Muestras*	9	Agua destilada	-	~0,2	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	4 (tras SPE)
Muestras*	9	Agua destilada	-	32	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	400 (tras SPE)
Muestras*	9	Agua destilada	-	~36	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	420 (tras SPE)

* Muestras de agua recogidas de planta piloto de OI (fabricante Gunt Hamburg, modelo CE530 con membrana RE2521 – SHF del fabricante Toray) presente en el Laboratorio de Tecnología Ambiental de la Escuela de Ingenierías Industriales y Civiles.

Una vez recogida las muestras de agua se contaminaron con antibióticos.

Los datos de concentración de NaCl de permeado y rechazo se estiman según parámetros de conversión de la planta.

Quantify Compound Summary Report							
Printed Fri Feb 12 09:34:31 2021							
Compound 1: Levofloxacin							
	Name	Area	RT	Mean	RSD	Recovery	CL/SL
1	2021_02_11_BLANK1						
2	2021_01_25_Permeado_SL-1	1231,93	0.46				
3	2021_01_25_Permeado_SL-2	764,23	0.45	696,5066667	14,99817276	144,7747854	1,09648964
4	2021_01_25_Permeado_SL-3	576,2	0.44				
5	2021_01_25_Permeado_SL-4	749,09	0.45				
6	2021_01_26_Permeado_CL-1	568,13	0.44				
7	2021_01_26_Permeado_CL-2	721,08	0.45	635,215	10,07170493	132,0347955	
8	2021_01_26_Permeado_CL-3	615,11	0.44				
9	2021_01_26_Permeado_CL-4	636,54	0.45				
10	2021_01_25_Patron_4ppb-1	478,03	0.45				
11	2021_01_25_Patron_4ppb-2	496,22	0.44	481,0966667	2,878230937		
12	2021_01_25_Patron_4ppb-3	469,04	0.45				
13	2021_02_11_BLANK2						
14	2021_01_Alimentacion_SL-1	1880,09	0.54				
15	2021_01_Alimentacion_SL-2	3672,38	0.54	4096,8	17,92170771	5,579974527	0,71425894
16	2021_01_Alimentacion_SL-3	4944,6	0.54				0,2702429
17	2021_01_Alimentacion_SL-4	3673,42	0.53				
18	2021_01_Alimentacion_CL-1	5847,44	0.45				
19	2021_01_Alimentacion_CL-2	15552,3	0.45	5735,735	2,754219398	7,812257175	
20	2021_01_Alimentacion_CL-3	14767,09	0.45	15159,695	3,662522997	20,64799647	
21	2021_01_Alimentacion_CL-4	5624,03	0.46				
22	2021_01_Patron_400ppb-1	74526,46	0.45				
23	2021_01_Patron_400ppb-2	68756,21	0.45	73419,69	5,748291018		
24	2021_01_Patron_400ppb-3	76976,4	0.45				
25	2021_02_11_BLANK3						
26	2021_01_25_Rechazo_SL-1	3620,9	0.53				
27	2021_01_25_Rechazo_SL-2	3781,92	0.52	3489,43	13,99513962	6,737408353	2,14258171
28	2021_01_25_Rechazo_SL-3	3788,7	0.54				
29	2021_01_25_Rechazo_SL-4	2766,2	0.54				
30	2021_01_26_Rechazo_CL-1	1456,49	0.46				
31	2021_01_26_Rechazo_CL-2	4615,98	0.46	1628,61	14,94614661	3,14452808	
32	2021_01_26_Rechazo_CL-3	1800,73	0.44				
33	2021_01_26_Rechazo_CL-4	572,74	0.46				
34	2021_01_25_Patron_420ppb-1	53782,09	0.44				
35	2021_01_25_Patron_420ppb-2	48162,12	0.44	51791,87333	6,078839727		
36	2021_01_25_Patron_420ppb-3	53431,41	0.45				
37	2021_02_11_BLANK4						
38	2021_02_05_Permeado_CL_Piloto-1	3547,56	0.47				
39	2021_02_05_Permeado_CL_Piloto-2	3728,79	0.44	3580,746667	3,757743144		
40	2021_02_05_Permeado_CL_Piloto-3	3465,89	0.45				
41	2021_02_05_Alimentacion_CL_Piloto-1	16744,11	0.46				
42	2021_02_05_Alimentacion_CL_Piloto-2	12440,53	0.47	15443,43	16,88955156		
43	2021_02_05_Alimentacion_CL_Piloto-3	17145,65	0.46				
44	2021_02_05_Rechazo_CL_Piloto-1	14407,42	0.45				
45	2021_02_05_Rechazo_CL_Piloto-2	13214,05	0.45	14119,21333	5,672716657		
46	2021_02_05_Rechazo_CL_Piloto-3	14736,17	0.45				

Quantify Compound Summary Report							
Printed Fri Feb 12 09:34:31 2021							
Compound 2: Norfloxacin							
	Name	Area	RT	Mean	RSD	Recovery	CL/SL
1	2021_02_11_BLANK1						
2	2021_01_25_Permeado_SL-1	431,97	0.46				
3	2021_01_25_Permeado_SL-2	223,07	0.46	213,065	6,64079351	160,4606502	1,21023558
4	2021_01_25_Permeado_SL-3	203,06	0.45	411,375	7,080091964	309,809213	2,33666094
5	2021_01_25_Permeado_SL-4	390,78	0.46				
6	2021_01_26_Permeado_CL-1	188,15	0.46				
7	2021_01_26_Permeado_CL-2	173,26	0.44	176,0525	11,54736659	132,5862935	
8	2021_01_26_Permeado_CL-3	148,57	0.45				
9	2021_01_26_Permeado_CL-4	194,23	0.53				
10	2021_01_25_Patron_4ppb-1	143,66	0.45				
11	2021_01_25_Patron_4ppb-2	128,07	0.51	132,7833333	7,11484581		
12	2021_01_25_Patron_4ppb-3	126,62	0.46				
13	2021_02_11_BLANK2						
14	2021_01_Alimentacion_SL-1	352,61	0.52				
15	2021_01_Alimentacion_SL-2	1043,3	0.53	1272,313333	19,33412508	7,020096146	0,80859321
16	2021_01_Alimentacion_SL-3	1532,34	0.53				
17	2021_01_Alimentacion_SL-4	1241,3	0.54				
18	2021_01_Alimentacion_CL-1	810,46	0.46				
19	2021_01_Alimentacion_CL-2	1598,68	0.46	1573,49	2,264014365	8,681863811	
20	2021_01_Alimentacion_CL-3	1548,3	0.46				
21	2021_01_Alimentacion_CL-4	517,63	0.46				
22	2021_01_Patron_400ppb-1	18862,65	0.45				
23	2021_01_Patron_400ppb-2	17334,61	0.45	18123,87333	4,222442016		
24	2021_01_Patron_400ppb-3	18174,36	0.46				
25	2021_02_11_BLANK3						
26	2021_01_25_Rechazo_SL-1	1651,96	0.53				
27	2021_01_25_Rechazo_SL-2	1258,29	0.52	1401,11	15,55465199	16,75070586	6,86566213
28	2021_01_25_Rechazo_SL-3	1293,08	0.53				
29	2021_01_25_Rechazo_SL-4	906,29	0.53				
30	2021_01_26_Rechazo_CL-1	205,22	0.46				
31	2021_01_26_Rechazo_CL-2	383,22	0.46	204,075	0,793470307	2,439780102	
32	2021_01_26_Rechazo_CL-3	202,93	0.46				
33	2021_01_26_Rechazo_CL-4	104,06	0.47				
34	2021_01_25_Patron_420ppb-1	8401,18	0.44				
35	2021_01_25_Patron_420ppb-2	7818,52	0.44	8364,483333	6,319233771		
36	2021_01_25_Patron_420ppb-3	8873,75	0.45				
37	2021_02_11_BLANK4						
38	2021_02_05_Permeado_CL_Piloto-1	1405,79	0.47				
39	2021_02_05_Permeado_CL_Piloto-2	1660,55	0.44	1394,556667	19,48892953		
40	2021_02_05_Permeado_CL_Piloto-3	1117,33	0.46				
41	2021_02_05_Alimentacion_CL_Piloto-1	5131,88	0.46				
42	2021_02_05_Alimentacion_CL_Piloto-2	3175,65	0.47	4898,765	6,72974504		
43	2021_02_05_Alimentacion_CL_Piloto-3	4665,65	0.46				
44	2021_02_05_Rechazo_CL_Piloto-1	2280,2	0.46				
45	2021_02_05_Rechazo_CL_Piloto-2	2355,67	0.46	2518,466667	13,87252187		
46	2021_02_05_Rechazo_CL_Piloto-3	2919,53	0.46				

Quantify Compound Summary Report							
Printed Fri Feb 12 09:34:31 2021							
Compound 3: Ciprofloxacin							
	Name	Area	RT	Mean	RSD	Recovery	CL/SL
1	2021_02_11_BLANK1						
2	2021_01_25_Permeado_SL-1	5914,03	0.46				
3	2021_01_25_Permeado_SL-2	3528,13	0.46	5190,45	18,4300353	3223,948736	12,959197
4	2021_01_25_Permeado_SL-3	4105,88	0.45				
5	2021_01_25_Permeado_SL-4	5551,44	0.45				
6	2021_01_26_Permeado_CL-1	493,13	0.46				
7	2021_01_26_Permeado_CL-2	402,63	0.46	400,5225	17,46783031	248,7768898	
8	2021_01_26_Permeado_CL-3	324,72	0.45				
9	2021_01_26_Permeado_CL-4	381,61	0.47				
10	2021_01_25_Patron_4ppb-1	142,88	0.45				
11	2021_01_25_Patron_4ppb-2	174,42	0.47	160,9966667	10,11534907		
12	2021_01_25_Patron_4ppb-3	165,69	0.46				
13	2021_02_11_BLANK2						
14	2021_01_Alimentacion_SL-1	63,27	0.54				
15	2021_01_Alimentacion_SL-2	191,19	0.53	228,69	23,18991149	5,925665533	0,65533793
16	2021_01_Alimentacion_SL-3	420,82	0.53				
17	2021_01_Alimentacion_SL-4	266,19	0.53				
18	2021_01_Alimentacion_CL-1	175,38	0.47				
19	2021_01_Alimentacion_CL-2	367,85	0.46	348,965	7,653324295	9,042152576	
20	2021_01_Alimentacion_CL-3	330,08	0.46				
21	2021_01_Alimentacion_CL-4						
22	2021_01_Patron_400ppb-1	4163,94	0.45				
23	2021_01_Patron_400ppb-2	3482,53	0.45	3859,313333	8,975386105		
24	2021_01_Patron_400ppb-3	3931,47	0.45				
25	2021_02_11_BLANK3						
26	2021_01_25_Rechazo_SL-1	1025,12	0.53				
27	2021_01_25_Rechazo_SL-2	1216,97	0.52	999,64	19,01105041	10,23779003	7,44999255
28	2021_01_25_Rechazo_SL-3	1002,71	0.53				
29	2021_01_25_Rechazo_SL-4	753,76	0.52				
30	2021_01_26_Rechazo_CL-1	124,15	0.45				
31	2021_01_26_Rechazo_CL-2	159,38	0.46	134,18	16,37698778	1,374201378	
32	2021_01_26_Rechazo_CL-3	119,01	0.46				
33	2021_01_26_Rechazo_CL-4	70,53	0.49				
34	2021_01_25_Patron_420ppb-1	9939,59	0.44				
35	2021_01_25_Patron_420ppb-2	9146,24	0.45	9764,216667	5,649308035		
36	2021_01_25_Patron_420ppb-3	10206,82	0.45				
37	2021_02_11_BLANK4						
38	2021_02_05_Permeado_CL_Piloto-1	1765,93	0.47				
39	2021_02_05_Permeado_CL_Piloto-2	1866,55	0.45	1722,3	9,888482094		
40	2021_02_05_Permeado_CL_Piloto-3	1534,42	0.46				
41	2021_02_05_Alimentacion_CL_Piloto-1	3272,03	0.46				
42	2021_02_05_Alimentacion_CL_Piloto-2	2686,41	0.47	3203,846667	15,19855856		
43	2021_02_05_Alimentacion_CL_Piloto-3	3653,1	0.46				
44	2021_02_05_Rechazo_CL_Piloto-1	3110,74	0.45				
45	2021_02_05_Rechazo_CL_Piloto-2	2787,58	0.46	3290,983333	18,64816892		
46	2021_02_05_Rechazo_CL_Piloto-3	3974,63	0.46				

Anexo II. Descripción de ensayos experimentales con UHPLC-MS/MS.

En el presente anexo se detallan los siete ensayos experimentales efectuados utilizando los equipos de UHPLC-MS/MS. Para cada experimento, se especifican los siguientes parámetros: número de ensayo, fecha de realización, tipo y cantidad de análisis efectuados, solvente empleado, valor de pH, concentración de NaCl (g/l), tipo de cartucho para SPE, aplicación o ausencia de un procedimiento de limpieza del cartucho en la etapa de SPE, factor de preconcentración aplicado, concentración de cada antibiótico evaluado ($\mu\text{g/l}$) y, finalmente, los resultados de áreas obtenidos en cada caso.

Ensayo 6. (21/02/2022).

Análisis	N.º total de análisis	Solvente	pH	Concentración de NaCl (g/l)	Cartucho SPE	Limpieza en SPE	Factor de preconcentración en SPE	Concentración de cada antibiótico (µg/l)
Patrones	24	MeOH	-	-	-	-	-	5 - 100

Quantify Compound Summary Report											
Printed Mon Feb 21 12:10:28 2022											
Compound 1: Levofloxacin											
	Concentration	Name	Type	Area	IS Area	Response	Detection Fl: Conc.	Ion Ratio	RT	Height	S/N
1	0	2022_02_21_BLANK1	Blank	3,85		3,85 bb			0,53	79	0,952
2	5	2022_02_21_5ppb	Standard	85,5		85,495 MM		1,548	0,5	887	21,983
3	15	2022_02_21_15ppb	Standard	291,3		291,299 MM		2,245	0,54	2097	19,682
4	25	2022_02_21_25ppb	Standard	588,52		588,523 MM		1,073	0,54	4964	64,787
5	50	2022_02_21_50ppb	Standard	1696,77		1696,765 MM		1,462	0,52	17966	82,425
6	75	2022_02_21_75ppb	Standard	3687,74		3687,745 MM		1,253	0,54	34181	113,937
7	100	2022_02_21_100ppb	Standard	6571,94		6571,938 MM		1,349	0,54	63724	199,748
Compound 2: Norfloxacin											
	Concentration	Name	Type	Area	IS Area	Response	Detection Fl: Conc.	Ion Ratio	RT	Height	S/N
1	0	2022_02_21_BLANK1	Blank			MM-		0			
2	5	2022_02_21_5ppb	Standard			MM-		0			
3	15	2022_02_21_15ppb	Standard			MM-		0			
4	25	2022_02_21_25ppb	Standard	309,26		309,26 bb		1,493	0,53	2566	19,151
5	50	2022_02_21_50ppb	Standard	735,96		735,955 MM		1,414	0,53	7236	26,879
6	75	2022_02_21_75ppb	Standard	1557,19		1557,192 MM		1,003	0,53	13247	61,846
7	100	2022_02_21_100ppb	Standard	2926,83		2926,829 MM		1,129	0,54	25083	92,161
Compound 3: Ciprofloxacin											
	Concentration	Name	Type	Area	IS Area	Response	Detection Fl: Conc.	Ion Ratio	RT	Height	S/N
1	0	2022_02_21_BLANK1	Blank			MM-		0			
2	5	2022_02_21_5ppb	Standard			MM-		0			
3	15	2022_02_21_15ppb	Standard			MM-		0			
4	25	2022_02_21_25ppb	Standard	282,88		282,881 bb		2,423	0,53	2397	6,195
5	50	2022_02_21_50ppb	Standard	542,68		542,682 MM		1,392	0,52	4851	16,311
6	75	2022_02_21_75ppb	Standard	1112,29		1112,285 MM		1,015	0,53	10762	35,006
7	100	2022_02_21_100ppb	Standard	2114,68		2114,682 bb		1,131	0,54	19801	46,767
Compound 4: Ciprofloxacin2											
	Concentration	Name	Type	Area	IS Area	Response	Detection Fl: Conc.	Ion Ratio	RT	Height	S/N
1	0	2022_02_21_BLANK1	Blank			MM-		0			
2	5	2022_02_21_5ppb	Standard			MM-		0			
3	15	2022_02_21_15ppb	Standard	98,53		98,527 MM		6,922	0,59	1194	4,258
4	25	2022_02_21_25ppb	Standard	199,05		199,046 MM		3,731	0,53	1610	6,866
5	50	2022_02_21_50ppb	Standard	601,64		601,643 MM		5,493	0,53	5669	15,153
6	75	2022_02_21_75ppb	Standard	1341,35		1341,345 MM		3,173	0,53	11256	29,165
7	100	2022_02_21_100ppb	Standard	2186,64		2186,643 bb		3,772	0,53	21191	39,661

Ensayo 7. (22/02/2022).

Análisis	N.º total de análisis	Solvente	pH	Concentración de NaCl (g/l)	Cartucho SPE	Limpieza en SPE	Factor de preconcentración en SPE	Concentración de cada antibiótico (µg/l)
Patrones	24	Agua destilada	7	-	-	-	-	5 - 100
Patrones	24	MeOH	-	-	-	-	-	5 - 100

Quantify Compound Summary Report											
Printed Tue Feb 22 12:36:14 2022											
Compound 1: Levofloxacin											
#	Name	Type	Area	IS Area	Response	Detection Fl.	Conc.	Ion Ratio	RT	Height	S/N
1	0 2022_02_22_BLANK1	Blank	115,88		115,878 bb			0,839	0,52	1428	11,612
2	5 2022_02_22_H2O_5ppb	Standard	266,96		266,956 bb			1,464	0,54	3309	30,848
3	15 2022_02_22_H2O_15ppb	Standard	248,06		248,061 MM			2,145	0,54	2665	24,465
4	25 2022_02_22_H2O_25ppb	Standard	491,95		491,946 MM			1,456	0,54	6024	42,988
5	50 2022_02_22_H2O_50ppb	Standard	833,73		833,734 MM			1,215	0,54	8400	44,185
6	75 2022_02_22_H2O_75ppb	Standard	2289,72		2289,718 MM			1,64	0,53	22481	87,15
7	100 2022_02_22_H2O_100ppb	Standard	3950,82		3950,819 MM			1,519	0,53	34513	106,946
8	0 2022_02_22_BLANK2	Blank	438,78		438,776 bb			1,521	0,52	5105	25,445
9	5 2022_02_22_MeOH_5ppb	Standard	392,94		392,945 MM			24,298	0,54	2727	25,869
10	15 2022_02_22_MeOH_15ppb	Standard	691,39		691,39 MM			1,224	0,48	4681	26,306
11	25 2022_02_22_MeOH_25ppb	Standard	1904,6		1904,599 MM			1,317	0,5	12754	70,281
12	50 2022_02_22_MeOH_50ppb	Standard	4969,07		4969,072 MM			1,288	0,5	35175	131,478
13	75 2022_02_22_MeOH_75ppb	Standard	8418,89		8418,886 MM			1,187	0,5	58255	160,935
14	100 2022_02_22_MeOH_100ppb	Standard	9840,37		9840,369 MM			1,26	0,48	65090	130,302
Compound 2: Norfloxacin											
#	Name	Type	Area	IS Area	Response	Detection Fl.	Conc.	Ion Ratio	RT	Height	S/N
1	0 2022_02_22_BLANK1	Blank	441,42		441,421 bb			11,015	0,6	2416	14,978
2	5 2022_02_22_H2O_5ppb	Standard	169,02		169,018 MM			0,879	0,53	1451	9,2
3	15 2022_02_22_H2O_15ppb	Standard	154,03		154,03 MM			1,306	0,52	1083	8,657
4	25 2022_02_22_H2O_25ppb	Standard	286,76		286,765 MM			1,514	0,54	1978	12,52
5	50 2022_02_22_H2O_50ppb	Standard	421,1		421,101 MM			1,25	0,54	3030	16,162
6	75 2022_02_22_H2O_75ppb	Standard	1046,64		1046,639 MM			0,943	0,52	7277	30,368
7	100 2022_02_22_H2O_100ppb	Standard	1932,13		1932,128 bb			3,281	0,54	11274	32,558
8	0 2022_02_22_BLANK2	Blank	266,99		266,994 MM			4,547	0,52	1900	8,283
9	5 2022_02_22_MeOH_5ppb	Standard	168,35		168,346 MM			2,014	0,5	1295	5,535
10	15 2022_02_22_MeOH_15ppb	Standard	190,5		190,502 MM			2,858	0,48	1341	6,602
11	25 2022_02_22_MeOH_25ppb	Standard	314,57		314,572 bb			1,252	0,54	1986	8,719
12	50 2022_02_22_MeOH_50ppb	Standard	1158,38		1158,375 MM			2,065	0,52	7487	28,751
13	75 2022_02_22_MeOH_75ppb	Standard	2271,58		2271,584 MM			1,544	0,5	13684	40,913
14	100 2022_02_22_MeOH_100ppb	Standard	2636,95		2636,952 bb			1,136	0,53	14000	37,408
Compound 3: Ciprofloxacin											
#	Name	Type	Area	IS Area	Response	Detection Fl.	Conc.	Ion Ratio	RT	Height	S/N
1	0 2022_02_22_BLANK1	Blank	117,25		117,245 MM			6,462	0,52	1267	16,292
2	5 2022_02_22_H2O_5ppb	Standard	174,44		174,439 MM			9,273	0,56	1427	12,288
3	15 2022_02_22_H2O_15ppb	Standard	159,55		159,554 MM			1,977	0,56	1691	9,523
4	25 2022_02_22_H2O_25ppb	Standard	282,26		282,258 MM			1,752	0,54	2440	13,031
5	50 2022_02_22_H2O_50ppb	Standard	342,69		342,688 MM			1,121	0,5	1956	8,775
6	75 2022_02_22_H2O_75ppb	Standard	724,71		724,713 MM			0,963	0,53	7310	25,254
7	100 2022_02_22_H2O_100ppb	Standard	1633,1		1633,097 bb			2,114	0,53	8956	20,184
8	0 2022_02_22_BLANK2	Blank			MM-			0			
9	5 2022_02_22_MeOH_5ppb	Standard			MM-			0			
10	15 2022_02_22_MeOH_15ppb	Standard			MM-			0			
11	25 2022_02_22_MeOH_25ppb	Standard			MM-			0			
12	50 2022_02_22_MeOH_50ppb	Standard	855,32		855,32 bb			1,908	0,51	5139	11,512
13	75 2022_02_22_MeOH_75ppb	Standard	1513,24		1513,238 bb			1,429	0,54	9566	19,148
14	100 2022_02_22_MeOH_100ppb	Standard	1955,48		1955,48 MM			1,893	0,49	12019	29,969
Compound 4: Ciprofloxacin2											
#	Name	Type	Area	IS Area	Response	Detection Fl.	Conc.	Ion Ratio	RT	Height	S/N
1	1 2022_02_22_BLANK1	Blank			MM-			0			
2	2 2022_02_22_H2O_5ppb	Standard			MM-			0			
3	3 2022_02_22_H2O_15ppb	Standard			MM-			0			
4	4 2022_02_22_H2O_25ppb	Standard	126,77		126,773 MM			3,859	0,54	1841	8,684
5	5 2022_02_22_H2O_50ppb	Standard	301,73		301,73 MM			10,472	0,54	3396	13,547
6	6 2022_02_22_H2O_75ppb	Standard	964,38		964,383 MM			2,718	0,53	7427	21,408
7	7 2022_02_22_H2O_100ppb	Standard	1418,07		1418,065 bb			3,058	0,55	9191	30,152
8	8 2022_02_22_BLANK2	Blank			MM!			0			
9	9 2022_02_22_MeOH_5ppb	Standard			MM-			0			
10	10 2022_02_22_MeOH_15ppb	Standard			MM-			0			
11	11 2022_02_22_MeOH_25ppb	Standard			MM-			0			
12	12 2022_02_22_MeOH_50ppb	Standard	923,83		923,833 MM			4,505	0,52	5691	10,272
13	13 2022_02_22_MeOH_75ppb	Standard	1362,04		1362,044 bb			2,351	0,52	9207	21,689
14	14 2022_02_22_MeOH_100ppb	Standard	2308,55		2308,553 bb			3,864	0,54	12724	23,103

Ensayo 8. (28/02/2022).

Análisis	N.º total de análisis	Solvente	pH	Concentración de NaCl (g/l)	Cartucho SPE	Limpieza en SPE	Factor de preconcentración en SPE	Concentración de cada antibiótico (µg/l)
Patrones	24	Agua destilada	7	-	-	-	-	5 - 100
Patrones	24	MeOH	-	-	-	-	-	5 - 100

Quantify Compound Summary Report											
Printed Mon Feb 28 11:31:43 2022											
Compound 1: Levofloxacin											
#	Name	Type	Area	IS Area	Response	Detection Fl: Conc.	Ion Ratio	RT	Height	S/N	
1	1 2022_02_28_BLANK1	Blank	16,84		16,836 bb		1,188	0,59	281	12,602	
2	2 2022_02_28_H2O_5ppb	Standard	57,46		57,459 MM		4,389	0,58	737	9,146	
3	3 2022_02_28_H2O_15ppb	Standard	74,1		74,098 bb		2,664	0,52	1139	20,316	
4	4 2022_02_28_H2O_25ppb	Standard	191,78		191,779 MM		1,213	0,54	1925	14,539	
5	5 2022_02_28_H2O_50ppb	Standard	527,98		527,982 MM		1,857	0,54	3546	26,107	
6	6 2022_02_28_H2O_75ppb	Standard	1821,28		1821,28 MM		2,675	0,51	14872	38,614	
7	7 2022_02_28_H2O_100ppb	Standard	3930,79		3930,794 MM		1,616	0,52	31907	59,494	
8	8 2022_02_28_BLANK2	Blank	147,06		147,061 bb		1,036	0,55	2431	12,584	
9	9 2022_02_28_MeOH_5ppb	Standard	179,24		179,244 MM		1,564	0,48	2490	17,351	
10	10 2022_02_28_MeOH_15ppb	Standard	395,61		395,61 MM		6,021	0,5	2228	8,905	
11	11 2022_02_28_MeOH_25ppb	Standard	1271,92		1271,924 MM		1,689	0,5	8271	19,157	
12	12 2022_02_28_MeOH_50ppb	Standard	4398,89		4398,893 MM		5,239	0,5	26766	64,637	
13	13 2022_02_28_MeOH_75ppb	Standard	6319,53		6319,53 MM		1,495	0,5	37184	55,205	
14	14 2022_02_28_MeOH_100ppb	Standard	9090,92		9090,916 MM		1,62	0,5	57110	101,021	
Compound 2: Norfloxacin											
#	Name	Type	Area	IS Area	Response	Detection Fl: Conc.	Ion Ratio	RT	Height	S/N	
1	1 2022_02_28_BLANK1	Blank			MM-		0				
2	2 2022_02_28_H2O_5ppb	Standard			MM-		0				
3	3 2022_02_28_H2O_15ppb	Standard	46,01		46,009 bb		2,51	0,6	566	13,599	
4	4 2022_02_28_H2O_25ppb	Standard			MM-		0				
5	5 2022_02_28_H2O_50ppb	Standard	140,83		140,832 bb		0,693	0,52	1847	24,414	
6	6 2022_02_28_H2O_75ppb	Standard	700,09		700,089 bb		1,27	0,51	5296	12,914	
7	7 2022_02_28_H2O_100ppb	Standard	1396,52		1396,516 MM		1,316	0,5	8672	33,475	
8	8 2022_02_28_BLANK2	Blank	177,94		177,935 MM		1,448	0,53	1565	10,267	
9	9 2022_02_28_MeOH_5ppb	Standard			MM-		0				
10	10 2022_02_28_MeOH_15ppb	Standard	94,39		94,395 MM		9,773	0,52	1379	12,155	
11	11 2022_02_28_MeOH_25ppb	Standard	384,53		384,527 bb		1,488	0,53	3620	17,698	
12	12 2022_02_28_MeOH_50ppb	Standard	1331,75		1331,746 MM		0,895	0,48	9034	25,038	
13	13 2022_02_28_MeOH_75ppb	Standard	1941,95		1941,948 bb		1,565	0,51	11475	23,858	
14	14 2022_02_28_MeOH_100ppb	Standard	2997,25		2997,248 MM		1,043	0,5	18151	51,976	
Compound 3: Ciprofloxacin											
#	Name	Type	Area	IS Area	Response	Detection Fl: Conc.	Ion Ratio	RT	Height	S/N	
1	1 2022_02_28_BLANK1	Blank	25,87		25,867 MM		7,06	0,53	359	10,285	
2	2 2022_02_28_H2O_5ppb	Standard	28,51		28,51 MM		1,686	0,56	537	16,674	
3	3 2022_02_28_H2O_15ppb	Standard	14,71		14,712 MM		1,093	0,5	234	5,061	
4	4 2022_02_28_H2O_25ppb	Standard	115,07		115,067 MM		1,834	0,6	871	10,702	
5	5 2022_02_28_H2O_50ppb	Standard	162,07		162,074 MM		1,564	0,53	1758	16,455	
6	6 2022_02_28_H2O_75ppb	Standard	478,12		478,115 MM		0,818	0,52	4714	24,563	
7	7 2022_02_28_H2O_100ppb	Standard	983,77		983,773 MM		1,284	0,52	8588	39,56	
8	8 2022_02_28_BLANK2	Blank	93,48		93,483 bb		1,345	0,55	1296	11,228	
9	9 2022_02_28_MeOH_5ppb	Standard	109,03		109,027 bb		6,144	0,61	808	14,413	
10	10 2022_02_28_MeOH_15ppb	Standard			MM-		0				
11	11 2022_02_28_MeOH_25ppb	Standard	361,71		361,715 MM		1,146	0,54	2997	15,676	
12	12 2022_02_28_MeOH_50ppb	Standard	1051,92		1051,915 MM		1,445	0,5	7842	30,997	
13	13 2022_02_28_MeOH_75ppb	Standard	1196,44		1196,436 MM		1,686	0,49	8540	31,605	
14	14 2022_02_28_MeOH_100ppb	Standard	2053,64		2053,635 bb		1,022	0,52	14805	25,189	
Compound 4: Ciprofloxacin2											
#	Name	Type	Area	IS Area	Response	Detection Fl: Conc.	Ion Ratio	RT	Height	S/N	
1	1 2022_02_28_BLANK1	Blank	35,2		35,203 bb		7,452	0,64	327	9,679	
2	2 2022_02_28_H2O_5ppb	Standard	20,14		20,142 MM		2,02	0,53	264	4,248	
3	3 2022_02_28_H2O_15ppb	Standard	33,21		33,206 MM		11,117	0,57	474	8,528	
4	4 2022_02_28_H2O_25ppb	Standard	52,32		52,32 MM		4,553	0,59	686	5,37	
5	5 2022_02_28_H2O_50ppb	Standard	177,47		177,472 MM		4,409	0,52	2075	18,04	
6	6 2022_02_28_H2O_75ppb	Standard	530,62		530,619 MM		2,151	0,53	4589	30,074	
7	7 2022_02_28_H2O_100ppb	Standard	1274,83		1274,83 MM		3,808	0,52	11163	32,551	
8	8 2022_02_28_BLANK2	Blank	157,41		157,411 MM		8,723	0,54	1183	7,358	
9	9 2022_02_28_MeOH_5ppb	Standard									
10	10 2022_02_28_MeOH_15ppb	Standard	86,59		86,594 MM		14,094	0,5	746	7,988	
11	11 2022_02_28_MeOH_25ppb	Standard	341,09		341,087 bb		2,676	0,48	2486	12,83	
12	12 2022_02_28_MeOH_50ppb	Standard	1134,04		1134,042 MM		2,342	0,49	7021	19,464	
13	13 2022_02_28_MeOH_75ppb	Standard	1314,49		1314,487 bb		2,504	0,5	10373	27,668	
14	14 2022_02_28_MeOH_100ppb	Standard	2626,39		2626,389 bb		5,023	0,51	15579	41,347	

Ensayo 9. (07/03/2022).

Análisis	N.º total de análisis	Solvente	pH	Concentración de NaCl (g/l)	Cartucho SPE	Limpieza en SPE	Factor de preconcentración en SPE	Concentración de cada antibiótico (µg/l)
Patrones	84	MeOH	-	-	-	-	-	25 - 250

Quantify Compound Summary Report												
Printed Mon Mar 07 16:56:19 2022												
Compound 1: Levofloxacin												
#	Name	Type	Area	IS Area	Response	Detection Fl	Conc.	Ion Ratio	RT	Height	S/N	
1	1 2022_03_07_BLANK1	Blank	31,2		31,195 bb			61,047	0,49	577	38,146	
2	2 2022_03_07_MeOH_25ppb-1	Standard	971,08		971,076 bb			1,469	0,49	9535	57,764	
3	3 2022_03_07_MeOH_50ppb-1	Standard	3774,06		3774,056 bb			1,113	0,5	29148	113,545	
4	4 2022_03_07_MeOH_75ppb-1	Standard	5863,19		5863,186 bb			1,11	0,48	47892	121,882	
5	5 2022_03_07_MeOH_100ppb-1	Standard	8916,83		8916,831 bb			1,151	0,48	70409	154,592	
6	6 2022_03_07_MeOH_150ppb-1	Standard	12623,49		12623,485 bb			1,181	0,49	107135	158,043	
7	7 2022_03_07_MeOH_200ppb-1	Standard	23890,48		23890,482 bb			1,126	0,48	198086	475,796	
8	8 2022_03_07_MeOH_250ppb-1	Standard	35344,22		35344,219 bb			1,119	0,5	293114	466,597	
9	9 2022_03_07_BLANK2	Blank	989,59		989,594 bb			2,432	0,51	7620	15,424	
10	10 2022_03_07_MeOH_25ppb-2	Standard	1608,2		1608,197 bb			1,353	0,49	13470	43,567	
11	11 2022_03_07_MeOH_50ppb-2	Standard	4024,44		4024,436 bb			1,157	0,48	34365	101,947	
12	12 2022_03_07_MeOH_75ppb-2	Standard	5979,13		5979,134 bb			1,028	0,49	49057	99,955	
13	13 2022_03_07_MeOH_100ppb-2	Standard	8183,83		8183,833 bb			1,038	0,48	70019	141,751	
14	14 2022_03_07_MeOH_150ppb-2	Standard	13297,05		13297,045 bb			1,161	0,49	114336	235,772	
15	15 2022_03_07_MeOH_200ppb-2	Standard	21034,4		21034,396 bb			1,094	0,48	164112	232,101	
16	16 2022_03_07_MeOH_250ppb-2	Standard	30414,73		30414,73 bb			1,097	0,5	254691	297,192	
17	17 2022_03_07_BLANK3	Blank	1047,71		1047,707 bb			1,501	0,5	7952	19,416	
18	18 2022_03_07_MeOH_25ppb-3	Standard	1781,29		1781,285 bb			0,95	0,5	15149	41,107	
19	19 2022_03_07_MeOH_50ppb-3	Standard	4442,21		4442,207 bb			1,165	0,51	35034	68,574	
20	20 2022_03_07_MeOH_75ppb-3	Standard	6435,47		6435,466 bb			1,024	0,48	52641	124,618	
21	21 2022_03_07_MeOH_100ppb-3	Standard	10075,95		10075,946 bb			1,126	0,49	85029	248,856	
22	22 2022_03_07_MeOH_150ppb-3	Standard	13652,51		13652,509 bb			1,055	0,5	110637	201,857	
23	23 2022_03_07_MeOH_200ppb-3	Standard	24867,56		24867,561 bb			1,089	0,49	206422	388,081	
24	24 2022_03_07_MeOH_250ppb-3	Standard	28900,7		28900,703 bb			1,11	0,49	240465	295,387	

Quantify Compound Summary Report												
Printed Mon Mar 07 16:56:19 2022												
Compound 2: Norfloxacin												
#	Name	Type	Area	IS Area	Response	Detection Fl	Conc.	Ion Ratio	RT	Height	S/N	
1	1 2022_03_07_BLANK1	Blank	19,56		19,556 bb			1,477	0,62	487	2,664	
2	2 2022_03_07_MeOH_25ppb-1	Standard	431,96		431,958 bb			1,436	0,54	2554	9,371	
3	3 2022_03_07_MeOH_50ppb-1	Standard	1127,17		1127,167 MM			1,106	0,5	10499	45,707	
4	4 2022_03_07_MeOH_75ppb-1	Standard	1474,68		1474,68 bb			1,936	0,49	10708	14,71	
5	5 2022_03_07_MeOH_100ppb-1	Standard	1879,97		1879,968 MM			0,771	0,48	16570	42,186	
6	6 2022_03_07_MeOH_150ppb-1	Standard	2197,36		2197,361 bb			1,023	0,5	18052	48,648	
7	7 2022_03_07_MeOH_200ppb-1	Standard	5070,96		5070,963 MM			1,247	0,5	36476	78,819	
8	8 2022_03_07_MeOH_250ppb-1	Standard	8401,85		8401,852 bb			1,076	0,5	61343	114,139	
9	9 2022_03_07_BLANK2	Blank	333,11		333,106 MM			1,764	0,57	2319	8,637	
10	10 2022_03_07_MeOH_25ppb-2	Standard	545,14		545,137 MM			1,379	0,53	4840	17,451	
11	11 2022_03_07_MeOH_50ppb-2	Standard	1307,65		1307,652 bb			0,99	0,51	11108	37,355	
12	12 2022_03_07_MeOH_75ppb-2	Standard	2030		2030,001 bb			1,454	0,51	14207	44,578	
13	13 2022_03_07_MeOH_100ppb-2	Standard	2471,79		2471,787 bb			0,941	0,5	17449	57,688	
14	14 2022_03_07_MeOH_150ppb-2	Standard	2409,49		2409,489 MM			0,913	0,51	16292	56,276	
15	15 2022_03_07_MeOH_200ppb-2	Standard	5008,3		5008,296 MM			1,199	0,49	33524	94,626	
16	16 2022_03_07_MeOH_250ppb-2	Standard	8311,5		8311,495 bb			1,149	0,51	53355	103,282	
17	17 2022_03_07_BLANK3	Blank	355,77		355,766 MM			0,702	0,55	2648	9,028	
18	18 2022_03_07_MeOH_25ppb-3	Standard	596,79		596,79 bb			0,736	0,49	4869	16,505	
19	19 2022_03_07_MeOH_50ppb-3	Standard	1652,02		1652,015 bb			0,988	0,48	10381	17,922	
20	20 2022_03_07_MeOH_75ppb-3	Standard	1868,69		1868,688 MM			0,788	0,49	13461	37,618	
21	21 2022_03_07_MeOH_100ppb-3	Standard	2483,6		2483,599 MM			0,918	0,52	21722	72,949	
22	22 2022_03_07_MeOH_150ppb-3	Standard	2606,82		2606,823 MM			1,149	0,5	18416	59,949	
23	23 2022_03_07_MeOH_200ppb-3	Standard	5300,25		5300,246 bb			1,049	0,5	36863	90,096	
24	24 2022_03_07_MeOH_250ppb-3	Standard	7372,3		7372,297 MM			1,056	0,5	47897	126,781	

Quantify Compound Summary Report											
Printed Mon Mar 07 16:56:19 2022											
Compound 3: Ciprofloxacin											
#	Name	Type	Area	IS Area	Response	Detection Fl: Conc.	Ion Ratio	RT	Height	S/N	
1	1 2022_03_07_BLANK1	Blank	8,64		8,64 bb		1,499	0,52	270	2,075	
2	2 2022_03_07_MeOH_25ppb-1	Standard	241,77		241,766 MM		2,377	0,47	1973	9,781	
3	3 2022_03_07_MeOH_50ppb-1	Standard	933,85		933,85 bb		1,607	0,51	6540	12,724	
4	4 2022_03_07_MeOH_75ppb-1	Standard	1590,65		1590,65 MM		1,834	0,5	10845	23,556	
5	5 2022_03_07_MeOH_100ppb-1	Standard	2178,68		2178,682 bb		1,963	0,49	14969	29,293	
6	6 2022_03_07_MeOH_150ppb-1	Standard	1959,68		1959,677 MM		2,117	0,52	13363	20,284	
7	7 2022_03_07_MeOH_200ppb-1	Standard	3508,39		3508,39 bb		1,078	0,51	26024	45,783	
8	8 2022_03_07_MeOH_250ppb-1	Standard	6441,43		6441,431 bb		1,333	0,5	46783	54,404	
9	9 2022_03_07_BLANK2	Blank	344,98		344,983 bb		1,869	0,53	2007	3,674	
10	10 2022_03_07_MeOH_25ppb-2	Standard	703,06		703,06 MM		1,914	0,5	5408	11,541	
11	11 2022_03_07_MeOH_50ppb-2	Standard	1078,09		1078,092 MM		1,199	0,52	8917	17,823	
12	12 2022_03_07_MeOH_75ppb-2	Standard	1254,8		1254,803 MM		1,752	0,54	8213	16,398	
13	13 2022_03_07_MeOH_100ppb-2	Standard	1550,38		1550,376 MM		1,157	0,51	13010	26,291	
14	14 2022_03_07_MeOH_150ppb-2	Standard	1906,93		1906,929 MM		1,341	0,53	13625	30,338	
15	15 2022_03_07_MeOH_200ppb-2	Standard	3830,38		3830,382 MM		1,399	0,51	25652	40,936	
16	16 2022_03_07_MeOH_250ppb-2	Standard	5328,5		5328,499 bb		1,147	0,51	41479	59,2	
17	17 2022_03_07_BLANK3	Blank	530,88		530,88 bb		2,712	0,53	2962	6,238	
18	18 2022_03_07_MeOH_25ppb-3	Standard	776,74		776,736 bb		1,571	0,5	4802	9,023	
19	19 2022_03_07_MeOH_50ppb-3	Standard	1161,12		1161,123 MM		1,363	0,5	9879	22,888	
20	20 2022_03_07_MeOH_75ppb-3	Standard	1598,46		1598,458 MM		1,131	0,5	10765	22,001	
21	21 2022_03_07_MeOH_100ppb-3	Standard	2307,11		2307,106 MM		1,31	0,53	15106	33,026	
22	22 2022_03_07_MeOH_150ppb-3	Standard	2194,53		2194,526 bb		1,701	0,5	14418	39,414	
23	23 2022_03_07_MeOH_200ppb-3	Standard	4839,88		4839,877 bb		1,678	0,49	31605	49,74	
24	24 2022_03_07_MeOH_250ppb-3	Standard	6109,77		6109,767 bb		1,536	0,5	42212	77,141	
Compound 4: Ciprofloxacin2											
#	Name	Type	Area	IS Area	Response	Detection Fl: Conc.	Ion Ratio	RT	Height	S/N	
1	1 2022_03_07_BLANK1	Blank	10,17		10,173 bb		2,851	0,64	182	1,817	
2	2 2022_03_07_MeOH_25ppb-1	Standard	296,4		296,403 MM		4,192	0,49	2130	9,819	
3	3 2022_03_07_MeOH_50ppb-1	Standard	814,02		814,02 MM		2,814	0,5	7394	12,071	
4	4 2022_03_07_MeOH_75ppb-1	Standard	1305,98		1305,977 MM		2,151	0,51	10111	18,996	
5	5 2022_03_07_MeOH_100ppb-1	Standard	1666,06		1666,061 MM		1,949	0,49	13616	28,626	
6	6 2022_03_07_MeOH_150ppb-1	Standard	1497,15		1497,145 MM		2,067	0,49	12855	28,573	
7	7 2022_03_07_MeOH_200ppb-1	Standard	4025,71		4025,708 bb		2,91	0,5	27659	52,28	
8	8 2022_03_07_MeOH_250ppb-1	Standard	6711,35		6711,352 bb		2,697	0,49	45682	64,997	
9	9 2022_03_07_BLANK2	Blank	480,9		480,896 bb		5,943	0,49	2093	4,356	
10	10 2022_03_07_MeOH_25ppb-2	Standard	631,97		631,971 bb		4,03	0,51	4201	8,453	
11	11 2022_03_07_MeOH_50ppb-2	Standard	1015,65		1015,654 bb		2,518	0,49	7024	15,195	
12	12 2022_03_07_MeOH_75ppb-2	Standard	1420,2		1420,198 bb		2,023	0,5	10705	21,199	
13	13 2022_03_07_MeOH_100ppb-2	Standard	2604,04		2604,036 bb		3,081	0,49	18119	33,253	
14	14 2022_03_07_MeOH_150ppb-2	Standard	2184,8		2184,795 MM		3,489	0,5	16008	31,171	
15	15 2022_03_07_MeOH_200ppb-2	Standard	3247,67		3247,674 bb		2,05	0,49	24924	32,638	
16	16 2022_03_07_MeOH_250ppb-2	Standard	6954,62		6954,617 bb		4,435	0,51	47477	83,532	
17	17 2022_03_07_BLANK3	Blank	6,22		6,222 bb		0,069	0,79	315	0,512	
18	18 2022_03_07_MeOH_25ppb-3	Standard	597,21		597,21 MM		3,718	0,51	5056	13,031	
19	19 2022_03_07_MeOH_50ppb-3	Standard	1239,22		1239,219 MM		2,638	0,51	8908	17,925	
20	20 2022_03_07_MeOH_75ppb-3	Standard	1569,47		1569,472 MM		2,832	0,51	10889	22,915	
21	21 2022_03_07_MeOH_100ppb-3	Standard	2791,43		2791,427 bb		2,793	0,51	19163	34,306	
22	22 2022_03_07_MeOH_150ppb-3	Standard	2517,91		2517,906 bb		3,772	0,49	18568	34,191	
23	23 2022_03_07_MeOH_200ppb-3	Standard	4564,53		4564,53 bb		2,77	0,49	30521	64,733	
24	24 2022_03_07_MeOH_250ppb-3	Standard	6351,82		6351,819 MM		3,267	0,49	41557	88,78	

Ensayo 10. 14/03/2022.

Análisis	N.º total de análisis	Solvente	pH	Concentración de NaCl (g/l)	Cartucho SPE	Limpieza en SPE	Factor de preconcentración en SPE	Concentración de cada antibiótico (µg/l)
Patrones	28	MeOH	-	-	-	-	-	25 - 250

Quantify Compound Summary Report											
Printed Mon Mar 14 13:13:32 2022											
Compound 1: Levofloxacin											
#	Name	Type	Area	IS Area	Response	Detection Fl: Conc.	Ion Ratio	RT	Height	S/N	
1	1 2022_03_14_BLANK1	Blank	5,64		5,641 bb		0,106	0,54	225	2,232	
2	2 2022_03_14_BLANK2	Blank	11,6		11,601 bb		0,213	0,36	401	3,889	
3	3 2022_03_14_BLANK3	Blank	41,94		41,94 bb		0,768	0,52	434	4,619	
4	4 2022_03_14_BLANK4	Blank	36,26		36,256 bb		35,58	0,55	496	2,592	
5	5 2022_03_14_BLANK5	Blank	22,07		22,069 bb		9,787	0,51	408	3,835	
6	6 2022_03_14_MeOH_25ppb-1	Standard	978,77		978,774 bb		0,942	0,48	9001	27,707	
7	7 2022_03_14_MeOH_50ppb-1	Standard	3084,87		3084,871 bb		0,803	0,48	24314	69,035	
8	8 2022_03_14_MeOH_75ppb-1	Standard	5908,21		5908,212 bb		0,793	0,5	50287	42,613	
9	9 2022_03_14_MeOH_100ppb-1	Standard	9372,85		9372,849 bb		0,827	0,49	72191	148,476	
10	10 2022_03_14_MeOH_150ppb-1	Standard	9425,52		9425,516 bb		0,817	0,5	72607	98,433	
11	11 2022_03_14_MeOH_200ppb-1	Standard	22122,54		22122,537 bb		0,809	0,5	182982	274,405	
12	12 2022_03_14_MeOH_250ppb-1	Standard	31107,56		31107,564 bb		0,807	0,5	240485	267,434	
Compound 2: Norfloxacin											
#	Name	Type	Area	IS Area	Response	Detection Fl: Conc.	Ion Ratio	RT	Height	S/N	
1	1 2022_03_14_BLANK1	Blank									
2	2 2022_03_14_BLANK2	Blank	17,92		17,923 bb		1,794	0,7	508	2,154	
3	3 2022_03_14_BLANK3	Blank	99,91		99,913 bb		5,011	0,51	645	4,014	
4	4 2022_03_14_BLANK4	Blank	40,58		40,584 bb		4,747	0,61	688	4,671	
5	5 2022_03_14_BLANK5	Blank	167,93		167,931 bb		11,985	0,61	742	3,222	
6	6 2022_03_14_MeOH_25ppb-1	Standard	341,09		341,093 MM		1,184	0,55	2468	9,678	
7	7 2022_03_14_MeOH_50ppb-1	Standard	1064,03		1064,033 MM		1,27	0,58	7074	28,469	
8	8 2022_03_14_MeOH_75ppb-1	Standard	2339,87		2339,872 MM		1,962	0,54	13377	34,794	
9	9 2022_03_14_MeOH_100ppb-1	Standard	3672,05		3672,051 MM		1,883	0,56	18367	50,205	
10	10 2022_03_14_MeOH_150ppb-1	Standard	2011,44		2011,442 bb		2,428	0,56	11217	30,688	
11	11 2022_03_14_MeOH_200ppb-1	Standard	4943,05		4943,046 MM		1,132	0,54	29598	62,823	
12	12 2022_03_14_MeOH_250ppb-1	Standard	7977,7		7977,705 MM		1,656	0,54	46552	73,507	
Compound 3: Ciprofloxacin											
#	Name	Type	Area	IS Area	Response	Detection Fl: Conc.	Ion Ratio	RT	Height	S/N	
1	1 2022_03_14_BLANK1	Blank	331,88		331,875 bb		59,306	0,69	1711	6,034	
2	2 2022_03_14_BLANK2	Blank	39,25		39,253 bb		216,867	0,59	427	2,479	
3	3 2022_03_14_BLANK3	Blank	12,31		12,31 bb		5,649	0,53	349	1,842	
4	4 2022_03_14_BLANK4	Blank	29,32		29,321 bb		5,276	0,63	1077	4,117	
5	5 2022_03_14_BLANK5	Blank									
6	6 2022_03_14_MeOH_25ppb-1	Standard	186,22		186,221 MM		12,365	0,47	2008	8,475	
7	7 2022_03_14_MeOH_50ppb-1	Standard	798,79		798,787 MM		2,116	0,56	4824	18,017	
8	8 2022_03_14_MeOH_75ppb-1	Standard	1315,48		1315,481 bb		1,285	0,54	8407	21,26	
9	9 2022_03_14_MeOH_100ppb-1	Standard	2282,8		2282,798 bb		1,299	0,51	13523	25,701	
10	10 2022_03_14_MeOH_150ppb-1	Standard	1625,03		1625,033 bb		1,42	0,53	9243	20,907	
11	11 2022_03_14_MeOH_200ppb-1	Standard	3416,38		3416,379 bb		2,155	0,5	21212	41,806	
12	12 2022_03_14_MeOH_250ppb-1	Standard	5443,99		5443,988 MM		1,561	0,53	33854	49,463	
Compound 4: Ciprofloxacin2											
#	Name	Type	Area	IS Area	Response	Detection Fl: Conc.	Ion Ratio	RT	Height	S/N	
1	1 2022_03_14_BLANK1	Blank	225,57		225,571 bb		15,374	0,62	1618	5,718	
2	2 2022_03_14_BLANK2	Blank	9,22		9,217 bb		10,742	0,64	382	1,998	
3	3 2022_03_14_BLANK3	Blank	39,34		39,345 bb		12,875	0,72	559	3,613	
4	4 2022_03_14_BLANK4	Blank									
5	5 2022_03_14_BLANK5	Blank	89,03		89,03 bb		188,623	0,63	560	3,565	
6	6 2022_03_14_MeOH_25ppb-1	Standard	204,33		204,329 MM		12,073	0,54	1668	8,13	
7	7 2022_03_14_MeOH_50ppb-1	Standard	889,34		889,338 MM		1,924	0,49	6137	29,803	
8	8 2022_03_14_MeOH_75ppb-1	Standard	1517,72		1517,717 MM		1,481	0,6	7912	19,905	
9	9 2022_03_14_MeOH_100ppb-1	Standard	2289,51		2289,513 MM		1,857	0,51	13359	30,207	
10	10 2022_03_14_MeOH_150ppb-1	Standard	1545,53		1545,528 bb		2,041	0,56	8647	26,721	
11	11 2022_03_14_MeOH_200ppb-1	Standard	3679,58		3679,579 bb		1,598	0,52	24346	31,874	
12	12 2022_03_14_MeOH_250ppb-1	Standard	6759,61		6759,607 bb		2,075	0,51	36102	53,084	

Ensayo 11. 15/03/2022.

Análisis	N.º total de análisis	Solvente	pH	Concentración de NaCl (g/l)	Cartucho SPE	Limpieza en SPE	Factor de preconcentración en SPE	Concentración de cada antibiótico (µg/l)
Patrones	28	MeOH	-	-	-	-	-	25 - 100

Quantify Compound Summary Report											
Printed Tue Mar 15 10:45:42 2022											
Compound 1: Levofloxacin											
#	Name	Type	Area	IS Area	Response	Detection Fl: Conc.	Ion Ratio	RT	Height	S/N	
1	1 2022_03_15_BLANK1	Blank	217,72		217,719 bb		0,44	0,47	2872	13,656	
2	2 2022_03_15_BLANK2	Blank	478,46		478,456 bb		0,617	0,5	4400	17,924	
3	3 2022_03_15_BLANK3	Blank	421,15		421,151 bb		0,732	0,5	4702	31,961	
4	4 2022_03_15_BLANK4	Blank	374,21		374,212 bb		0,898	0,51	3288	16,851	
5	5 2022_03_15_BLANK5	Blank	288,97		288,972 bb		0,803	0,52	3332	16,275	
6	6 2022_03_15_MeOH_25ppb	Standard	707,9		707,9 bb		0,888	0,51	5599	17,974	
7	7 2022_03_15_MeOH_30ppb	Standard	968,09		968,093 bb		2,092	0,5	8361	31,088	
8	8 2022_03_15_MeOH_40ppb	Standard	1801,1		1801,099 MM		0,916	0,5	13507	62,58	
9	9 2022_03_15_MeOH_50ppb	Standard	2226,49		2226,491 MM		0,948	0,5	15763	48,94	
10	10 2022_03_15_MeOH_60ppb	Standard	3138,8		3138,797 MM		0,924	0,49	23412	60,959	
11	11 2022_03_15_MeOH_80ppb	Standard	4836,17		4836,166 MM		1,011	0,49	31710	67,61	
12	12 2022_03_15_MeOH_100ppb	Standard	5668		5667,999 bb		0,826	0,48	43461	97,676	
Compound 2: Norfloxacin											
#	Name	Type	Area	IS Area	Response	Detection Fl: Conc.	Ion Ratio	RT	Height	S/N	
1	1 2022_03_15_BLANK1	Blank	99,03		99,033 bb		0,803	0,6	893	3,916	
2	2 2022_03_15_BLANK2	Blank	121,93		121,931 bb		2,076	0,54	1274	8,298	
3	3 2022_03_15_BLANK3	Blank	146,62		146,622 MM		1,002	0,51	1215	6,589	
4	4 2022_03_15_BLANK4	Blank	113,37		113,372 MM		1,678	0,58	729	4,559	
5	5 2022_03_15_BLANK5	Blank	190,95		190,947 bb		2,109	0,56	1260	7,748	
6	6 2022_03_15_MeOH_25ppb	Standard	751,9		751,903 MM		2,963	0,53	5660	25,77	
7	7 2022_03_15_MeOH_30ppb	Standard	1237,89		1237,885 bb		1,814	0,54	7748	22,179	
8	8 2022_03_15_MeOH_40ppb	Standard	1504,82		1504,817 MM		1,332	0,51	8987	21,197	
9	9 2022_03_15_MeOH_50ppb	Standard	1759,39		1759,385 MM		1,678	0,56	10248	34,841	
10	10 2022_03_15_MeOH_60ppb	Standard	2516,86		2516,859 bb		1,697	0,51	14954	28,264	
11	11 2022_03_15_MeOH_80ppb	Standard	3307,2		3307,2 bb		1,143	0,55	19048	35,959	
12	12 2022_03_15_MeOH_100ppb	Standard	4500,92		4500,916 MM		2,221	0,5	23893	30,113	
Compound 3: Ciprofloxacin											
#	Name	Type	Area	IS Area	Response	Detection Fl: Conc.	Ion Ratio	RT	Height	S/N	
1	1 2022_03_15_BLANK1	Blank	167		166,998 bb		11,485	0,55	901	7,197	
2	2 2022_03_15_BLANK2	Blank	24,54		24,535 bb		0,596	0,67	613	3,965	
3	3 2022_03_15_BLANK3	Blank	62,27		62,27 bb		0,688	0,54	1040	7,516	
4	4 2022_03_15_BLANK4	Blank	188,35		188,351 bb		4,674	0,57	995	6,163	
5	5 2022_03_15_BLANK5	Blank	39,49		39,492 bb		4,216	0,74	689	3,053	
6	6 2022_03_15_MeOH_25ppb	Standard	582,29		582,295 MM		3,22	0,53	3820	14,788	
7	7 2022_03_15_MeOH_30ppb	Standard	878,34		878,341 MM		1,94	0,52	5327	13,413	
8	8 2022_03_15_MeOH_40ppb	Standard	980,53		980,531 bb		1,442	0,56	6977	24,217	
9	9 2022_03_15_MeOH_50ppb	Standard	1076,69		1076,694 MM		1,992	0,55	6950	20,484	
10	10 2022_03_15_MeOH_60ppb	Standard	1632,51		1632,508 MM		1,939	0,5	10904	24,023	
11	11 2022_03_15_MeOH_80ppb	Standard	2709,45		2709,448 MM		1,41	0,54	15027	25,203	
12	12 2022_03_15_MeOH_100ppb	Standard	3203,43		3203,427 MM		2,133	0,53	16623	24,069	
Compound 4: Ciprofloxacin2											
#	Name	Type	Area	IS Area	Response	Detection Fl: Conc.	Ion Ratio	RT	Height	S/N	
1	1 2022_03_15_BLANK1	Blank	13,76		13,755 bb		1,885	0,81	477	2,252	
2	2 2022_03_15_BLANK2	Blank	171,12		171,123 bb		2,345	0,59	944	6,636	
3	3 2022_03_15_BLANK3	Blank	124,12		124,122 MM		2,193	0,53	1278	10,517	
4	4 2022_03_15_BLANK4	Blank	153,57		153,569 bb		13,56	0,51	1637	7,41	
5	5 2022_03_15_BLANK5	Blank	224,65		224,652 bb		6,951	0,52	1369	6,692	
6	6 2022_03_15_MeOH_25ppb	Standard	522,19		522,19 MM		2,208	0,55	3617	17,85	
7	7 2022_03_15_MeOH_30ppb	Standard	707,3		707,302 MM		2,169	0,51	4479	18,795	
8	8 2022_03_15_MeOH_40ppb	Standard	1024,24		1024,244 MM		1,665	0,55	6055	25,28	
9	9 2022_03_15_MeOH_50ppb	Standard	1243,06		1243,057 MM		2,387	0,54	8875	20,004	
10	10 2022_03_15_MeOH_60ppb	Standard	1777,34		1777,339 MM		2,256	0,52	11274	28,612	
11	11 2022_03_15_MeOH_80ppb	Standard	2863,69		2863,688 MM		1,827	0,55	14925	34,995	
12	12 2022_03_15_MeOH_100ppb	Standard	3365,28		3365,281 bb		3,502	0,5	19213	44,893	

Ensayo 12. 18/04/2022.

Análisis	N.º total de análisis	Solvente	pH	Concentración de NaCl (g/l)	Cartucho SPE	Limpieza en SPE	Factor de preconcentración en SPE	Concentración de cada antibiótico (µg/l)
Patrones	40	MeOH	-	-	-	-	-	0 - 100
Muestras	32	Agua destilada	7	0	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	75
Muestras	32	Agua destilada	7	0,2	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75
Muestras	32	Agua destilada	7	32	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75

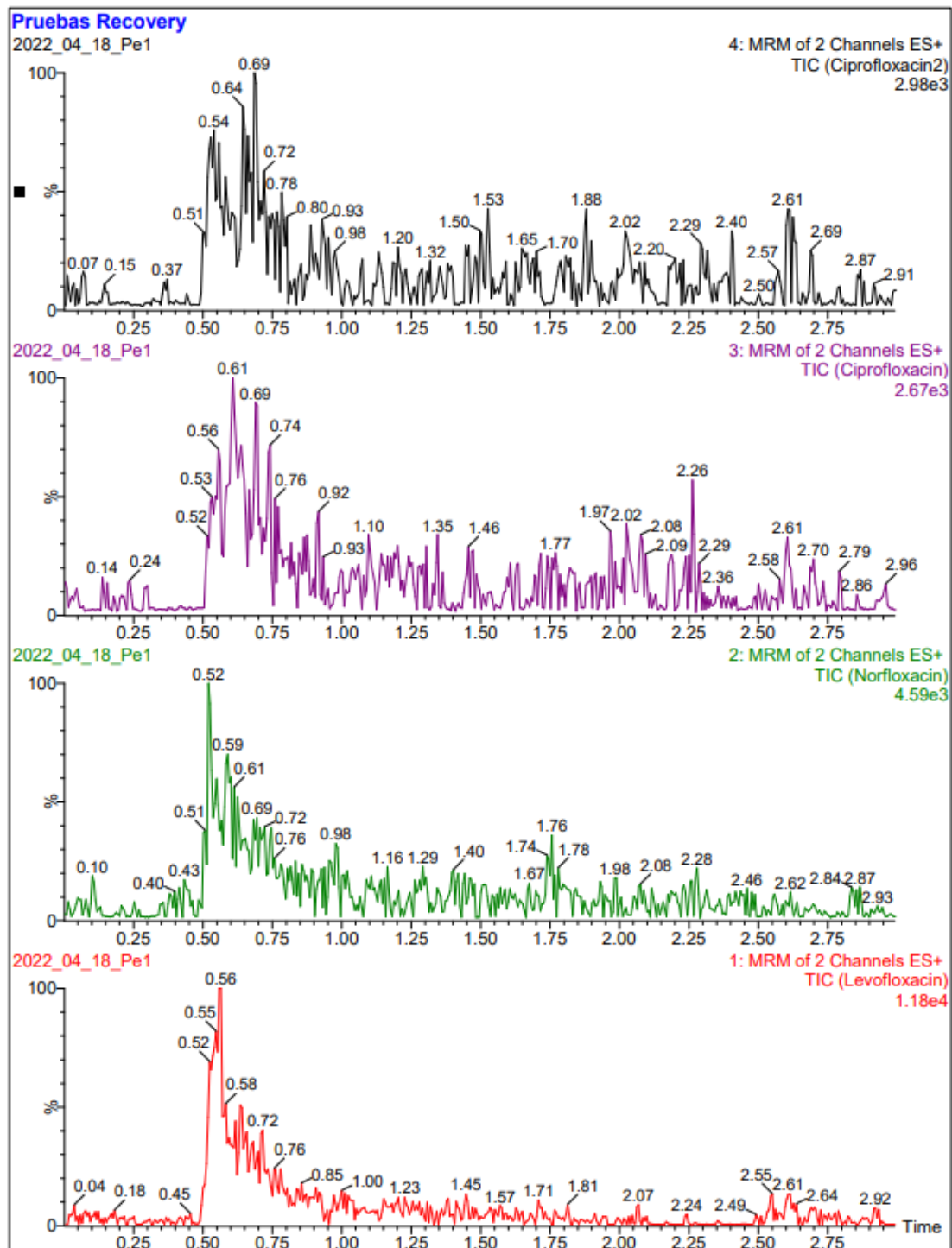
Compound 1: Levofloxacin				Compound 2: Norfloxacin				Compound 3: Ciprofloxacin				Compound 4: Ciprofloxacin2			
	Name	Area	RT		Name	Area	RT		Name	Area	RT		Name	Area	RT
	1 2022_04_18_blank1	8,38	0,56		1 2022_04_18_blank1	16,05	0,57		1 2022_04_18_blank1				1 2022_04_18_blank1	7,25	0,7
	2 2022_04_18_P1	109,96	0,58		2 2022_04_18_P1	43,91	0,51		2 2022_04_18_P1	49,85	0,56		2 2022_04_18_P1	24,23	0,66
	3 2022_04_18_blank2	29,6	0,53		3 2022_04_18_blank2	8,72	0,6		3 2022_04_18_blank2	9,18	0,58		3 2022_04_18_blank2	6,64	0,55
	4 2022_04_18_D1	12,89	0,59		4 2022_04_18_D1				4 2022_04_18_D1	20,34	0,6		4 2022_04_18_D1	12,86	0,56
	5 2022_04_18_D2	21,5	0,59		5 2022_04_18_D2	21,56	0,57		5 2022_04_18_D2	23,02	0,58		5 2022_04_18_D2	27	0,56
	6 2022_04_18_D3	11,93	0,55		6 2022_04_18_D3	45,42	0,57		6 2022_04_18_D3	25,19	0,55		6 2022_04_18_D3	15,38	0,62
	7 2022_04_18_D4	12,49	0,55		7 2022_04_18_D4	93,53	0,56		7 2022_04_18_D4	18,29	0,57		7 2022_04_18_D4	10,26	0,72
	8 2022_04_18_D5	19,7	0,63		8 2022_04_18_D5	20,45	0,52		8 2022_04_18_D5				8 2022_04_18_D5	26,93	0,6
	9 2022_04_18_D6	15,94	0,55		9 2022_04_18_D6	22,96	0,62		9 2022_04_18_D6				9 2022_04_18_D6	5,24	0,61
	10 2022_04_18_D7	13,8	0,53		10 2022_04_18_D7	10,63	0,64		10 2022_04_18_D7	18	0,58		10 2022_04_18_D7	40,78	0,59
	11 2022_04_18_D8	26,18	0,56		11 2022_04_18_D8				11 2022_04_18_D8	23,32	0,56		11 2022_04_18_D8	36,74	0,56
	12 2022_04_18_blank3	4,05	0,56		12 2022_04_18_blank3				12 2022_04_18_blank3				12 2022_04_18_blank3	10,95	0,56
	13 2022_04_18_B	4,52	0,56		13 2022_04_18_B				13 2022_04_18_B				13 2022_04_18_B	4,14	0,67
	14 2022_04_18_blank4	9,84	0,55		14 2022_04_18_blank4				14 2022_04_18_blank4	0,38	0,7		14 2022_04_18_blank4	4,7	0,75
	15 2022_04_18_P25	377,8	0,52		15 2022_04_18_P25	563,61	0,52		15 2022_04_18_P25	322,74	0,52		15 2022_04_18_P25	443,26	0,52
	16 2022_04_18_P50	1181,51	0,52		16 2022_04_18_P50	1685,44	0,52		16 2022_04_18_P50	1381,9	0,52		16 2022_04_18_P50	1589,78	0,52
	17 2022_04_18_P100	6742,69	0,52		17 2022_04_18_P100	6735,96	0,51		17 2022_04_18_P100	4343,96	0,52		17 2022_04_18_P100	5666,53	0,52
	18 2022_04_18_blank5	256,76	0,52		18 2022_04_18_blank5	154,83	0,53		18 2022_04_18_blank5				18 2022_04_18_blank5	86,43	0,52
	19 2022_04_18_Pe1	215,43	0,55		19 2022_04_18_Pe1	201,18	0,59		19 2022_04_18_Pe1	166,24	0,62		19 2022_04_18_Pe1	258,35	0,7
	20 2022_04_18_Pe2	175,97	0,55		20 2022_04_18_Pe2	74,25	0,54		20 2022_04_18_Pe2	119,43	0,53		20 2022_04_18_Pe2	149,4	0,59
	21 2022_04_18_Pe3	119,22	0,55		21 2022_04_18_Pe3	31,18	0,53		21 2022_04_18_Pe3	99,13	0,61		21 2022_04_18_Pe3	136,23	0,64
	22 2022_04_18_Pe4	132,55	0,56		22 2022_04_18_Pe4	48,8	0,54		22 2022_04_18_Pe4	63,67	0,71		22 2022_04_18_Pe4	172,18	0,55
	23 2022_04_18_Pe5	47,01	0,52		23 2022_04_18_Pe5	22,05	0,57		23 2022_04_18_Pe5	19,71	0,53		23 2022_04_18_Pe5	78,54	0,67
	24 2022_04_18_Pe6	119,27	0,54		24 2022_04_18_Pe6				24 2022_04_18_Pe6	45,49	0,66		24 2022_04_18_Pe6	76,31	0,6
	25 2022_04_18_Pe7	114,18	0,55		25 2022_04_18_Pe7	35,93	0,55		25 2022_04_18_Pe7	12,9	0,72		25 2022_04_18_Pe7	88,16	0,53
	26 2022_04_18_Pe8	70,81	0,61		26 2022_04_18_Pe8	28,73	0,55		26 2022_04_18_Pe8	33,69	0,6		26 2022_04_18_Pe8	67,61	0,62
	27 2022_04_18_blank6	18,21	0,53		27 2022_04_18_blank6				27 2022_04_18_blank6				27 2022_04_18_blank6	28,95	0,55
	28 2022_04_18_P75	4082,86	0,52		28 2022_04_18_P75	2248,23	0,51		28 2022_04_18_P75	1248,75	0,52		28 2022_04_18_P75	1995,37	0,52
	29 2022_04_18_blank7	183,66	0,52		29 2022_04_18_blank7	76,98	0,55		29 2022_04_18_blank7	42,16	0,55		29 2022_04_18_blank7	43,76	0,53
	30 2022_04_18_B-2	77,17	0,53		30 2022_04_18_B-2	54,69	0,59		30 2022_04_18_B-2				30 2022_04_18_B-2	45,75	0,63
	31 2022_04_18_blank8	48,65	0,51		31 2022_04_18_blank8				31 2022_04_18_blank8	20,68	0,57		31 2022_04_18_blank8	41,56	0,55
	32 2022_04_18_P25-2	599,59	0,54		32 2022_04_18_P25-2	181,22	0,54		32 2022_04_18_P25-2	161,36	0,52		32 2022_04_18_P25-2	178,88	0,52
	33 2022_04_18_P50-2	1366,78	0,51		33 2022_04_18_P50-2	1065,47	0,51		33 2022_04_18_P50-2	706,93	0,52		33 2022_04_18_P50-2	1016,94	0,51
	34 2022_04_18_P75-2	1935,47	0,53		34 2022_04_18_P75-2	1861,28	0,52		34 2022_04_18_P75-2	923,22	0,52		34 2022_04_18_P75-2	1390,25	0,53
	35 2022_04_18_P100-2	3719,26	0,52		35 2022_04_18_P100-2	3259,37	0,53		35 2022_04_18_P100-2	2135,49	0,53		35 2022_04_18_P100-2	2959,64	0,53
	36 2022_04_18_blank9	325,09	0,51		36 2022_04_18_blank9	84,09	0,53		36 2022_04_18_blank9	54,81	0,52		36 2022_04_18_blank9	59,13	0,52
	37 2022_04_18_A1	299,24	0,58		37 2022_04_18_A1	172,72	0,6		37 2022_04_18_A1	73,57	0,58		37 2022_04_18_A1	157,34	0,6
	38 2022_04_18_A2	216,13	0,59		38 2022_04_18_A2	103,41	0,61		38 2022_04_18_A2	60,2	0,6		38 2022_04_18_A2	102,02	0,61
	39 2022_04_18_A3	90,77	0,61		39 2022_04_18_A3	19,47	0,58		39 2022_04_18_A3	5,66	0,63		39 2022_04_18_A3	44,25	0,65
	40 2022_04_18_A4	63,33	0,62		40 2022_04_18_A4				40 2022_04_18_A4	19,05	0,6		40 2022_04_18_A4	21,04	0,62
	41 2022_04_18_A5	213,16	0,58		41 2022_04_18_A5	128,58	0,61		41 2022_04_18_A5	78,09	0,57		41 2022_04_18_A5	109,77	0,7
	42 2022_04_18_A6	181,29	0,62		42 2022_04_18_A6				42 2022_04_18_A6	23,18	0,58		42 2022_04_18_A6	105,45	0,62
	43 2022_04_18_A7	87,43	0,61		43 2022_04_18_A7	48,58	0,6		43 2022_04_18_A7	32,22	0,7		43 2022_04_18_A7	10,1	0,7
	44 2022_04_18_A8	61,42	0,57		44 2022_04_18_A8				44 2022_04_18_A8	33,27	0,61		44 2022_04_18_A8	58,54	0,69
	45 2022_04_18_blank10	29,37	0,53		45 2022_04_18_blank10				45 2022_04_18_blank10	6,38	0,68		45 2022_04_18_blank10	24,53	0,86
	46 2022_04_18_P75-3	1302,74	0,52		46 2022_04_18_P75-3	1138,01	0,52		46 2022_04_18_P75-3	908,24	0,53		46 2022_04_18_P75-3	1106,99	0,52

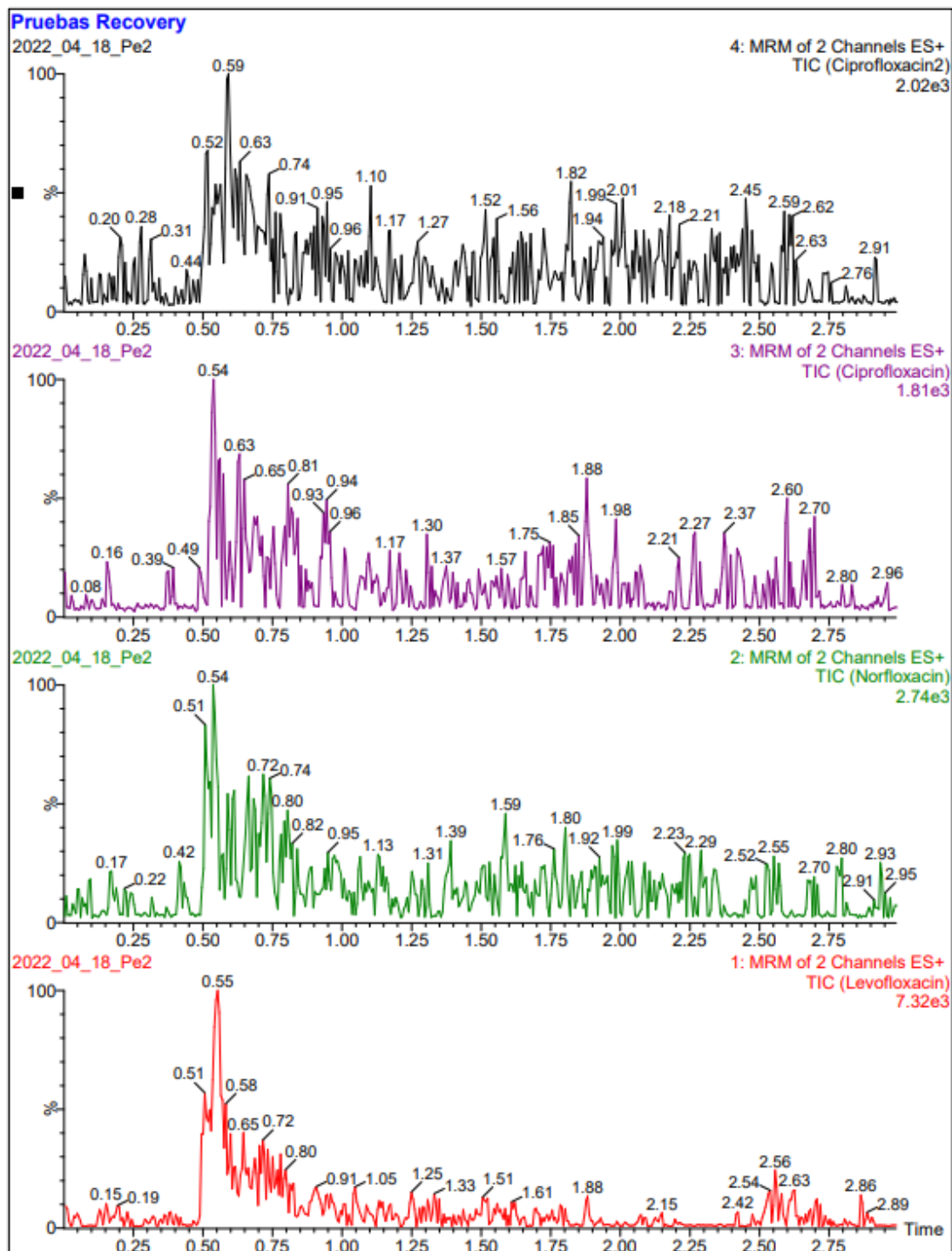
Anexo III. Representación gráfica del ensayo UHPLC-MS/MS número 12 (18/04/2022).

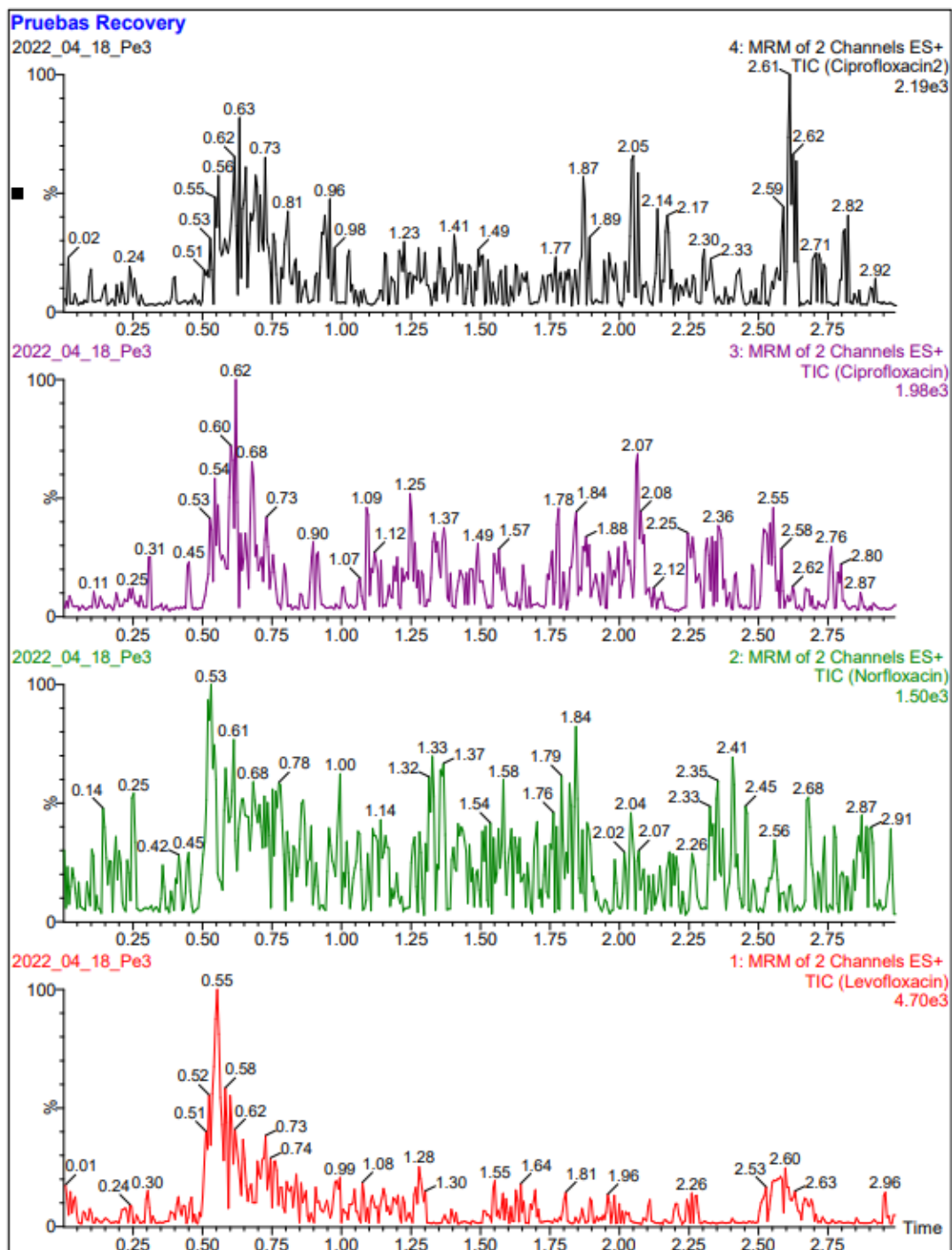
En el presente anexo se presentan los cromatogramas obtenidos mediante los equipos de UHPLC-MS/MS correspondientes al ensayo experimental número 12, realizado el 18 de abril de 2022. Se incluyen los gráficos con las señales obtenidas de las muestras de permeado y de las muestras de alimentación.

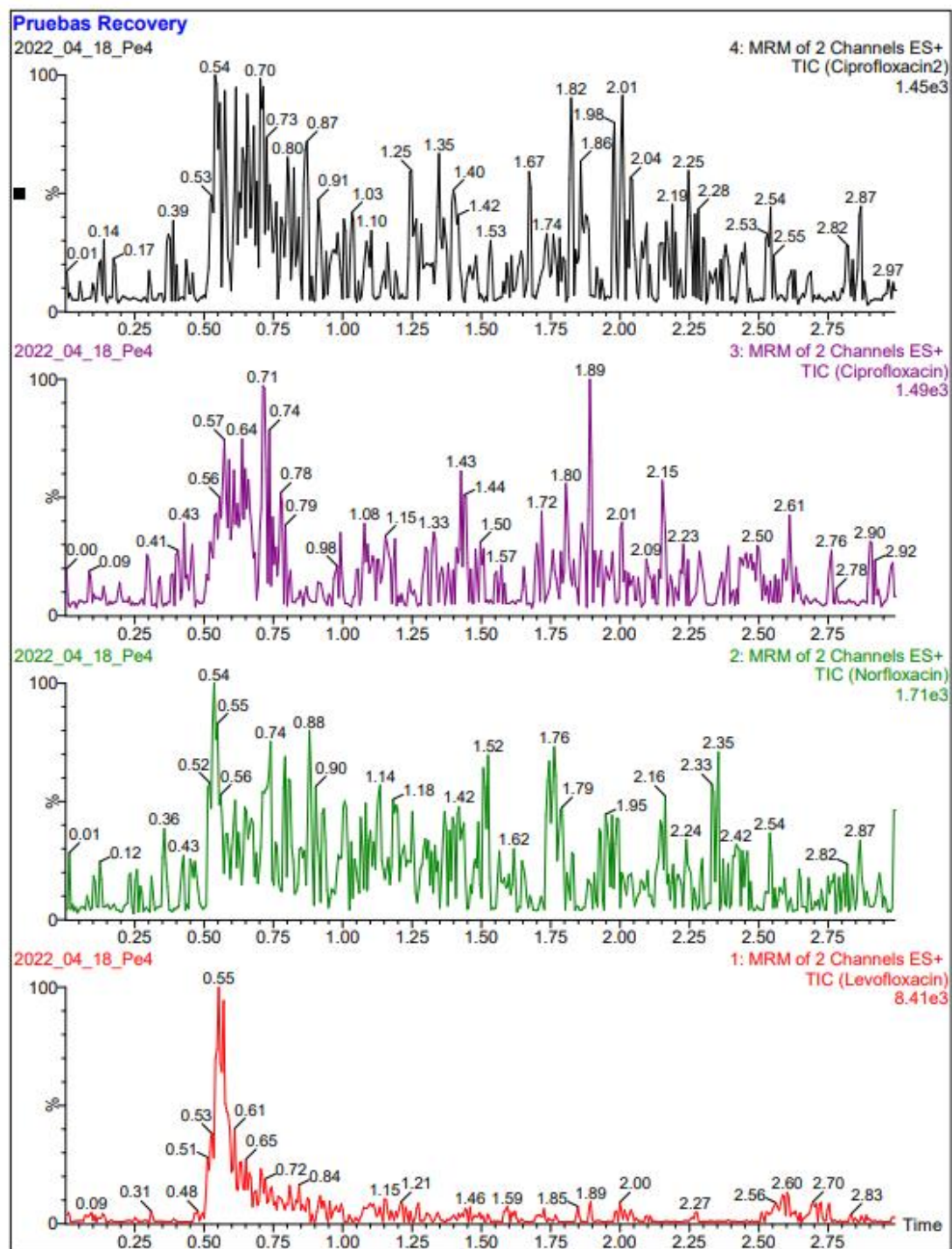
En cada gráfico, el eje de abscisas corresponde al tiempo de retención (s), mientras que el eje de ordenadas expresa la intensidad relativa de la señal detectada (%). Para facilitar la identificación, se ha utilizado un código cromático: la señal correspondiente a la NOR se muestra en color verde, la de LEV en rojo y la de CIP, dado que se realizó por duplicado, en violeta y en negro para Ciprofloxacina 1 y Ciprofloxacina 2 respectivamente.

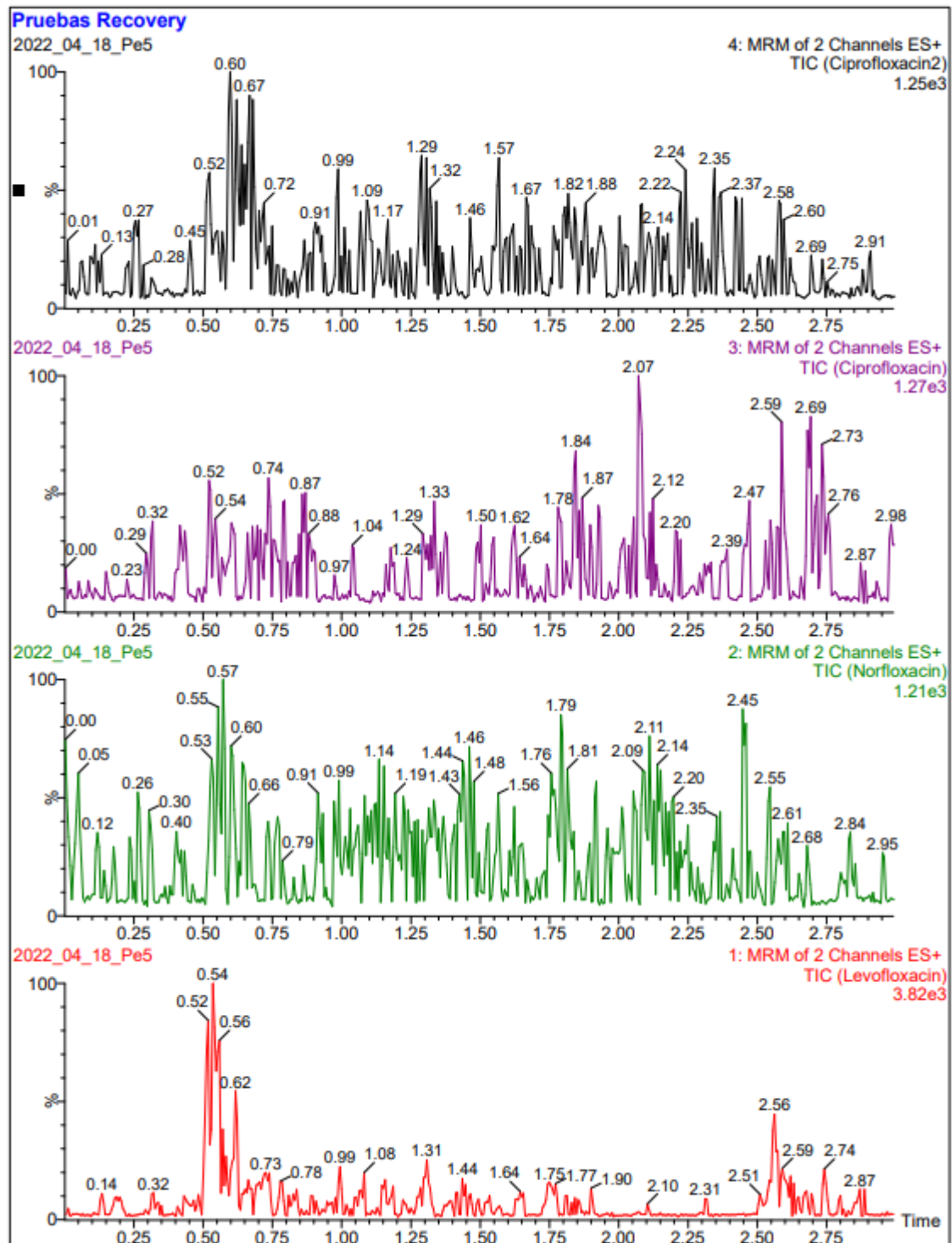
La leyenda ubicada en la esquina superior izquierda de cada gráfico detalla la muestra analizada, mientras que la leyenda situada en la esquina superior derecha señala la fluoroquinolona analizada y la intensidad de la señal en función del tiempo de retención.

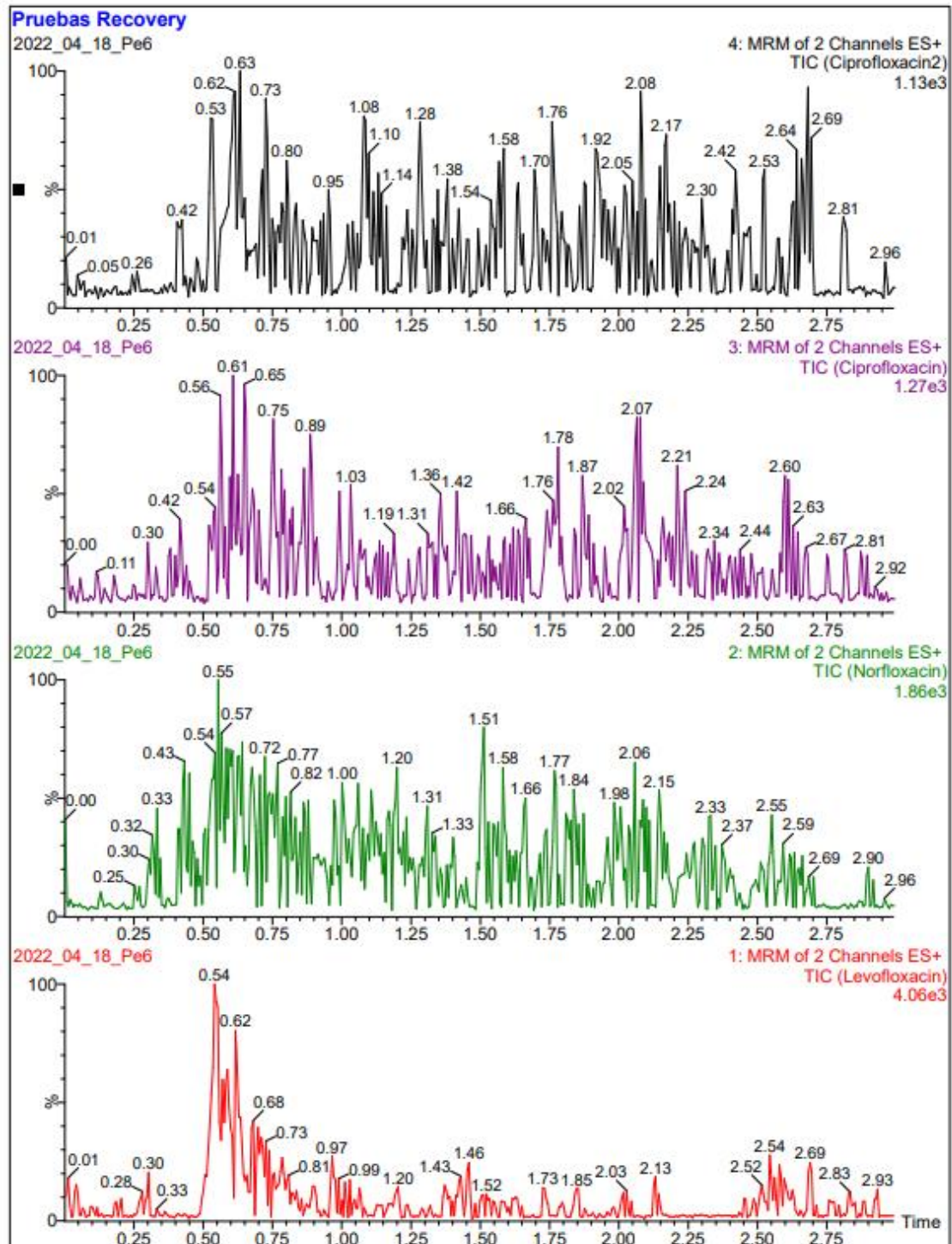


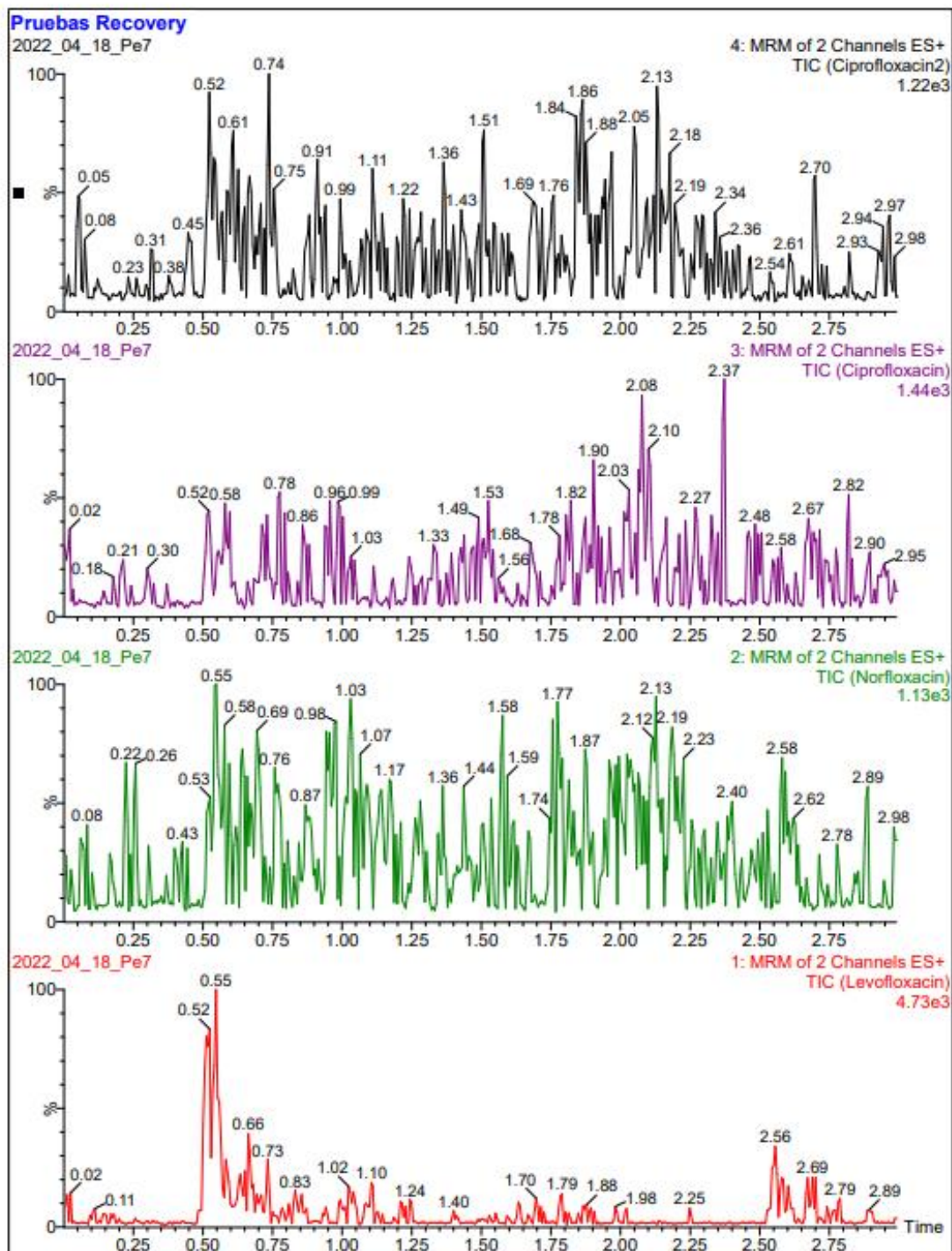


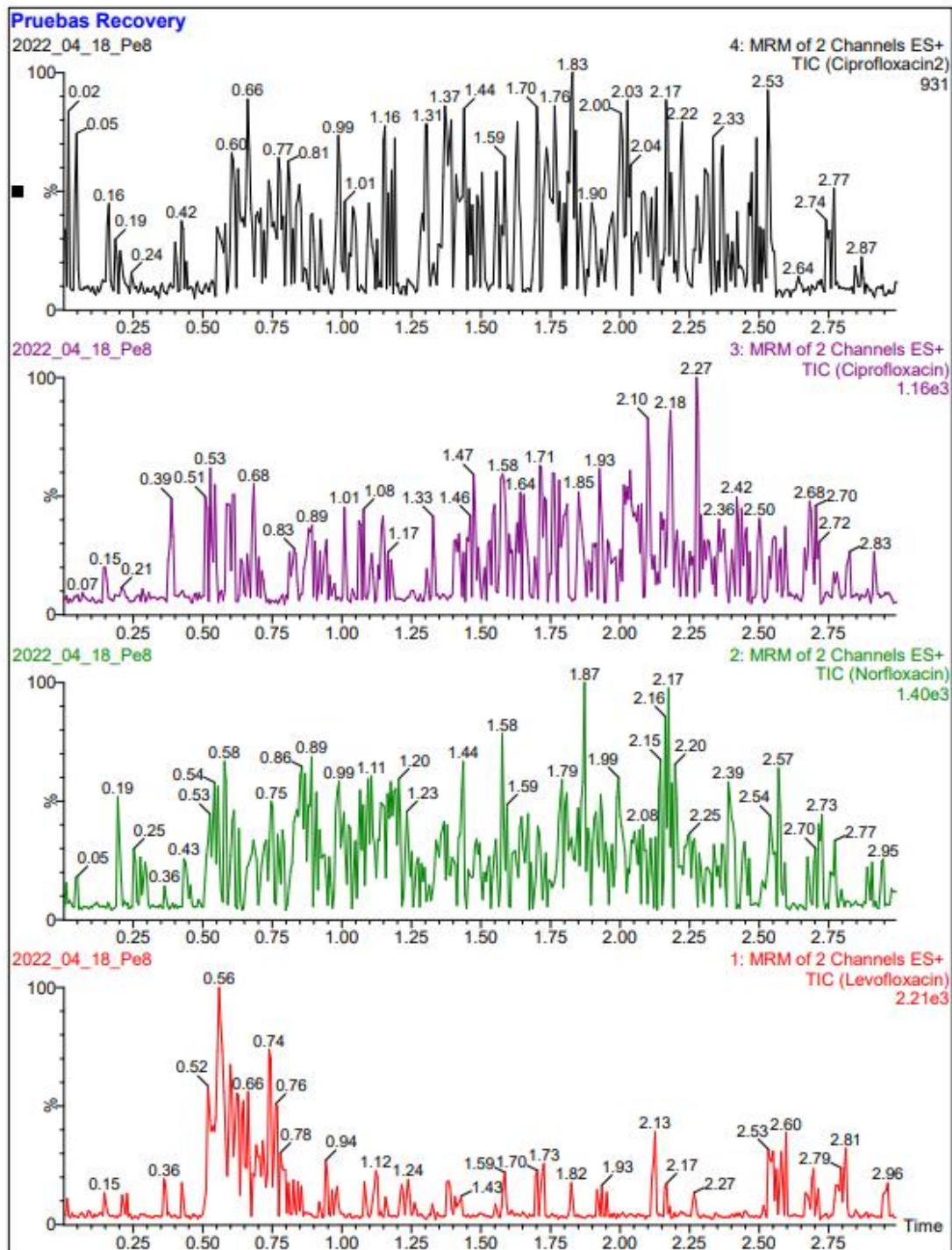


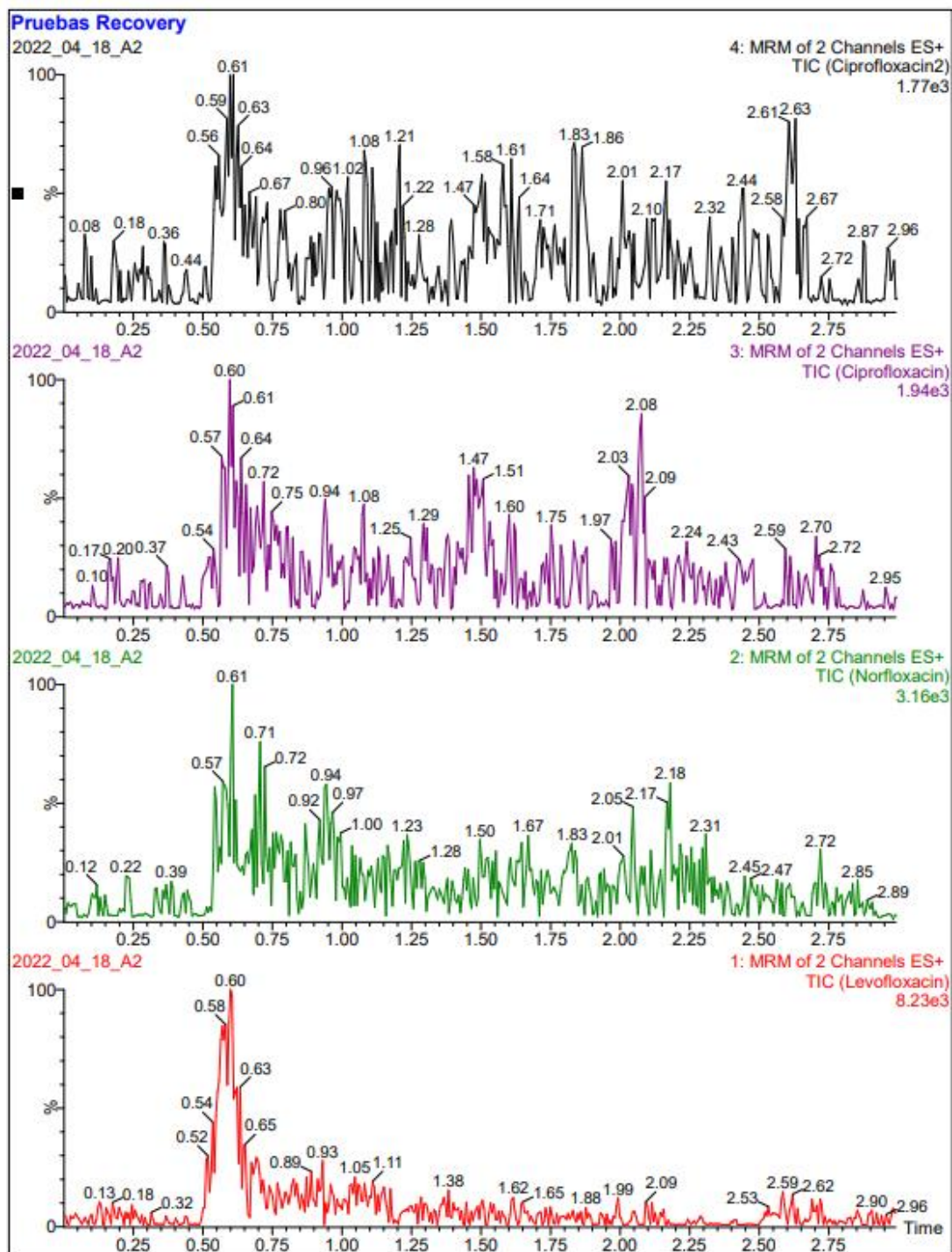


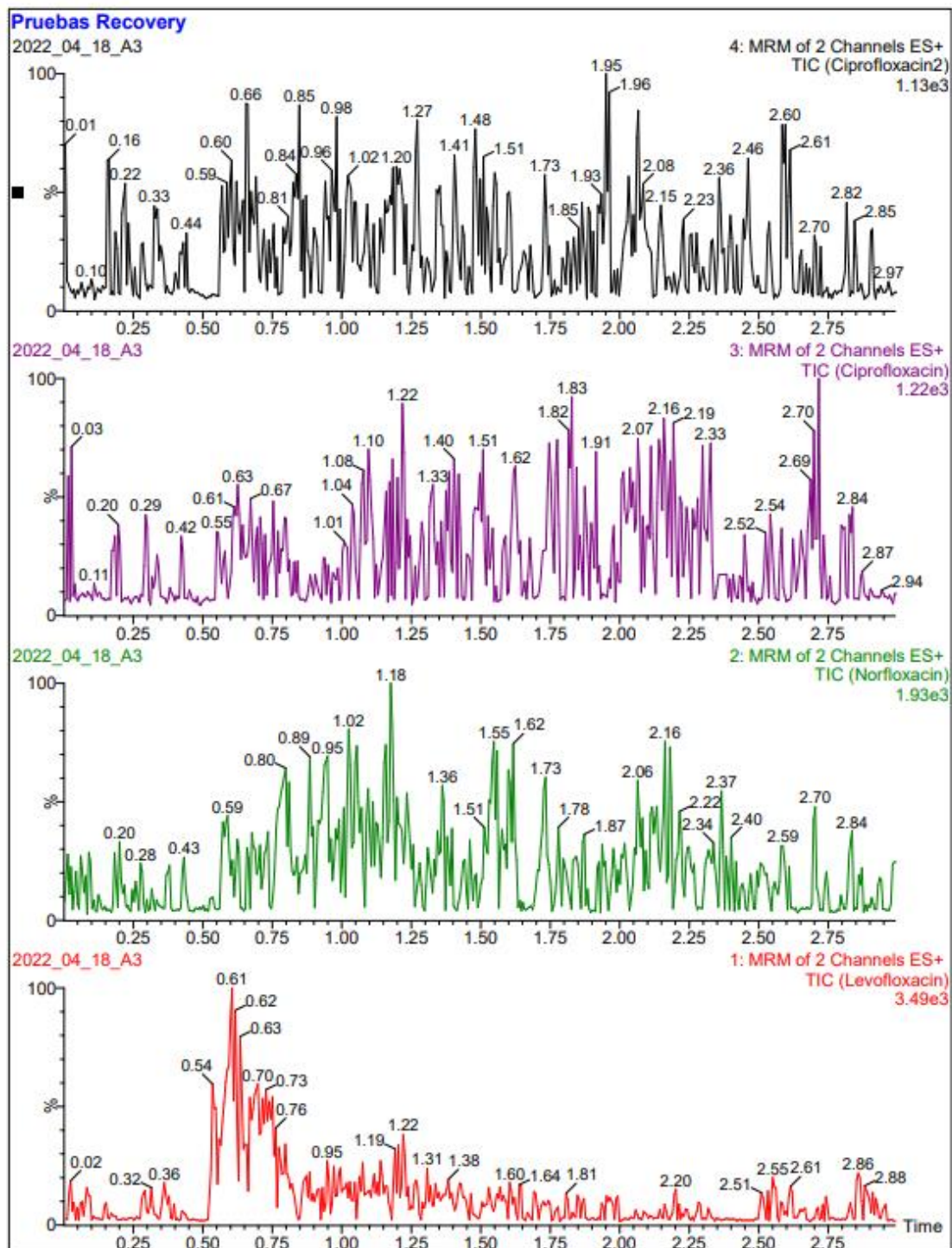


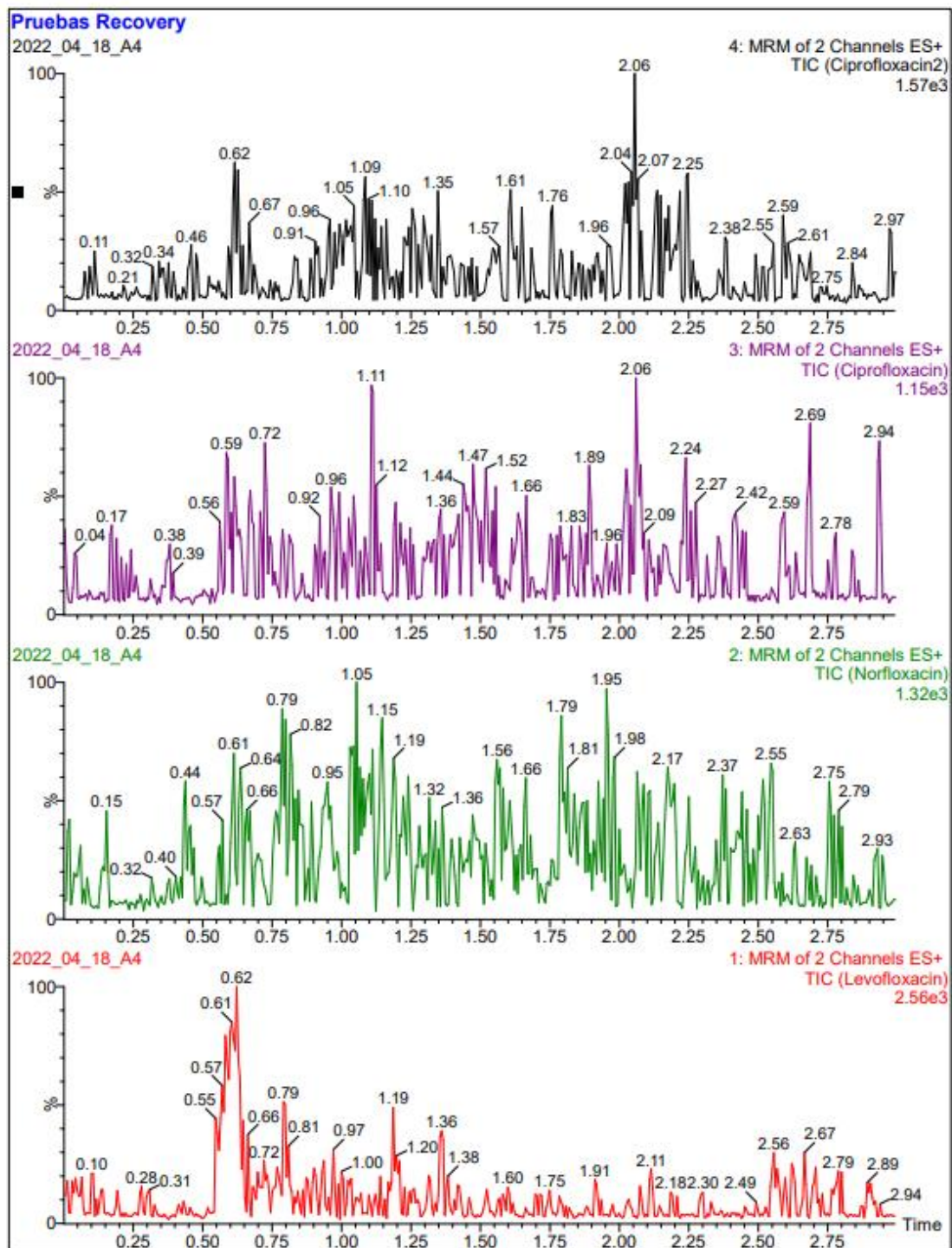


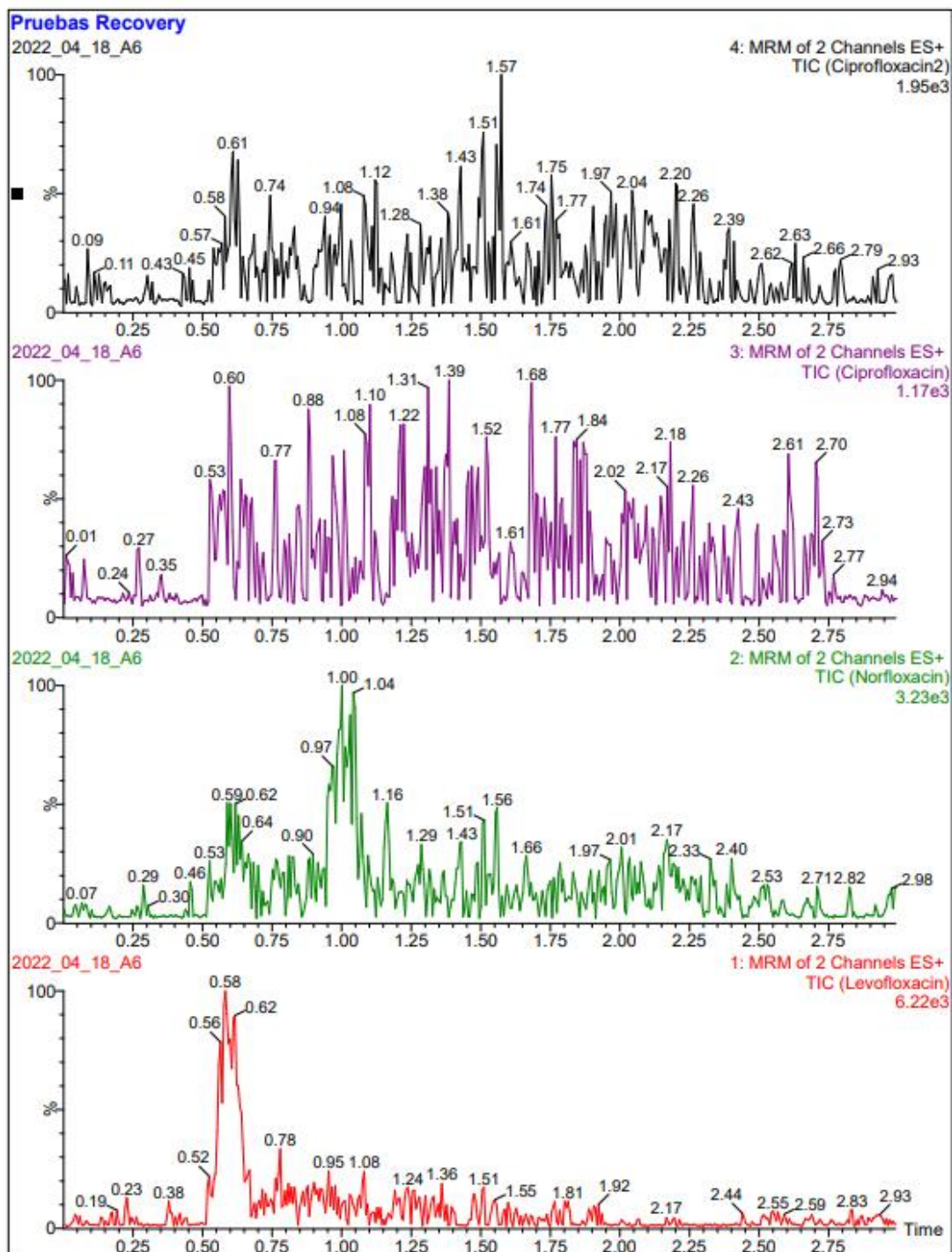


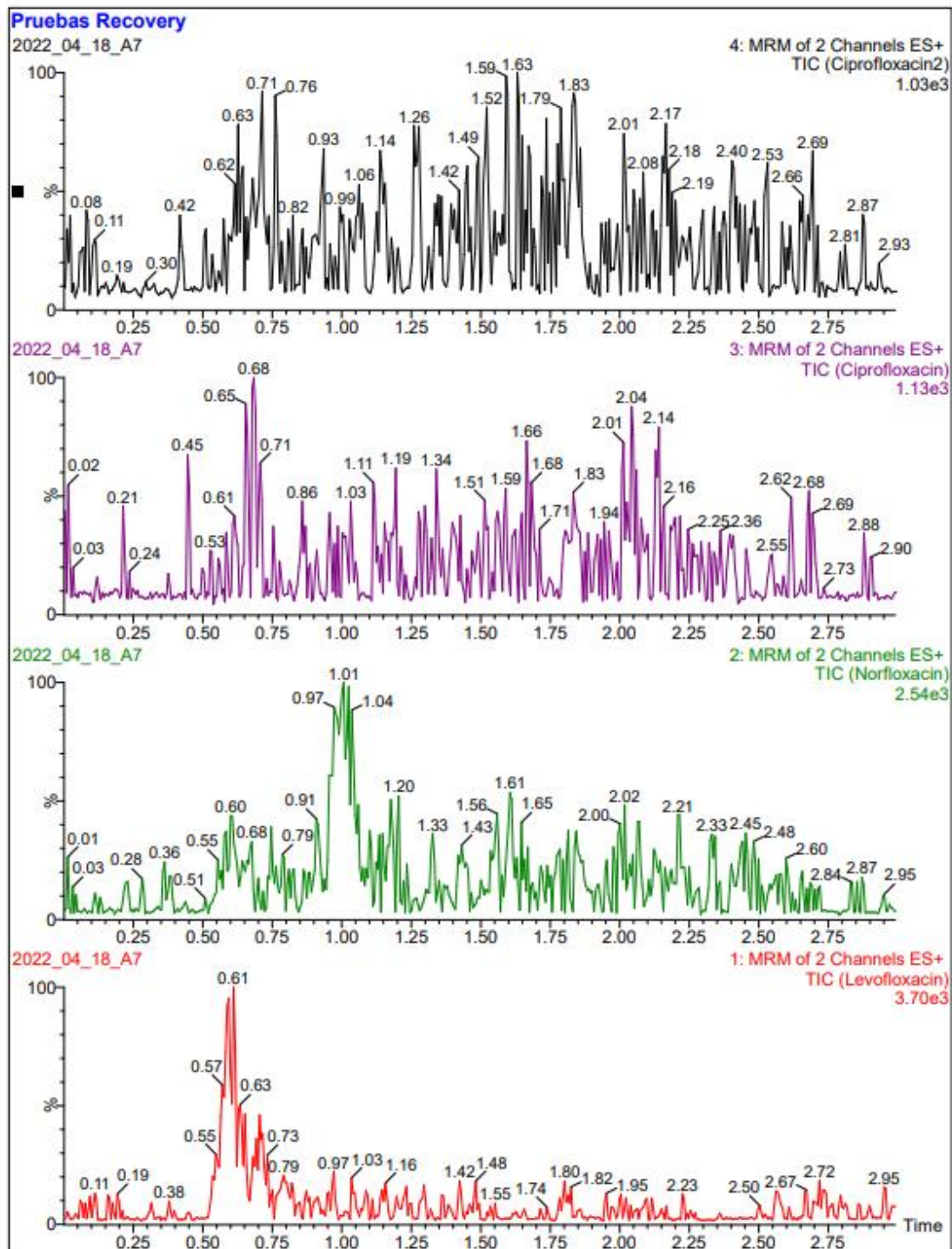


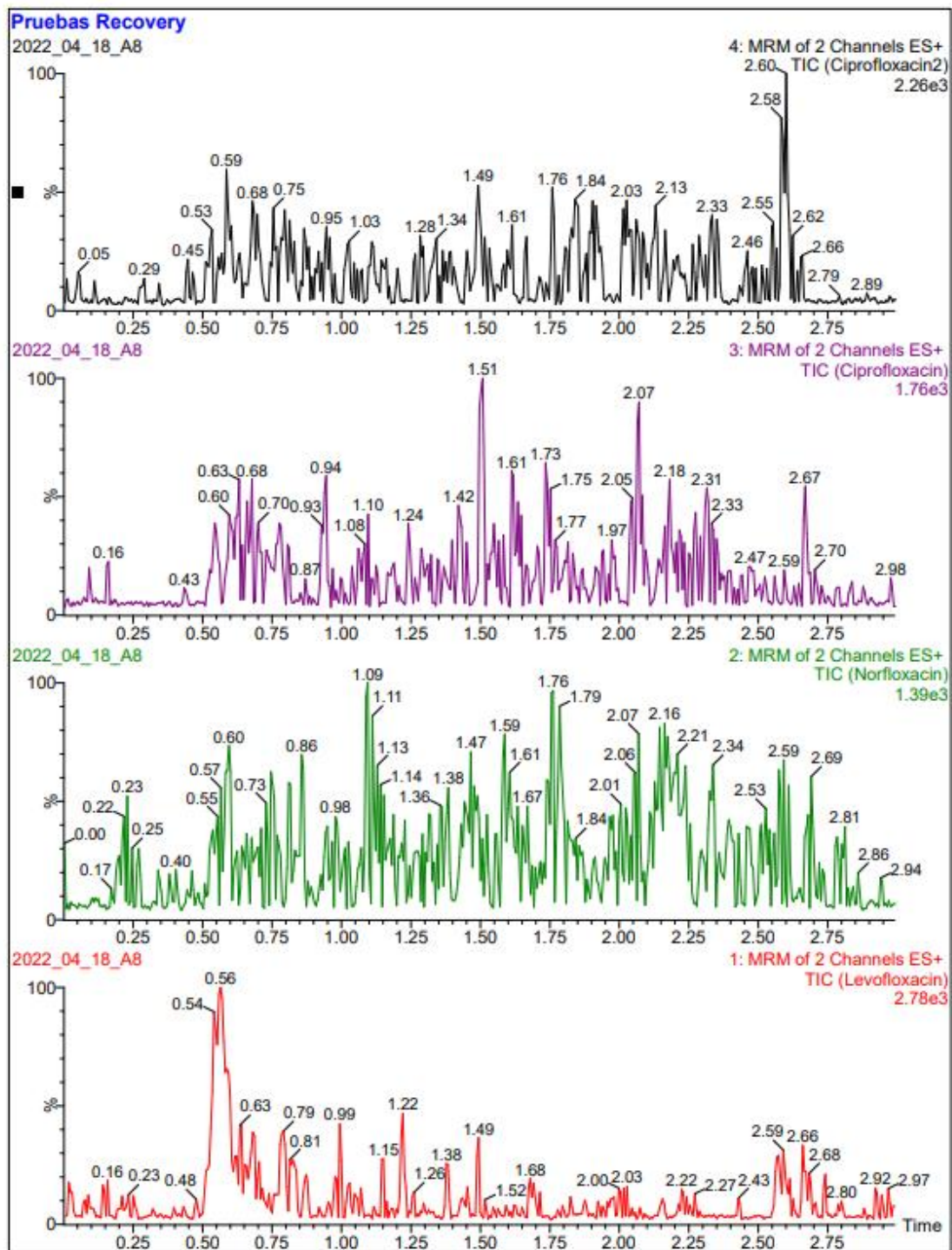












Anexo IV. Registro histórico de resultados obtenidos en el análisis de patrones mediante UHPLC-MS/MS.

En el presente anexo se detalla el registro histórico de resultados obtenidos en el análisis de patrones mediante UHPLC-MS/MS. En cada registro, se han detallado los siguientes parámetros analíticos y operacionales que permiten una caracterización completa del procedimiento experimental llevado a cabo en cada caso.

- El número de ensayo, que corresponde a la identificación numérica del experimento.
- El carácter del ensayo, que expresa el tipo de prueba realizada.
- La fecha del análisis.
- El tipo de análisis, que especifica la metodología aplicada.
- El nombre de la muestra, que permite su identificación.
- El solvente utilizado en la preparación del patrón (metanol o agua).
- El antibiótico analizado (CIP, NOR o LEV).
- La concentración del patrón ensayado, expresada en $\mu\text{g/l}$.
- El área obtenida en los equipos de UHPLC-MS/MS, expresada en ud^2 .
- El tiempo de retención, expresado en s, que señala el tiempo que ha transcurrido hasta la detección del compuesto.

N.º de Ensayo	Carácter del ensayo	Ensayo	Fecha	Análisis	Nombre	Solvente	Antibiótico analizado	Concentración del antibiótico (µg/l ~ ppb)	Área obtenida en UHPLC-MS/MS (ud²)	Tiempo de retención (s)
1	Preliminar	Patrones y muestras de agua	05/02/2020	Patrón	2020_02_05_Standard_40ppb-1	Metanol	LEV	40	1.889,59	0,66
1	Preliminar	Patrones y muestras de agua	05/02/2020	Patrón	2020_02_05_Standard_40ppb-2	Metanol	LEV	40	2.151,65	0,65
1	Preliminar	Patrones y muestras de agua	05/02/2020	Patrón	2020_02_05_Standard_40ppb-3	Metanol	LEV	40	2.087,36	0,66
1	Preliminar	Patrones y muestras de agua	05/02/2020	Patrón	2020_02_05_Standard_40ppb-1	Metanol	NOR	40	688,81	0,68
1	Preliminar	Patrones y muestras de agua	05/02/2020	Patrón	2020_02_05_Standard_40ppb-2	Metanol	NOR	40	792,75	0,66
1	Preliminar	Patrones y muestras de agua	05/02/2020	Patrón	2020_02_05_Standard_40ppb-3	Metanol	NOR	40	789,24	0,68
1	Preliminar	Patrones y muestras de agua	05/02/2020	Patrón	2020_02_05_Standard_40ppb-1	Metanol	CIP	40	776,95	0,68
1	Preliminar	Patrones y muestras de agua	05/02/2020	Patrón	2020_02_05_Standard_40ppb-2	Metanol	CIP	40	900,06	0,67
1	Preliminar	Patrones y muestras de agua	05/02/2020	Patrón	2020_02_05_Standard_40ppb-3	Metanol	CIP	40	848,41	0,68
2	Preliminar	Solo patrones	14/12/2020	Patrón	2020_12_14_10ppb-2	Metanol	LEV	10	1.158,00	nd
2	Preliminar	Solo patrones	14/12/2020	Patrón	2020_12_14_25ppb-2	Metanol	LEV	25	1.798,00	nd
2	Preliminar	Solo patrones	14/12/2020	Patrón	2020_12_14_50ppb-2	Metanol	LEV	50	8.460,00	nd
2	Preliminar	Solo patrones	14/12/2020	Patrón	2020_12_14_100ppb-2	Metanol	LEV	100	14.278,00	nd
2	Preliminar	Solo patrones	14/12/2020	Patrón	2020_12_14_250ppb-2	Metanol	LEV	250	36.912,00	nd
2	Preliminar	Solo patrones	14/12/2020	Patrón	2020_12_14_10ppb-2	Metanol	NOR	10	482,00	nd
2	Preliminar	Solo patrones	14/12/2020	Patrón	2020_12_14_25ppb-2	Metanol	NOR	25	741,00	nd
2	Preliminar	Solo patrones	14/12/2020	Patrón	2020_12_14_50ppb-2	Metanol	NOR	50	2.847,00	nd
2	Preliminar	Solo patrones	14/12/2020	Patrón	2020_12_14_100ppb-2	Metanol	NOR	100	4.907,00	nd
2	Preliminar	Solo patrones	14/12/2020	Patrón	2020_12_14_250ppb-2	Metanol	NOR	250	13.312,00	nd
2	Preliminar	Solo patrones	14/12/2020	Patrón	2020_12_14_10ppb-2	Metanol	CIP	10	623,00	nd
2	Preliminar	Solo patrones	14/12/2020	Patrón	2020_12_14_25ppb-2	Metanol	CIP	25	723,00	nd
2	Preliminar	Solo patrones	14/12/2020	Patrón	2020_12_14_50ppb-2	Metanol	CIP	50	3.020,00	nd
2	Preliminar	Solo patrones	14/12/2020	Patrón	2020_12_14_100ppb-2	Metanol	CIP	100	5.401,00	nd
2	Preliminar	Solo patrones	14/12/2020	Patrón	2020_12_14_250ppb-2	Metanol	CIP	250	15.512,00	nd

3	Preliminar	Solo patrones	21/12/2020	Patrón	2020_12_21_5ppb-MeOH	Metanol	LEV	5	685,36	0,46
3	Preliminar	Solo patrones	21/12/2020	Patrón	2020_12_21_10ppb-MeOH	Metanol	LEV	10	1.034,73	0,46
3	Preliminar	Solo patrones	21/12/2020	Patrón	2020_12_21_25ppb-MeOH	Metanol	LEV	25	2.434,91	0,46
3	Preliminar	Solo patrones	21/12/2020	Patrón	2020_12_21_50ppb-MeOH	Metanol	LEV	50	4.918,87	0,45
3	Preliminar	Solo patrones	21/12/2020	Patrón	2020_12_21_100ppb-MeOH	Metanol	LEV	100	14.054,93	0,45
3	Preliminar	Solo patrones	21/12/2020	Patrón	2020_12_21_5ppb-MeOH	Metanol	NOR	5	152,47	0,47
3	Preliminar	Solo patrones	21/12/2020	Patrón	2020_12_21_10ppb-MeOH	Metanol	NOR	10	213,96	0,46
3	Preliminar	Solo patrones	21/12/2020	Patrón	2020_12_21_25ppb-MeOH	Metanol	NOR	25	540,19	0,46
3	Preliminar	Solo patrones	21/12/2020	Patrón	2020_12_21_50ppb-MeOH	Metanol	NOR	50	1.391,08	0,44
3	Preliminar	Solo patrones	21/12/2020	Patrón	2020_12_21_100ppb-MeOH	Metanol	NOR	100	3.318,16	0,46
3	Preliminar	Solo patrones	21/12/2020	Patrón	2020_12_21_5ppb-MeOH	Metanol	CIP	5	nd	nd
3	Preliminar	Solo patrones	21/12/2020	Patrón	2020_12_21_10ppb-MeOH	Metanol	CIP	10	108,27	0,48
3	Preliminar	Solo patrones	21/12/2020	Patrón	2020_12_21_25ppb-MeOH	Metanol	CIP	25	203,25	0,46
3	Preliminar	Solo patrones	21/12/2020	Patrón	2020_12_21_50ppb-MeOH	Metanol	CIP	50	413,90	0,45
3	Preliminar	Solo patrones	21/12/2020	Patrón	2020_12_21_100ppb-MeOH	Metanol	CIP	100	642,80	0,46
4	Preliminar	Patrones y muestras de agua	22/12/2020	Patrón	2020_12_21_patron_20ppb-1	Metanol	LEV	20	274,94	0,45
4	Preliminar	Patrones y muestras de agua	22/12/2020	Patrón	2020_12_21_patron_20ppb-2	Metanol	LEV	20	538,68	0,45
4	Preliminar	Patrones y muestras de agua	22/12/2020	Patrón	2020_12_21_patron_20ppb-3	Metanol	LEV	20	554,24	0,46
4	Preliminar	Patrones y muestras de agua	22/12/2020	Patrón	2020_12_21_patron_20ppb-1	Metanol	NOR	20	72,26	0,46
4	Preliminar	Patrones y muestras de agua	22/12/2020	Patrón	2020_12_21_patron_20ppb-2	Metanol	NOR	20	131,86	0,47
4	Preliminar	Patrones y muestras de agua	22/12/2020	Patrón	2020_12_21_patron_20ppb-3	Metanol	NOR	20	100,47	0,46
4	Preliminar	Patrones y muestras de agua	22/12/2020	Patrón	2020_12_21_patron_20ppb-1	Metanol	CIP	20	78,00	0,47
4	Preliminar	Patrones y muestras de agua	22/12/2020	Patrón	2020_12_21_patron_20ppb-2	Metanol	CIP	20	91,01	0,47
4	Preliminar	Patrones y muestras de agua	22/12/2020	Patrón	2020_12_21_patron_20ppb-3	Metanol	CIP	20	97,26	0,48
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Patrón	2021_01_25_Patron_4ppb-1	Metanol	LEV	4	478,03	0,45
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Patrón	2021_01_25_Patron_4ppb-2	Metanol	LEV	4	496,22	0,44
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Patrón	2021_01_25_Patron_4ppb-3	Metanol	LEV	4	469,04	0,45

5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Patrón	2021_01_Patron_400ppb-1	Metanol	LEV	400	74.526,46	0,45
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Patrón	2021_01_Patron_400ppb-2	Metanol	LEV	400	68.756,21	0,45
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Patrón	2021_01_Patron_400ppb-3	Metanol	LEV	400	76.976,40	0,45
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Patrón	2021_01_25_Patron_420ppb-1	Metanol	LEV	420	53.782,09	0,44
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Patrón	2021_01_25_Patron_420ppb-2	Metanol	LEV	420	48.162,12	0,44
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Patrón	2021_01_25_Patron_420ppb-3	Metanol	LEV	420	53.431,41	0,45
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Patrón	2021_01_25_Patron_4ppb-1	Metanol	NOR	4	143,66	0,45
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Patrón	2021_01_25_Patron_4ppb-2	Metanol	NOR	4	128,07	0,51
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Patrón	2021_01_25_Patron_4ppb-3	Metanol	NOR	4	126,62	0,46
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Patrón	2021_01_Patron_400ppb-1	Metanol	NOR	400	18.862,65	0,45
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Patrón	2021_01_Patron_400ppb-2	Metanol	NOR	400	17.334,61	0,45
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Patrón	2021_01_Patron_400ppb-3	Metanol	NOR	400	18.174,36	0,46
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Patrón	2021_01_25_Patron_420ppb-1	Metanol	NOR	420	8.401,18	0,44
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Patrón	2021_01_25_Patron_420ppb-2	Metanol	NOR	420	7.818,52	0,44
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Patrón	2021_01_25_Patron_420ppb-3	Metanol	NOR	420	8.873,75	0,45
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Patrón	2021_01_25_Patron_4ppb-1	Metanol	CIP	4	142,88	0,45
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Patrón	2021_01_25_Patron_4ppb-2	Metanol	CIP	4	174,42	0,47
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Patrón	2021_01_25_Patron_4ppb-3	Metanol	CIP	4	165,69	0,46
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Patrón	2021_01_Patron_400ppb-1	Metanol	CIP	400	4.163,94	0,45
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Patrón	2021_01_Patron_400ppb-2	Metanol	CIP	400	3.482,53	0,45
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Patrón	2021_01_Patron_400ppb-3	Metanol	CIP	400	3.931,47	0,45
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Patrón	2021_01_25_Patron_420ppb-1	Metanol	CIP	420	9.939,59	0,44
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Patrón	2021_01_25_Patron_420ppb-2	Metanol	CIP	420	9.146,24	0,45
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Patrón	2021_01_25_Patron_420ppb-3	Metanol	CIP	420	10.206,82	0,45
6	Final	Solo patrones	21/02/2022	Patrón	2022_02_21_5ppb	Metanol	LEV	5	85,50	0,50
6	Final	Solo patrones	21/02/2022	Patrón	2022_02_21_15ppb	Metanol	LEV	15	291,30	0,54
6	Final	Solo patrones	21/02/2022	Patrón	2022_02_21_25ppb	Metanol	LEV	25	588,52	0,54

6	Final	Solo patrones	21/02/2022	Patrón	2022_02_21_50ppb	Metanol	LEV	50	1.696,77	0,52
6	Final	Solo patrones	21/02/2022	Patrón	2022_02_21_75ppb	Metanol	LEV	75	3.687,74	0,54
6	Final	Solo patrones	21/02/2022	Patrón	2022_02_21_100ppb	Metanol	LEV	100	6.571,94	0,54
6	Final	Solo patrones	21/02/2022	Patrón	2022_02_21_5ppb	Metanol	NOR	5	nd	nd
6	Final	Solo patrones	21/02/2022	Patrón	2022_02_21_15ppb	Metanol	NOR	15	nd	nd
6	Final	Solo patrones	21/02/2022	Patrón	2022_02_21_25ppb	Metanol	NOR	25	309,26	0,53
6	Final	Solo patrones	21/02/2022	Patrón	2022_02_21_50ppb	Metanol	NOR	50	735,96	0,53
6	Final	Solo patrones	21/02/2022	Patrón	2022_02_21_75ppb	Metanol	NOR	75	1.557,19	0,53
6	Final	Solo patrones	21/02/2022	Patrón	2022_02_21_100ppb	Metanol	NOR	100	2.926,83	0,54
6	Final	Solo patrones	21/02/2022	Patrón	2022_02_21_5ppb	Metanol	CIP	5	nd	nd
6	Final	Solo patrones	21/02/2022	Patrón	2022_02_21_15ppb	Metanol	CIP	15	nd	nd
6	Final	Solo patrones	21/02/2022	Patrón	2022_02_21_25ppb	Metanol	CIP	25	282,88	0,53
6	Final	Solo patrones	21/02/2022	Patrón	2022_02_21_50ppb	Metanol	CIP	50	542,68	0,52
6	Final	Solo patrones	21/02/2022	Patrón	2022_02_21_75ppb	Metanol	CIP	75	1.112,29	0,53
6	Final	Solo patrones	21/02/2022	Patrón	2022_02_21_100ppb	Metanol	CIP	100	2.114,68	0,54
6	Final	Solo patrones	21/02/2022	Patrón	2022_02_21_5ppb	Metanol	CIP	5	nd	nd
6	Final	Solo patrones	21/02/2022	Patrón	2022_02_21_15ppb	Metanol	CIP	15	98,53	0,59
6	Final	Solo patrones	21/02/2022	Patrón	2022_02_21_25ppb	Metanol	CIP	25	199,05	0,53
6	Final	Solo patrones	21/02/2022	Patrón	2022_02_21_50ppb	Metanol	CIP	50	601,64	0,53
6	Final	Solo patrones	21/02/2022	Patrón	2022_02_21_75ppb	Metanol	CIP	75	1.341,35	0,53
6	Final	Solo patrones	21/02/2022	Patrón	2022_02_21_100ppb	Metanol	CIP	100	2.186,64	0,53
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_H2O_5ppb	Agua	LEV	5	266,96	0,54
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_H2O_15ppb	Agua	LEV	15	248,06	0,54
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_H2O_25ppb	Agua	LEV	25	491,95	0,54
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_H2O_50ppb	Agua	LEV	50	833,73	0,54
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_H2O_75ppb	Agua	LEV	75	2.289,72	0,53
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_H2O_100ppb	Agua	LEV	100	3.950,82	0,53

7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_MeOH_5ppb	Metanol	LEV	5	392,94	0,54
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_MeOH_15ppb	Metanol	LEV	15	691,39	0,48
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_MeOH_25ppb	Metanol	LEV	25	1.904,60	0,50
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_MeOH_50ppb	Metanol	LEV	50	4.969,07	0,50
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_MeOH_75ppb	Metanol	LEV	75	8.418,89	0,50
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_MeOH_100ppb	Metanol	LEV	100	9.840,37	0,48
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_H2O_5ppb	Agua	NOR	5	169,02	0,53
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_H2O_15ppb	Agua	NOR	15	154,03	0,52
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_H2O_25ppb	Agua	NOR	25	286,76	0,54
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_H2O_50ppb	Agua	NOR	50	421,10	0,54
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_H2O_75ppb	Agua	NOR	75	1.046,64	0,52
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_H2O_100ppb	Agua	NOR	100	1.932,13	0,54
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_MeOH_5ppb	Metanol	NOR	5	168,35	0,50
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_MeOH_15ppb	Metanol	NOR	15	190,50	0,48
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_MeOH_25ppb	Metanol	NOR	25	314,57	0,54
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_MeOH_50ppb	Metanol	NOR	50	1.158,38	0,52
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_MeOH_75ppb	Metanol	NOR	75	2.271,58	0,50
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_MeOH_100ppb	Metanol	NOR	100	2.636,95	0,53
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_H2O_5ppb	Agua	CIP	5	174,44	0,56
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_H2O_15ppb	Agua	CIP	15	159,55	0,56
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_H2O_25ppb	Agua	CIP	25	282,26	0,54
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_H2O_50ppb	Agua	CIP	50	342,69	0,50
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_H2O_75ppb	Agua	CIP	75	724,71	0,53
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_H2O_100ppb	Agua	CIP	100	1.633,10	0,53
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_MeOH_5ppb	Metanol	CIP	5	nd	nd
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_MeOH_15ppb	Metanol	CIP	15	nd	nd
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_MeOH_25ppb	Metanol	CIP	25	nd	nd

7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_MeOH_50ppb	Metanol	CIP	50	855,32	0,51
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_MeOH_75ppb	Metanol	CIP	75	1.513,24	0,54
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_MeOH_100ppb	Metanol	CIP	100	1.955,48	0,49
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_H2O_5ppb	Agua	CIP	5	nd	nd
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_H2O_15ppb	Agua	CIP	15	nd	nd
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_H2O_25ppb	Agua	CIP	25	126,77	0,54
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_H2O_50ppb	Agua	CIP	50	301,73	0,54
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_H2O_75ppb	Agua	CIP	75	964,38	0,53
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_H2O_100ppb	Agua	CIP	100	1.418,07	0,55
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_MeOH_5ppb	Metanol	CIP	5	nd	nd
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_MeOH_15ppb	Metanol	CIP	15	nd	nd
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_MeOH_25ppb	Metanol	CIP	25	nd	nd
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_MeOH_50ppb	Metanol	CIP	50	923,83	0,52
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_MeOH_75ppb	Metanol	CIP	75	1.362,04	0,52
7	Final	Solo patrones	22/02/2022	Patrón	2022_02_22_MeOH_100ppb	Metanol	CIP	100	2.308,55	0,54
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_H2O_5ppb	Agua	LEV	5	57,46	0,58
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_H2O_15ppb	Agua	LEV	15	74,10	0,52
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_H2O_25ppb	Agua	LEV	25	191,78	0,54
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_H2O_50ppb	Agua	LEV	50	527,98	0,54
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_H2O_75ppb	Agua	LEV	75	1.821,28	0,51
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_H2O_100ppb	Agua	LEV	100	3.930,79	0,52
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_MeOH_5ppb	Metanol	LEV	5	179,24	0,48
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_MeOH_15ppb	Metanol	LEV	15	395,61	0,50
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_MeOH_25ppb	Metanol	LEV	25	1.271,92	0,50
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_MeOH_50ppb	Metanol	LEV	50	4.398,89	0,50
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_MeOH_75ppb	Metanol	LEV	75	6.319,53	0,50
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_MeOH_100ppb	Metanol	LEV	100	9.090,92	0,50

8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_H2O_5ppb	Agua	NOR	5	nd	nd
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_H2O_15ppb	Agua	NOR	15	46,01	0,60
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_H2O_25ppb	Agua	NOR	25	nd	nd
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_H2O_50ppb	Agua	NOR	50	140,83	0,52
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_H2O_75ppb	Agua	NOR	75	700,09	0,51
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_H2O_100ppb	Agua	NOR	100	1.396,52	0,50
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_MeOH_5ppb	Metanol	NOR	5	nd	nd
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_MeOH_15ppb	Metanol	NOR	15	94,39	0,52
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_MeOH_25ppb	Metanol	NOR	25	384,53	0,53
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_MeOH_50ppb	Metanol	NOR	50	1.331,75	0,48
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_MeOH_75ppb	Metanol	NOR	75	1.941,95	0,51
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_MeOH_100ppb	Metanol	NOR	100	2.997,25	0,50
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_H2O_5ppb	Agua	CIP	5	28,51	0,56
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_H2O_15ppb	Agua	CIP	15	14,71	0,50
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_H2O_25ppb	Agua	CIP	25	115,07	0,60
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_H2O_50ppb	Agua	CIP	50	162,07	0,53
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_H2O_75ppb	Agua	CIP	75	478,12	0,52
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_H2O_100ppb	Agua	CIP	100	983,77	0,52
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_MeOH_5ppb	Metanol	CIP	5	109,03	0,61
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_MeOH_15ppb	Metanol	CIP	15	nd	nd
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_MeOH_25ppb	Metanol	CIP	25	361,71	0,54
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_MeOH_50ppb	Metanol	CIP	50	1.051,92	0,50
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_MeOH_75ppb	Metanol	CIP	75	1.196,44	0,49
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_MeOH_100ppb	Metanol	CIP	100	2.053,64	0,52
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_H2O_5ppb	Agua	CIP	5	20,14	0,53
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_H2O_15ppb	Agua	CIP	15	33,21	0,57
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_H2O_25ppb	Agua	CIP	25	52,32	0,59

8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_H2O_50ppb	Agua	CIP	50	177,47	0,52
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_H2O_75ppb	Agua	CIP	75	530,62	0,53
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_H2O_100ppb	Agua	CIP	100	1.274,83	0,52
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_MeOH_5ppb	Metanol	CIP	5	nd	nd
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_MeOH_15ppb	Metanol	CIP	15	86,59	0,50
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_MeOH_25ppb	Metanol	CIP	25	341,09	0,48
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_MeOH_50ppb	Metanol	CIP	50	1.134,04	0,49
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_MeOH_75ppb	Metanol	CIP	75	1.314,49	0,50
8	Final	Solo patrones	28/02/2022	Patrón	2022_02_28_MeOH_100ppb	Metanol	CIP	100	2.626,39	0,51
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_25ppb-1	Metanol	LEV	25	971,08	0,49
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_50ppb-1	Metanol	LEV	50	3.774,06	0,50
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_75ppb-1	Metanol	LEV	75	5.863,19	0,48
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_100ppb-1	Metanol	LEV	100	8.916,83	0,48
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_150ppb-1	Metanol	LEV	150	12.623,49	0,49
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_200ppb-1	Metanol	LEV	200	23.890,48	0,48
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_250ppb-1	Metanol	LEV	250	35.344,22	0,50
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_25ppb-2	Metanol	LEV	25	1.608,20	0,49
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_50ppb-2	Metanol	LEV	50	4.024,44	0,48
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_75ppb-2	Metanol	LEV	75	5.979,13	0,49
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_100ppb-2	Metanol	LEV	100	8.183,83	0,48
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_150ppb-2	Metanol	LEV	150	13.297,05	0,49
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_200ppb-2	Metanol	LEV	200	21.034,40	0,48
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_250ppb-2	Metanol	LEV	250	30.414,73	0,50
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_25ppb-3	Metanol	LEV	25	1.781,29	0,50
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_50ppb-3	Metanol	LEV	50	4.442,21	0,51
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_75ppb-3	Metanol	LEV	75	6.435,47	0,48
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_100ppb-3	Metanol	LEV	100	10.075,95	0,49

9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_150ppb-3	Metanol	LEV	150	13.652,51	0,50
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_200ppb-3	Metanol	LEV	200	24.867,56	0,49
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_250ppb-3	Metanol	LEV	250	28.900,70	0,49
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_25ppb-1	Metanol	NOR	25	431,96	0,54
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_50ppb-1	Metanol	NOR	50	1.127,17	0,50
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_75ppb-1	Metanol	NOR	75	1.474,68	0,49
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_100ppb-1	Metanol	NOR	100	1.879,97	0,48
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_150ppb-1	Metanol	NOR	150	2.197,36	0,50
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_200ppb-1	Metanol	NOR	200	5.070,96	0,50
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_250ppb-1	Metanol	NOR	250	8.401,85	0,50
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_25ppb-2	Metanol	NOR	25	545,14	0,53
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_50ppb-2	Metanol	NOR	50	1.307,65	0,51
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_75ppb-2	Metanol	NOR	75	2.030,00	0,51
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_100ppb-2	Metanol	NOR	100	2.471,79	0,50
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_150ppb-2	Metanol	NOR	150	2.409,49	0,51
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_200ppb-2	Metanol	NOR	200	5.008,30	0,49
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_250ppb-2	Metanol	NOR	250	8.311,50	0,51
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_25ppb-3	Metanol	NOR	25	596,79	0,49
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_50ppb-3	Metanol	NOR	50	1.652,02	0,48
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_75ppb-3	Metanol	NOR	75	1.868,69	0,49
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_100ppb-3	Metanol	NOR	100	2.483,60	0,52
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_150ppb-3	Metanol	NOR	150	2.606,82	0,50
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_200ppb-3	Metanol	NOR	200	5.300,25	0,50
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_250ppb-3	Metanol	NOR	250	7.372,30	0,50
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_25ppb-1	Metanol	CIP	25	241,77	0,47
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_50ppb-1	Metanol	CIP	50	933,85	0,51
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_75ppb-1	Metanol	CIP	75	1.590,65	0,50

9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_100ppb-1	Metanol	CIP	100	2.178,68	0,49
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_150ppb-1	Metanol	CIP	150	1.959,68	0,52
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_200ppb-1	Metanol	CIP	200	3.508,39	0,51
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_250ppb-1	Metanol	CIP	250	6.441,43	0,50
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_25ppb-2	Metanol	CIP	25	703,06	0,50
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_50ppb-2	Metanol	CIP	50	1.078,09	0,52
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_75ppb-2	Metanol	CIP	75	1.254,80	0,54
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_100ppb-2	Metanol	CIP	100	1.550,38	0,51
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_150ppb-2	Metanol	CIP	150	1.906,93	0,53
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_200ppb-2	Metanol	CIP	200	3.830,38	0,51
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_250ppb-2	Metanol	CIP	250	5.328,50	0,51
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_25ppb-3	Metanol	CIP	25	776,74	0,50
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_50ppb-3	Metanol	CIP	50	1.161,12	0,50
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_75ppb-3	Metanol	CIP	75	1.598,46	0,50
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_100ppb-3	Metanol	CIP	100	2.307,11	0,53
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_150ppb-3	Metanol	CIP	150	2.194,53	0,50
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_200ppb-3	Metanol	CIP	200	4.839,88	0,49
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_250ppb-3	Metanol	CIP	250	6.109,77	0,50
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_25ppb-1	Metanol	CIP	25	296,40	0,49
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_50ppb-1	Metanol	CIP	50	814,02	0,50
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_75ppb-1	Metanol	CIP	75	1.305,98	0,51
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_100ppb-1	Metanol	CIP	100	1.666,06	0,49
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_150ppb-1	Metanol	CIP	150	1.497,15	0,49
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_200ppb-1	Metanol	CIP	200	4.025,71	0,50
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_250ppb-1	Metanol	CIP	250	6.711,35	0,49
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_25ppb-2	Metanol	CIP	25	631,97	0,51
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_50ppb-2	Metanol	CIP	50	1.015,65	0,49

9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_75ppb-2	Metanol	CIP	75	1.420,20	0,50
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_100ppb-2	Metanol	CIP	100	2.604,04	0,49
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_150ppb-2	Metanol	CIP	150	2.184,80	0,50
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_200ppb-2	Metanol	CIP	200	3.247,67	0,49
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_250ppb-2	Metanol	CIP	250	6.954,62	0,51
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_25ppb-3	Metanol	CIP	25	597,21	0,51
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_50ppb-3	Metanol	CIP	50	1.239,22	0,51
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_75ppb-3	Metanol	CIP	75	1.569,47	0,51
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_100ppb-3	Metanol	CIP	100	2.791,43	0,51
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_150ppb-3	Metanol	CIP	150	2.517,91	0,49
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_200ppb-3	Metanol	CIP	200	4.564,53	0,49
9	Final	Solo patrones	07/03/2022	Patrón	2022_03_07_MeOH_250ppb-3	Metanol	CIP	250	6.351,82	0,49
10	Final	Solo patrones	14/03/2022	Patrón	2022_03_14_MeOH_25ppb-1	Metanol	LEV	25	978,77	0,48
10	Final	Solo patrones	14/03/2022	Patrón	2022_03_14_MeOH_50ppb-1	Metanol	LEV	50	3.084,87	0,48
10	Final	Solo patrones	14/03/2022	Patrón	2022_03_14_MeOH_75ppb-1	Metanol	LEV	75	5.908,21	0,50
10	Final	Solo patrones	14/03/2022	Patrón	2022_03_14_MeOH_100ppb-1	Metanol	LEV	100	9.372,85	0,49
10	Final	Solo patrones	14/03/2022	Patrón	2022_03_14_MeOH_150ppb-1	Metanol	LEV	150	9.425,52	0,50
10	Final	Solo patrones	14/03/2022	Patrón	2022_03_14_MeOH_200ppb-1	Metanol	LEV	200	22.122,54	0,50
10	Final	Solo patrones	14/03/2022	Patrón	2022_03_14_MeOH_250ppb-1	Metanol	LEV	250	31.107,56	0,50
10	Final	Solo patrones	14/03/2022	Patrón	2022_03_14_MeOH_25ppb-1	Metanol	NOR	25	341,09	0,55
10	Final	Solo patrones	14/03/2022	Patrón	2022_03_14_MeOH_50ppb-1	Metanol	NOR	50	1.064,03	0,58
10	Final	Solo patrones	14/03/2022	Patrón	2022_03_14_MeOH_75ppb-1	Metanol	NOR	75	2.339,87	0,54
10	Final	Solo patrones	14/03/2022	Patrón	2022_03_14_MeOH_100ppb-1	Metanol	NOR	100	3.672,05	0,56
10	Final	Solo patrones	14/03/2022	Patrón	2022_03_14_MeOH_150ppb-1	Metanol	NOR	150	2.011,44	0,56
10	Final	Solo patrones	14/03/2022	Patrón	2022_03_14_MeOH_200ppb-1	Metanol	NOR	200	4.943,05	0,54
10	Final	Solo patrones	14/03/2022	Patrón	2022_03_14_MeOH_250ppb-1	Metanol	NOR	250	7.977,70	0,54
10	Final	Solo patrones	14/03/2022	Patrón	2022_03_14_MeOH_25ppb-1	Metanol	CIP	25	186,22	0,47

10	Final	Solo patrones	14/03/2022	Patrón	2022_03_14_MeOH_50ppb-1	Metanol	CIP	50	798,79	0,56
10	Final	Solo patrones	14/03/2022	Patrón	2022_03_14_MeOH_75ppb-1	Metanol	CIP	75	1.315,48	0,54
10	Final	Solo patrones	14/03/2022	Patrón	2022_03_14_MeOH_100ppb-1	Metanol	CIP	100	2.282,80	0,51
10	Final	Solo patrones	14/03/2022	Patrón	2022_03_14_MeOH_150ppb-1	Metanol	CIP	150	1.625,03	0,53
10	Final	Solo patrones	14/03/2022	Patrón	2022_03_14_MeOH_200ppb-1	Metanol	CIP	200	3.416,38	0,50
10	Final	Solo patrones	14/03/2022	Patrón	2022_03_14_MeOH_250ppb-1	Metanol	CIP	250	5.443,99	0,53
10	Final	Solo patrones	14/03/2022	Patrón	2022_03_14_MeOH_25ppb-1	Metanol	CIP	25	204,33	0,54
10	Final	Solo patrones	14/03/2022	Patrón	2022_03_14_MeOH_50ppb-1	Metanol	CIP	50	889,34	0,49
10	Final	Solo patrones	14/03/2022	Patrón	2022_03_14_MeOH_75ppb-1	Metanol	CIP	75	1.517,72	0,60
10	Final	Solo patrones	14/03/2022	Patrón	2022_03_14_MeOH_100ppb-1	Metanol	CIP	100	2.289,51	0,51
10	Final	Solo patrones	14/03/2022	Patrón	2022_03_14_MeOH_150ppb-1	Metanol	CIP	150	1.545,53	0,56
10	Final	Solo patrones	14/03/2022	Patrón	2022_03_14_MeOH_200ppb-1	Metanol	CIP	200	3.679,58	0,52
10	Final	Solo patrones	14/03/2022	Patrón	2022_03_14_MeOH_250ppb-1	Metanol	CIP	250	6.759,61	0,51
11	Final	Solo patrones	15/03/2022	Patrón	2022_03_15_MeOH_25ppb	Metanol	LEV	25	707,90	0,51
11	Final	Solo patrones	15/03/2022	Patrón	2022_03_15_MeOH_30ppb	Metanol	LEV	30	968,09	0,50
11	Final	Solo patrones	15/03/2022	Patrón	2022_03_15_MeOH_40ppb	Metanol	LEV	40	1.801,10	0,50
11	Final	Solo patrones	15/03/2022	Patrón	2022_03_15_MeOH_50ppb	Metanol	LEV	50	2.226,49	0,50
11	Final	Solo patrones	15/03/2022	Patrón	2022_03_15_MeOH_60ppb	Metanol	LEV	60	3.138,80	0,49
11	Final	Solo patrones	15/03/2022	Patrón	2022_03_15_MeOH_80ppb	Metanol	LEV	80	4.836,17	0,49
11	Final	Solo patrones	15/03/2022	Patrón	2022_03_15_MeOH_100ppb	Metanol	LEV	100	5.668,00	0,48
11	Final	Solo patrones	15/03/2022	Patrón	2022_03_15_MeOH_25ppb	Metanol	NOR	25	751,90	0,53
11	Final	Solo patrones	15/03/2022	Patrón	2022_03_15_MeOH_30ppb	Metanol	NOR	30	1.237,89	0,54
11	Final	Solo patrones	15/03/2022	Patrón	2022_03_15_MeOH_40ppb	Metanol	NOR	40	1.504,82	0,51
11	Final	Solo patrones	15/03/2022	Patrón	2022_03_15_MeOH_50ppb	Metanol	NOR	50	1.759,39	0,56
11	Final	Solo patrones	15/03/2022	Patrón	2022_03_15_MeOH_60ppb	Metanol	NOR	60	2.516,86	0,51
11	Final	Solo patrones	15/03/2022	Patrón	2022_03_15_MeOH_80ppb	Metanol	NOR	80	3.307,20	0,55
11	Final	Solo patrones	15/03/2022	Patrón	2022_03_15_MeOH_100ppb	Metanol	NOR	100	4.500,92	0,50

11	Final	Solo patrones	15/03/2022	Patrón	2022_03_15_MeOH_25ppb	Metanol	CIP	25	582,29	0,53
11	Final	Solo patrones	15/03/2022	Patrón	2022_03_15_MeOH_30ppb	Metanol	CIP	30	878,34	0,52
11	Final	Solo patrones	15/03/2022	Patrón	2022_03_15_MeOH_40ppb	Metanol	CIP	40	980,53	0,56
11	Final	Solo patrones	15/03/2022	Patrón	2022_03_15_MeOH_50ppb	Metanol	CIP	50	1.076,69	0,55
11	Final	Solo patrones	15/03/2022	Patrón	2022_03_15_MeOH_60ppb	Metanol	CIP	60	1.632,51	0,50
11	Final	Solo patrones	15/03/2022	Patrón	2022_03_15_MeOH_80ppb	Metanol	CIP	80	2.709,45	0,54
11	Final	Solo patrones	15/03/2022	Patrón	2022_03_15_MeOH_100ppb	Metanol	CIP	100	3.203,43	0,53
11	Final	Solo patrones	15/03/2022	Patrón	2022_03_15_MeOH_25ppb	Metanol	CIP	25	522,19	0,55
11	Final	Solo patrones	15/03/2022	Patrón	2022_03_15_MeOH_30ppb	Metanol	CIP	30	707,30	0,51
11	Final	Solo patrones	15/03/2022	Patrón	2022_03_15_MeOH_40ppb	Metanol	CIP	40	1.024,24	0,55
11	Final	Solo patrones	15/03/2022	Patrón	2022_03_15_MeOH_50ppb	Metanol	CIP	50	1.243,06	0,54
11	Final	Solo patrones	15/03/2022	Patrón	2022_03_15_MeOH_60ppb	Metanol	CIP	60	1.777,34	0,52
11	Final	Solo patrones	15/03/2022	Patrón	2022_03_15_MeOH_80ppb	Metanol	CIP	80	2.863,69	0,55
11	Final	Solo patrones	15/03/2022	Patrón	2022_03_15_MeOH_100ppb	Metanol	CIP	100	3.365,28	0,50
11	Final	Patrones y muestras de agua	17/04/2022	Patrón	2022_04_18_P1	Metanol	LEV	0	109,96	0,58
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P25	Metanol	LEV	25	377,80	0,52
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P50	Metanol	LEV	50	1.181,51	0,52
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P100	Metanol	LEV	100	6.742,69	0,52
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P75	Metanol	LEV	75	4.082,86	0,52
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P25-2	Metanol	LEV	25	599,59	0,54
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P50-2	Metanol	LEV	50	1.366,78	0,51
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P75-2	Metanol	LEV	75	1.935,47	0,53
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P100-2	Metanol	LEV	100	3.719,26	0,52
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P75-3	Metanol	LEV	75	1.302,74	0,52
11	Final	Patrones y muestras de agua	17/04/2022	Patrón	2022_04_18_P1	Metanol	NOR	0	43,91	0,51
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P25	Metanol	NOR	25	563,61	0,52
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P50	Metanol	NOR	50	1.685,44	0,52

12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P100	Metanol	NOR	100	6.735,96	0,51
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P75	Metanol	NOR	75	2.248,23	0,51
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P25-2	Metanol	NOR	25	181,22	0,54
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P50-2	Metanol	NOR	50	1.065,47	0,51
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P75-2	Metanol	NOR	75	1.861,28	0,52
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P100-2	Metanol	NOR	100	3.259,37	0,53
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P75-3	Metanol	NOR	75	1.138,01	0,52
11	Final	Patrones y muestras de agua	17/04/2022	Patrón	2022_04_18_P1	Metanol	CIP	0	49,85	0,56
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P25	Metanol	CIP	25	322,74	0,52
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P50	Metanol	CIP	50	1.381,90	0,52
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P100	Metanol	CIP	100	4.343,96	0,52
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P75	Metanol	CIP	75	1.248,75	0,52
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P25-2	Metanol	CIP	25	161,36	0,52
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P50-2	Metanol	CIP	50	706,93	0,52
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P75-2	Metanol	CIP	75	923,22	0,52
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P100-2	Metanol	CIP	100	2.135,49	0,53
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P75-3	Metanol	CIP	75	908,24	0,53
11	Final	Patrones y muestras de agua	17/04/2022	Patrón	2022_04_18_P1	Metanol	CIP	0	24,23	0,66
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P25	Metanol	CIP	25	443,26	0,52
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P50	Metanol	CIP	50	1.589,78	0,52
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P100	Metanol	CIP	100	5.666,53	0,52
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P75	Metanol	CIP	75	1.995,37	0,52
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P25-2	Metanol	CIP	25	178,88	0,52
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P50-2	Metanol	CIP	50	1.016,94	0,51
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P75-2	Metanol	CIP	75	1.390,25	0,53
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P100-2	Metanol	CIP	100	2.959,64	0,53
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Patrón	2022_04_18_P75-3	Metanol	CIP	75	1.106,99	0,52

Anexo V. Código del algoritmo de predicción de patrones.

En el presente anexo se proporciona el código del algoritmo desarrollado para la predicción del área de patrones de CIP, NOR y LEV, así como para el análisis de las tendencias globales de las tres fluoroquinolonas.

El algoritmo implementa la construcción de modelos de ML utilizando la herramienta **Python** (versión 3.13.0 – noviembre de 2024) ejecutada en el entorno de **Google Colab**. En concreto, se plantea un modelo de análisis predictivo empleando el aprendizaje automático supervisado mediante la librería **Pycaret** (versión 3.3.2 – noviembre de 2024). Adicionalmente, se han incorporado comentarios explicativos dentro del código con el objetivo de facilitar su interpretación y reproducibilidad.

Líneas de código.

```
# -*- coding: utf-8 -*-
```

```
"""Modelo de Patrones.ipynb
```

```
Automatically generated by Colab.
```

```
Original file is located at
```

```
https://colab.research.google.com/drive/1Gk-gq\_i6WM3ufvzQKh9iPUTCSc8oOhPB
```

#Modelo General Patrones.

Instalamos la librería para la visualización de datos: dataprep.

```
"""
```

```
pip install dataprep
```

"""#Análisis exploratorio de los datos

Instalamos una librería para realizar modelos de aprendizaje automático: pycaret.

```
"""
```

```
pip install pycaret
```

```
"""Importamos las librerías necesarias para el análisis exploratorio de los datos: pandas,  
numpy y create_report."""
```

```
import pandas as pd
```

```
import numpy as np
```

```
from dataprep.eda import create_report
```

```
"""Cargamos el dataset que contiene los datos de los patrones."""
```

```
df = pd.read_excel("Datos Patrones.xlsx")
```

```
from google.colab import drive  
drive.mount('/content/drive')
```

```
"""Verificamos que la tabla se ha cargado correctamente."""
```

```
df
```

```
"""Mostramos el tipo de variables y cantidad de nulos."""
```

```
df.info()
```

```
"""Reemplazamos los valores no definidos ("nd") por vacíos ("NaN")."""
```

```
df["Área en UHPLC-MS/MS (ud2)"].replace("nd", np.nan, inplace=True)
```

```
df["Tiempo de retención (s)"].replace("nd", np.nan, inplace=True)
```

```
"""Verificamos que el cambio se ha realizado."""
```

```
df
```

```
"""Convertimos la columna "Área en UHPLC-MS/MS (ud2)" en una columna numérica  
y la renombramos "Área_Patrón"."""
```

```
df["Área_Patrón"] = pd.to_numeric(df["Área en UHPLC-MS/MS (ud2)"])
```

```
"""Comprobamos el cambio realizado analizando el tipo de variables del dataset."""
```

```
df.info()
```

```
"""Eliminamos las variables que no serán utilizadas."""
```

```
df=df.drop("Área en UHPLC-MS/MS (ud2)", axis=1)
```

```
df=df.drop("Carácter del ensayo", axis=1)
```

```
df=df.drop("Ensayo", axis=1)
```

```
df=df.drop('Fecha', axis=1)
```

```
df=df.drop("Tipo", axis=1)
```

```
df=df.drop("Nombre", axis=1)
```

```
df=df.drop("Nº de Ensayo", axis=1)
```

```
df=df.drop("Tiempo de retención (s)", axis=1)
```

```
"""Verificamos el dataset con las variables que utilizaremos."""
```

```
df
```

```
"""Eliminamos las filas que contienen celdas vacías ("NaN")"""
```

```
df=df.dropna()
```

```
"""Verificamos que se han eliminado en el dataset las filas que contienen celdas vacías."""
```

```
df
```

```
"""Realizamos un análisis estadístico descriptivo de las variables."""
```

```
df.describe(include="all")
```

```
"""EXPORTAMOS INFORME. Creamos un reporte de visualización de los datos utilizando la librería dateprep."""
```

```
report = create_report(df)  
report.save("reporte_dataprep_miguel.html")
```

```
"""Filtramos los datos que utilizan como solvente el Metanol."""
```

```
df = df[df['Solvente'] == "Metanol"]
```

```
"""Verificamos que solo figuran las filas que utilizan como solvente Metanol."""
```

```
df
```

```
"""Separamos el dataset en 3, uno para cada tipo de antibiótico."""
```

```
df1 = df[df['Antibiótico'] == "Levofloxacin"]
```

```
df2 = df[df['Antibiótico'] == "Norfloxacin"]
```

```
df3 = df[df['Antibiótico'] == "Ciprofloxacin"]
```

```
"""EXPORTAMOS INFORMES. Creamos un reporte de visualización de los datos de los tres antibióticos por separado."""
```

```
report = create_report(df1)
report.save("reporte_Levo.html")
```

```
report = create_report(df2)
report.save("reporte_Nor.html")
```

```
report = create_report(df3)
report.save("reporte_Cip.html")
```

```
"""# 1. Modelado para los patrones de Levofloxacin.
```

```
Importamos el modo de regresión de la librería pycaret.
```

```
"""
```

```
from pycaret.regression import *
```

```
"""Configuramos el setup de la librería pycaret indicando el dataset a considerar "df1" y la variable pronóstico "Área_Patrón"."""
```

```
s = setup(df1, target="Área_Patrón")
```

```
"""Mostramos todos los modelos de aprendizaje automático que se incluirán en el análisis."""
```

```
models()
```

"""Generamos el ranking de los modelos anteriores en base a diferentes métricas de regresión: MAE, MSE, RMSE, R2, RMSLE y MAPE.

Indicamos que realice 4 iteraciones (valor estándar).

"""

```
check_models = compare_models(fold=4)
```

"""Almacenamos el modelo ganador en una variable: modelo_ganador_LEV."""

```
modelo_ganador_LEV=check_models
```

"""Entrenamos el modelo ganador utilizando validación cruzada de 4 pliegues (fold). Valor estándar.

En lugar de entrenar el modelo con un único conjunto de entrenamiento y probarlo en un único conjunto de prueba. Se dividen los datos en 4 partes y el modelo se entrena 4 veces utilizando en cada iteración, 3 partes para el entrenamiento y 1 para la prueba.

El resultado que se muestra en la siguiente tabla es el promedio de las métricas de evaluación obtenidas en cada una de los 4 pliegues. Lo que proporciona una estimación más robusta del rendimiento del modelo.

"""

```
modelo_ganador_LEV = create_model(modelo_ganador_LEV, fold=4)
```

"""Analizamos los residuos del modelo, es decir, la diferencia entre el valor real y el valor estimado por el modelo."""

```
plot_model(modelo_ganador_LEV)
```

```
"""Cargamos el dataset con las variables de entrada (Solvente, Antibiótico y
Concentración del antibiótico (µg/l)) para que el modelo realice los pronósticos del
(Área_Patrón)."""
```

```
pred = pd.read_excel("prediccion_LEV.xlsx")
```

```
"""En base al modelo ganador, realizamos las predicciones del "Área_Patrón" a partir de
los datos de concentraciones de los patrones."""
```

```
prediccion_LEV = predict_model(modelo_ganador_LEV, data=pred)
```

```
"""Mostramos las predicciones del modelo para concentraciones entre 25 y 100
(µg/l)."""
```

```
prediccion_LEV
```

```
from matplotlib import pyplot as plt
```

```
prediccion_LEV.plot(kind='scatter', x='Concentración del antibiótico (µg/l)',
y='prediction_label', s=32, alpha=.8)
```

```
plt.gca().spines[['top', 'right']].set_visible(False)
```

"""# 2. Modelado para los patrones de Norfloxacino.

```
Comprobamos dataset de df2.
```

```
"""
```

```
df2
```

```
"""Configuramos el setup de la librería pycaret indicando el dataset a considerar "df2" y
la variable pronóstico "Área_Patrón"."""
```



```
s = setup (df2, target="Área_Patrón")
```

```
"""Señalamos todos los modelos de aprendizaje automático que se incluirán en el análisis."""
```

```
models()
```

```
"""Generamos el ranking de los modelos anteriores en base a diferentes métricas de regresión: MAE, MSE, RMSE, R2, RMSLE y MAPE."""
```

```
check_models = compare_models(fold=4)
```

```
"""Almacenamos el modelo ganador en una variable: modelo_ganador_NOR."""
```

```
modelo_ganador_NOR=check_models
```

```
"""Entrenamos el modelo ganador utilizando validación cruzada de 4 pliegues (fold). Valor estándar.
```

En lugar de entrenar el modelo con un único conjunto de entrenamiento y probarlo en un único conjunto de prueba. Se dividen los datos en 4 partes y el modelo se entrena 4 veces utilizando en cada iteración, 3 partes para el entrenamiento y 1 para la prueba.

El resultado que se muestra en la siguiente tabla es el promedio de las métricas de evaluación obtenidas en cada una de los 4 pliegues. Lo que proporciona una estimación más robusta del rendimiento del modelo.

```
"""
```

```
modelo_ganador_NOR = create_model(modelo_ganador_NOR, fold=4)
```

"""Analizamos los residuos del modelo, es decir, la diferencia entre el valor real y el valor estimado por el modelo."""

```
plot_model(modelo_ganador_NOR)
```

"""Cargamos el dataset con las variables de entrada (Solvente, Antibiótico y Concentración del antibiótico ($\mu\text{g/l}$)) para que el modelo realice los pronósticos del (Área_Patrón)."""

```
pred = pd.read_excel("prediccion_NOR.xlsx")
```

"""En base al modelo ganador, realizamos las predicciones del "Área_Patrón" a partir de los datos de concentraciones de los patrones."""

```
prediccion_NOR = predict_model(modelo_ganador_NOR, data=pred)
```

"""Predicción del modelo para concentraciones entre 25 y 100 ($\mu\text{g/l}$)."""

```
prediccion_NOR
```

"""# 3. Modelado para los patrones de Ciprofloxacino.

Comprobamos dataset de df3.

"""

```
df3
```

"""Configuramos el setup de la librería pycaret indicando el dataset a considerar "df3" y la variable pronóstico "Área_Patrón"."""

```
s = setup(df3, target="Área_Patrón")
```

```
"""Señalamos todos los modelos de aprendizaje automático que se incluirán en el análisis."""
```

```
models()
```

```
"""Generamos el ranking de los modelos anteriores en base a diferentes métricas de regresión: MAE, MSE, RMSE,  $R^2$ , RMSLE y MAPE."""
```

```
check_models = compare_models(fold=4)
```

```
"""Almacenamos el modelo ganador en una variable: modelo_ganador_CIP."""
```

```
modelo_ganador_CIP=check_models
```

```
"""Entrenamos el modelo ganador utilizando validación cruzada de 4 pliegues (fold). Valor estándar.
```

En lugar de entrenar el modelo con un único conjunto de entrenamiento y probarlo en un único conjunto de prueba. Se dividen los datos en 4 partes y el modelo se entrena 4 veces utilizando en cada iteración, 3 partes para el entrenamiento y 1 para la prueba.

El resultado que se muestra en la siguiente tabla es el promedio de las métricas de evaluación obtenidas en cada una de los 4 pliegues. Lo que proporciona una estimación más robusta del rendimiento del modelo.

```
"""
```

```
modelo_ganador_CIP = create_model(modelo_ganador_CIP, fold=4)
```

```
"""Analizamos los residuos del modelo, es decir, la diferencia entre el valor real y el valor estimado por el modelo."""
```

```
plot_model(modelo_ganador_CIP)
```

"""Cargamos el dataset con las variables de entrada (Solvente, Antibiótico y Concentración del antibiótico ($\mu\text{g/l}$)) para que el modelo realice los pronósticos del (Área_Patrón)."""

```
pred = pd.read_excel("prediccion_CIP.xlsx")
```

"""En base al modelo ganador, realizamos las predicciones del "Área_Patrón" a partir de los datos de concentraciones de los patrones."""

```
prediccion_CIP = predict_model(modelo_ganador_CIP, data=pred)
```

"""Predicción del modelo para concentraciones entre 25 y 100 ($\mu\text{g/l}$)."""

```
prediccion_CIP
```

"""# 4. Modelado para los patrones de Fluoroquinolonas.

Comprobamos dataset de df.

"""

```
df
```

"""Configuramos el setup de la librería pycaret indicando el dataset a considerar "df" y la variable pronóstico "Área_Patrón"."""

```
s = setup(df, target="Área_Patrón")
```

"""Señalamos todos los modelos de aprendizaje automático que se incluirán en el análisis."""

```
models()
```

```
"""Generamos el ranking de los modelos anteriores en base a diferentes métricas de  
regresión: MAE, MSE, RMSE, R2, RMSLE y MAPE."""
```

```
check_models = compare_models(fold=4)
```

```
"""Almacenamos el modelo ganador en una variable: modelo_ganador_FLUO."""
```

```
modelo_ganador_FLUO=check_models
```

```
"""Entrenamos el modelo ganador utilizando validación cruzada de 4 pliegues (fold).  
Valor estándar.
```

En lugar de entrenar el modelo con un único conjunto de entrenamiento y probarlo en un único conjunto de prueba. Se dividen los datos en 4 partes y el modelo se entrena 4 veces utilizando en cada iteración, 3 partes para el entrenamiento y 1 para la prueba.

El resultado que se muestra en la siguiente tabla es el promedio de las métricas de evaluación obtenidas en cada una de los 4 pliegues. Lo que proporciona una estimación más robusta del rendimiento del modelo.

```
"""
```

```
modelo_ganador_FLUO = create_model(modelo_ganador_FLUO, fold=4)
```

```
"""Analizamos los residuos del modelo, es decir, la diferencia entre el valor real y el  
valor estimado por el modelo."""
```

```
plot_model(modelo_ganador_FLUO)
```

```
"""Cargamos el dataset con las variables de entrada (Solvente, Antibiótico y
Concentración del antibiótico (µg/l)) para que el modelo realice los pronósticos del
(Área_Patrón)."""
```

```
pred = pd.read_excel("prediccion_FLUO.xlsx")
```

```
"""En base al modelo ganador, realizamos las predicciones del "Área_Patrón" a partir de
los datos de concentraciones de los patrones."""
```

```
prediccion_FLUO = predict_model(modelo_ganador_FLUO, data=pred)
```

```
"""Predicción del modelo para concentraciones entre 25 y 100 (µg/l)."""
```

```
prediccion_FLUO
```

Anexo VI. Análisis de los datos: informe fluoroquinolonas.

En el presente anexo se muestra un informe referido a las tres fluoroquinolonas generado por el algoritmo de predicción de patrones. En el mismo se examinan las estadísticas descriptivas del conjunto de datos y se evalúan las principales variables de interés. Asimismo, se analizan las posibles correlaciones existentes entre las variables, con el objeto de identificar posibles interrelaciones. Finalmente, también se estudia el tratamiento de valores ausentes para poder evaluar su impacto en la calidad de los datos del modelo predictivo.

Overview

Dataset Statistics		Dataset Insights	
Number of Variables	4	Concentración del antibiótico (____) is skewed	Skewed
Number of Rows	418	Área_Patrón is skewed	Skewed
Missing Cells	0	Concentración del antibiótico (____) has 66 (15.79%) zeros	Zeros
Missing Cells (%)	0.0%		
Duplicate Rows	0		
Duplicate Rows (%)	0.0%		
Total Size in Memory	64.0 KB		
Average Row Size in Memory	156.8 B		
Variable Types	Categorical: 2 Numerical: 2		

Variables

Sort by

Feature order

☐ Reverse order

Solvente

categorical

Show Details

Approximate Distinct Count	2
Approximate Unique (%)	0.6%
Missing	0
Missing (%)	0.0%
Memory Size	29848

Solvente

Count

Antibiótico

categorical

Show Details

Approximate Distinct Count	3
Approximate Unique (%)	0.7%
Missing	0
Missing (%)	0.0%
Memory Size	32288

Antibiótico

Count

Concentración d...

numerical

Show Details

Approximate Distinct Count	18	Mean	77.8468
Approximate Unique (%)	4.6%	Minimum	0
Missing	0	Maximum	420
Missing (%)	0.0%	Zeros	66
Infinite	0	Zeros (%)	16.8%
Infinite (%)	0.0%	Negatives	0
Memory Size	6888	Negatives (%)	0.0%

Concentración del antibiótico (µg/l)

Frequency

Área_Patrón

numerical

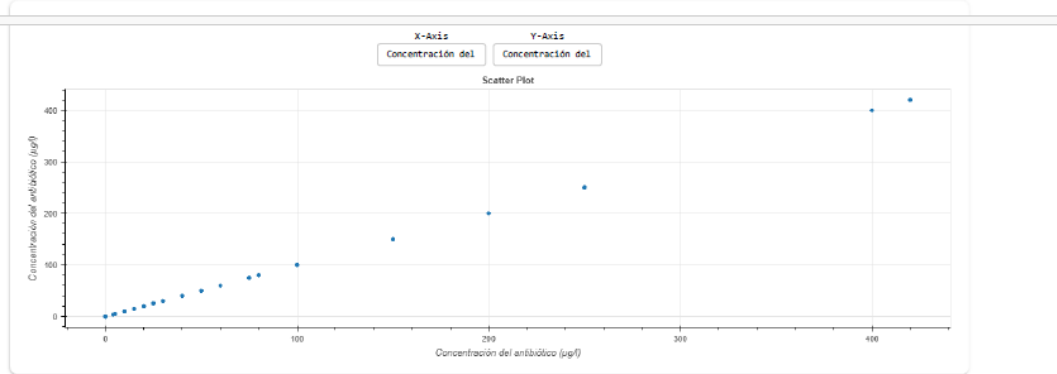
Show Details

Approximate Distinct Count	417	Mean	3687.8288
Approximate Unique (%)	99.8%	Minimum	0.35
Missing	0	Maximum	78878.4
Missing (%)	0.0%	Zeros	0
Infinite	0	Zeros (%)	0.0%
Infinite (%)	0.0%	Negatives	0
Memory Size	6888	Negatives (%)	0.0%

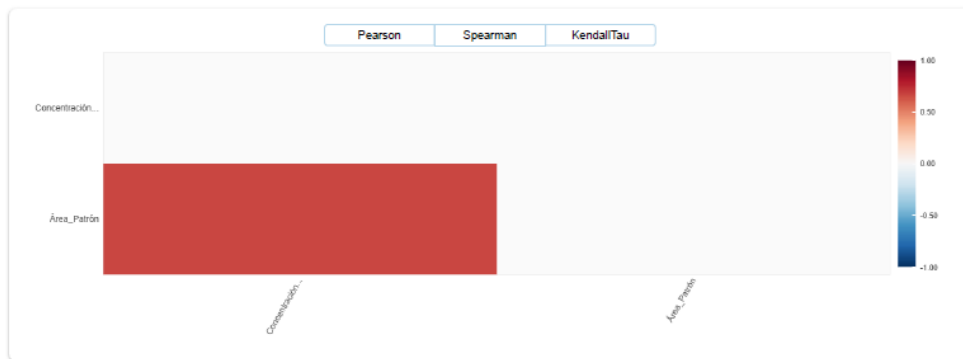
Área_Patrón

Frequency

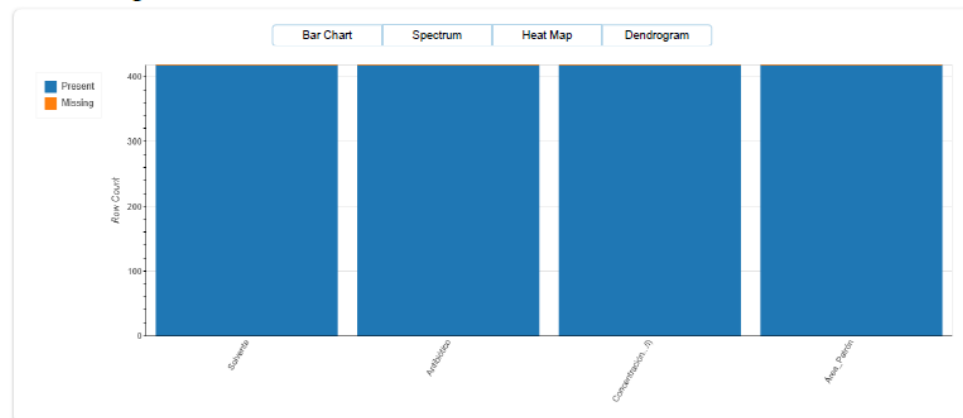
Interactions



Correlations



Missing Values



Report generated with [DataProc](#)

Anexo VII. Análisis de los datos: informe levofloxacino.

En el presente anexo se muestra un informe referido a LEV generado por el algoritmo de predicción de patrones. En el mismo se examinan las estadísticas descriptivas del conjunto de datos y se evalúan las principales variables de interés. Asimismo, se analizan las posibles correlaciones existentes entre las variables, con el objeto de identificar posibles interrelaciones. Finalmente, también se estudia el tratamiento de valores ausentes para poder evaluar su impacto en la calidad de los datos del modelo predictivo.

Overview

Dataset Statistics		Dataset Insights	
Number of Variables	4	Concentración del antibiótico (-) is skewed	Skewed
Number of Rows	104	Área_Patrón is skewed	Skewed
Missing Cells	0	(Solvente) has constant value "Metanol"	Constant
Missing Cells (%)	0.0%	Antibiótico has constant value "Levofloxacina"	Constant
Duplicate Rows	0	(Solvente) has constant length 7	Constant Length
Duplicate Rows (%)	0.0%	Antibiótico has constant length 12	Constant Length
Total Size In Memory	16.9 KB	Concentración del antibiótico (-) has 17 (16.36%) zeros	Zeros
Average Row Size In Memory	167.9 B		
Variable Types	Categorical: 2 Numerical: 2		

Variables

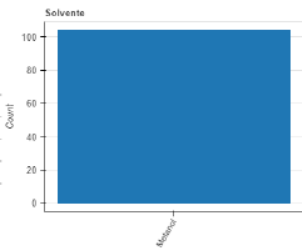
Sort by Feature order ☐ Reverse order

Solvente

categorical

Show Details

Approximate Distinct Count	1
Approximate Unique (%)	1.0%
Missing	0
Missing (%)	0.0%
Memory Size	7488

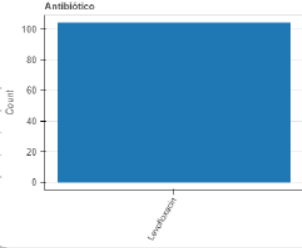


Antibiótico

categorical

Show Details

Approximate Distinct Count	1
Approximate Unique (%)	1.0%
Missing	0
Missing (%)	0.0%
Memory Size	8008

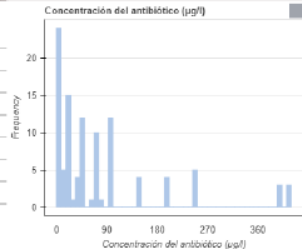


Concentración d...

numerical

Show Details

Approximate Distinct Count	19	Mean	81.2212
Approximate Unique (%)	18.3%	Minimum	0
Missing	0	Maximum	420
Missing (%)	0.0%	Zeros	17
Infinite	0	Zeros (%)	18.4%
Infinite (%)	0.0%	Negatives	0
Memory Size	1664	Negatives (%)	0.0%



Área_Patrón

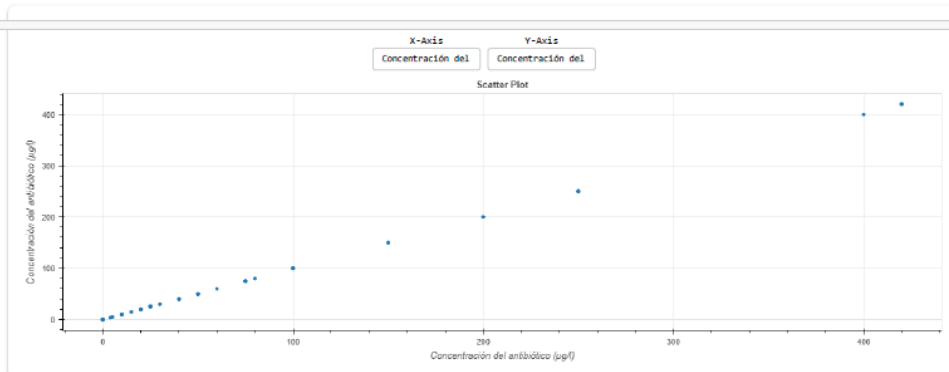
numerical

Show Details

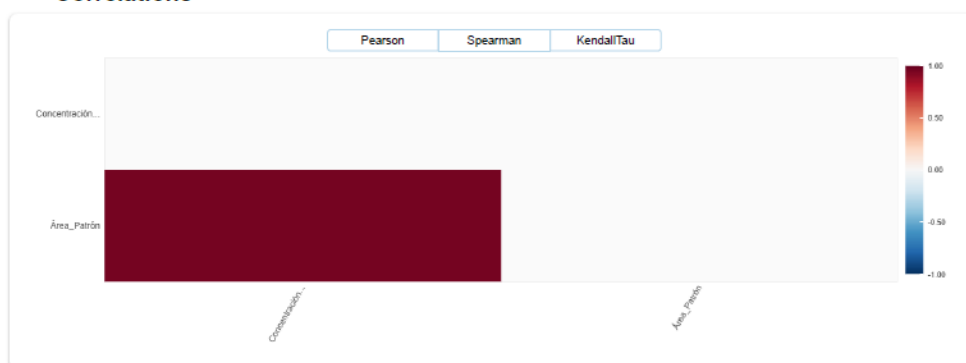
Approximate Distinct Count	104	Mean	889.4898
Approximate Unique (%)	100.0%	Minimum	3.86
Missing	0	Maximum	78978.4
Missing (%)	0.0%	Zeros	0
Infinite	0	Zeros (%)	0.0%
Infinite (%)	0.0%	Negatives	0
Memory Size	1664	Negatives (%)	0.0%



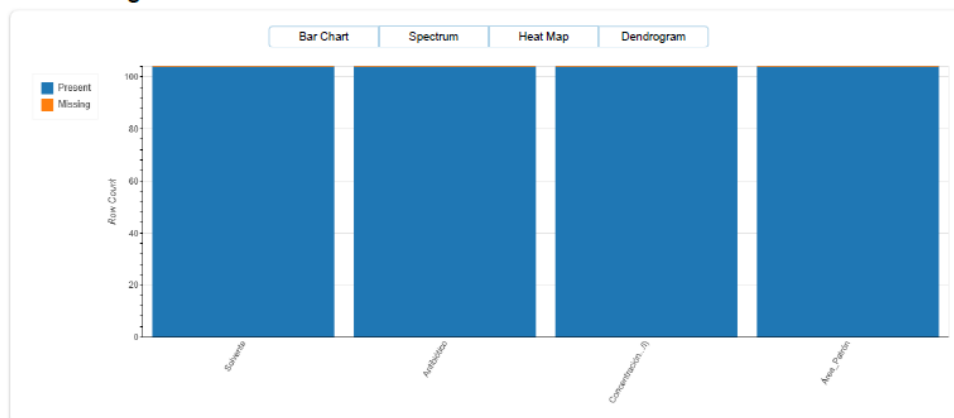
Interactions



Correlations



Missing Values



Report generated with [DataPrsg](#)

Anexo VIII. Análisis de los datos: informe norfloxacino.

En el presente anexo se muestra un informe referido a NOR generado por el algoritmo de predicción de patrones. En el mismo se examinan las estadísticas descriptivas del conjunto de datos y se evalúan las principales variables de interés. Asimismo, se analizan las posibles correlaciones existentes entre las variables, con el objeto de identificar posibles interrelaciones. Finalmente, también se estudia el tratamiento de valores ausentes para poder evaluar su impacto en la calidad de los datos del modelo predictivo.

Overview

Dataset Statistics		Dataset Insights	
Number of Variables	4	Concentración del antibiótico (μg/l) is skewed	Skewed
Number of Rows	99	Área_Patrón is skewed	Skewed
Missing Cells	0	Solvente has constant value "Metanol"	Constant
Missing Cells (%)	0.0%	Antibiótico has constant value "Norfloxacina"	Constant
Duplicate Rows	0	Solvente has constant length 7	Constant Length
Duplicate Rows (%)	0.0%	Antibiótico has constant length 11	Constant Length
Total Size in Memory	16.1 KB	Concentración del antibiótico (μg/l) has 16 (16.16%) zeros	Zeros
Average Row Size in Memory	168.0 B		
Variable Types	Categorical: 2 Numerical: 2		

Variables

Sort by

Feature order

☐ Reverse order

Solvente

categorical

Show Details

Approximate Distinct Count	1
Approximate Unique (%)	1.0%
Missing	0
Missing (%)	0.0%
Memory Size	7128

Solvente

Count

Metanol

Antibiótico

categorical

Show Details

Approximate Distinct Count	1
Approximate Unique (%)	1.0%
Missing	0
Missing (%)	0.0%
Memory Size	7624

Antibiótico

Count

Norfloxacina

Concentración d...

numerical

Show Details

Approximate Distinct Count	19	Mean	86.0707
Approximate Unique (%)	19.2%	Minimum	0
Missing	0	Maximum	420
Missing (%)	0.0%	Zeros	16
Infinite	0	Zeros (%)	16.2%
Infinite (%)	0.0%	Negatives	0
Memory Size	1684	Negatives (%)	0.0%

Concentración del antibiótico (µg/l)

Frequency

Concentración del antibiótico (µg/l)

Área_Patrón

numerical

Show Details

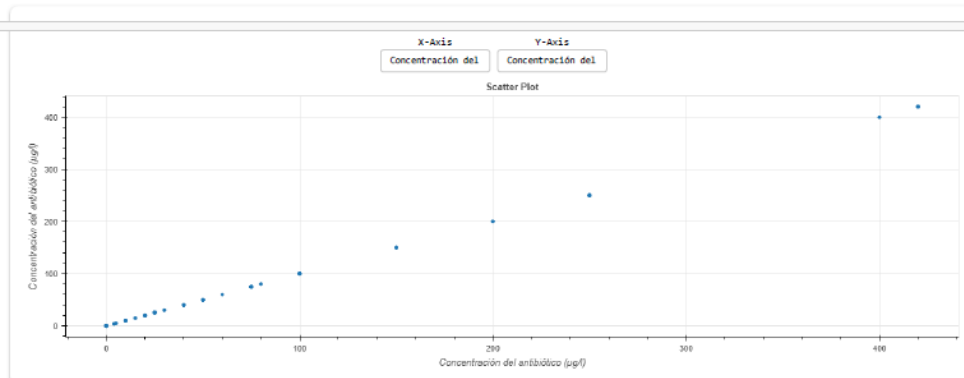
Approximate Distinct Count	99	Mean	2663.2899
Approximate Unique (%)	100.0%	Minimum	17.82
Missing	0	Maximum	18882.86
Missing (%)	0.0%	Zeros	0
Infinite	0	Zeros (%)	0.0%
Infinite (%)	0.0%	Negatives	0
Memory Size	1684	Negatives (%)	0.0%

Área_Patrón

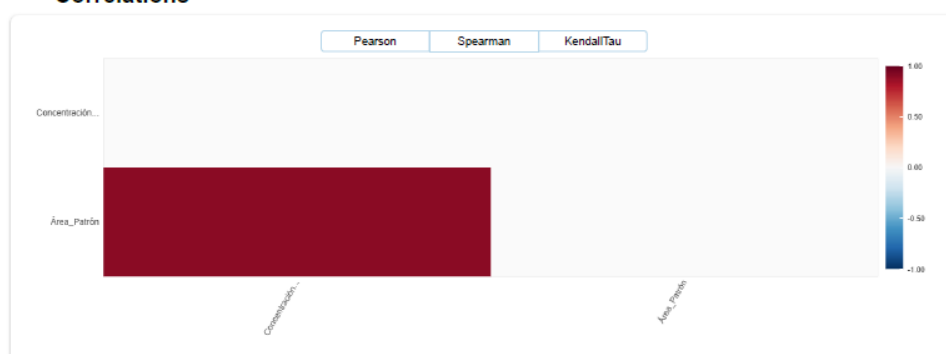
Frequency

Área_Patrón

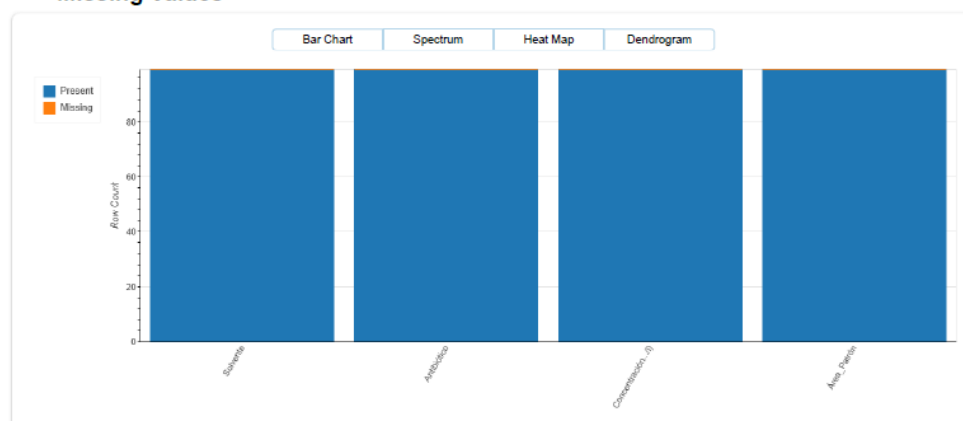
Interactions



Correlations



Missing Values



Report generated with [DataPresq](#)

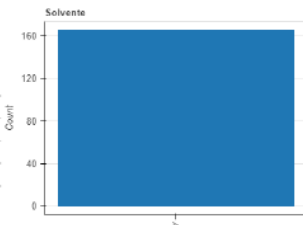
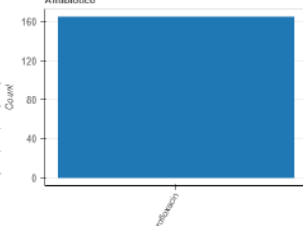
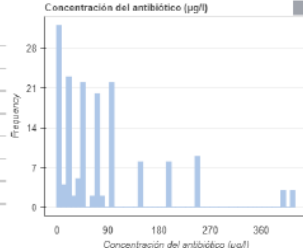
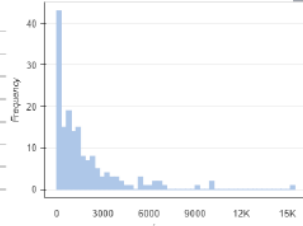
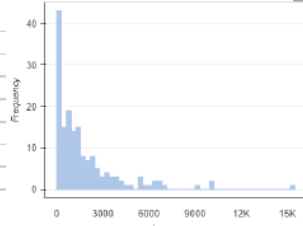
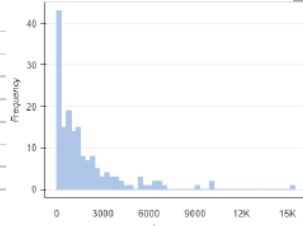
Anexo IX. Análisis de los datos: informe ciprofloxacino.

En el presente anexo se muestra un informe referido a CIP generado por el algoritmo de predicción de patrones. En el mismo se examinan las estadísticas descriptivas del conjunto de datos y se evalúan las principales variables de interés. Asimismo, se analizan las posibles correlaciones existentes entre las variables, con el objeto de identificar posibles interrelaciones. Finalmente, también se estudia el tratamiento de valores ausentes para poder evaluar su impacto en la calidad de los datos del modelo predictivo.

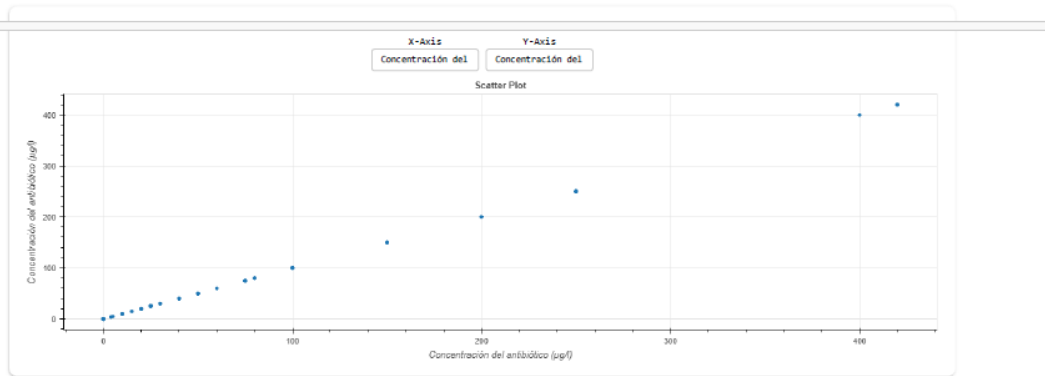
Overview

Dataset Statistics		Dataset Insights	
Number of Variables	4	<code>Concentración del antibiótico (μg/l)</code> is skewed	Skewed
Number of Rows	186	<code>Área_Patrón</code> is skewed	Skewed
Missing Cells	0	<code>Solvente</code> has constant value "Metanol"	Constant
Missing Cells (%)	0.0%	<code>Antibiótico</code> has constant value "Ciprofloxacino"	Constant
Duplicate Rows	0	<code>Solvente</code> has constant length 7	Constant Length
Duplicate Rows (%)	0.0%	<code>Antibiótico</code> has constant length 13	Constant Length
Total Size in Memory	26.6 KB	<code>Concentración del antibiótico (μg/l)</code> has 28 (18.87%) zeros	Zero
Average Row Size in Memory	168.0 B		
Variable Types	Categorical: 2 Numerical: 2		

Variables

Sort by Feature order <input type="checkbox"/> Reverse order			
Solvente categorical Show Details	Approximate Distinct Count	1	
	Approximate Unique (%)	0.8%	
	Missing	0	
	Missing (%)	0.0%	
	Memory Size	11880	
Antibiótico categorical Show Details	Approximate Distinct Count	1	
	Approximate Unique (%)	0.8%	
	Missing	0	
	Missing (%)	0.0%	
	Memory Size	12870	
Concentración d... numerical Show Details	Approximate Distinct Count	19	
	Approximate Unique (%)	11.5%	
	Missing	0	
	Missing (%)	0.0%	
	Infinite	0	
	Infinite (%)	0.0%	
	Memory Size	2640	
Área_Patrón numerical Show Details	Mean	81.6788	
	Minimum	0	
	Maximum	420	
	Zeros	28	
	Zeros (%)	17.0%	
	Negatives	0	
	Negatives (%)	0.0%	
Área_Patrón numerical Show Details	Approximate Distinct Count	186	
	Approximate Unique (%)	100.0%	
	Missing	0	
	Missing (%)	0.0%	
	Infinite	0	
	Infinite (%)	0.0%	
	Memory Size	2640	
Área_Patrón numerical Show Details	Mean	1781.3326	
	Minimum	6.22	
	Maximum	16612	
	Zeros	0	
	Zeros (%)	0.0%	
	Negatives	0	
	Negatives (%)	0.0%	

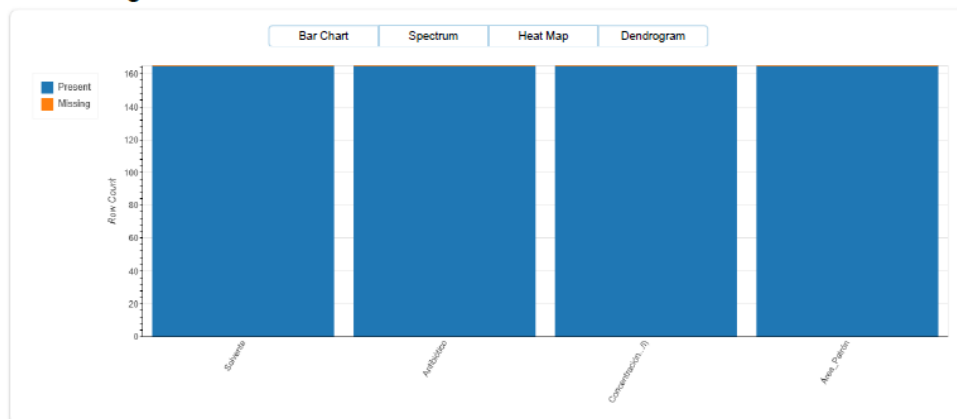
Interactions



Correlations



Missing Values



Report generated with [DataProc](#)

Anexo X. Registro histórico de resultados en el análisis de muestras y patrones mediante UHPLC-MS/MS.

En el presente anexo se detalla el registro histórico de resultados obtenidos en el análisis de muestras y patrones mediante UHPLC-MS/MS. En cada registro, se han detallado los siguientes parámetros analíticos y operacionales que permiten una caracterización completa del procedimiento experimental llevado a cabo en cada caso.

- El número de ensayo, que identifica de forma única cada experimento.
- El carácter del ensayo, que distingue entre preliminar o análisis final.
- El tipo de ensayo y la fecha de su realización, que permite contextualizar los resultados.
- El tipo y nombre de la muestra analizada, que permite diferenciar las distintas composiciones.
- El solvente utilizado en la preparación del patrón (metanol o agua).
- La concentración de NaCl, medida en g/l.
- El antibiótico analizado (CIP, NOR o LEV).
- La concentración inicial del antibiótico antes de la SPE, medida en $\mu\text{g/l}$.
- El tipo de cartucho empleado en la SPE.
- Si se realizó o no el proceso limpieza durante la SPE.
- El factor de preconcentración en la SPE.
- La concentración teórica esperada del antibiótico tras la SPE, medida en $\mu\text{g/l}$.
- El tiempo de retención, expresado en s, que señala el tiempo que ha transcurrido hasta la detección del compuesto.
- Las áreas de la muestra y de los patrones obtenidas en los equipos de UHPLC-MS/MS, expresadas en ud^2 , las cuales se utilizan para el cálculo de las recuperaciones.
- Los valores de recuperación calculados para cada patrón de referencia (Patrón 1, Patrón 2 y Patrón 3), expresados en %.
- La recuperación media obtenida a partir del promedio de las muestras y los patrones, expresados en %.

N.º	Carácter del ensayo	Ensayo	Fecha	Tipo	Nombre	Solvente	Concentración de NaCl (g/l)	Antibiótico	Concentración del antibiótico antes del SPE (µg/l)	Cartucho utilizado en SPE	Limpieza en cartucho de SPE	Factor de pre-concentración en SPE	Concentración teórica del antibiótico tras SPE (µg/l)	Tiempo de retención (s)	Área de muestra en UHPLC-MS/MS (ud²)	Área de Patrón 1 en UHPLC-MS/MS (ud2)	Recup. Patrón 1 (%)	Área de Patrón 2 en UHPLC-MS/MS (ud2)	Recup. Patrón 2 (%)	Área de Patrón 3 en UHPLC-MS/MS (ud2)	Recup. Patrón 3 (%)	Recuperación media utilizando promedios de muestra y patrones (%)
1	Preliminar	Patrones y muestras de agua	05/02/2020	Muestra de agua	2020_02_05_M1A	Agua destilada	0,0	LEV	0,20	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	40	0,66	485,20	1.889,59	25,7	2.151,65	22,6	2.087,36	23,2	22,1
1	Preliminar	Patrones y muestras de agua	05/02/2020	Muestra de agua	2020_02_05_M1B	Agua destilada	0,0	LEV	0,20	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	40	0,67	470,62	1.889,59	24,9	2.151,65	21,9	2.087,36	22,5	
1	Preliminar	Patrones y muestras de agua	05/02/2020	Muestra de agua	2020_02_05_M1C	Agua destilada	0,0	LEV	0,20	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	40	0,66	398,07	1.889,59	21,1	2.151,65	18,5	2.087,36	19,1	
1	Preliminar	Patrones y muestras de agua	05/02/2020	Muestra de agua	2020_02_05_M2A	Agua destilada	0,0	LEV	0,20	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	40	0,65	558,18	1.889,59	29,5	2.151,65	25,9	2.087,36	26,7	
1	Preliminar	Patrones y muestras de agua	05/02/2020	Muestra de agua	2020_02_05_M2B	Agua destilada	0,0	LEV	0,20	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	40	0,65	377,61	1.889,59	20,0	2.151,65	17,5	2.087,36	18,1	
1	Preliminar	Patrones y muestras de agua	05/02/2020	Muestra de agua	2020_02_05_M2C	Agua destilada	0,0	LEV	0,20	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	40	0,65	413,42	1.889,59	21,9	2.151,65	19,2	2.087,36	19,8	
1	Preliminar	Patrones y muestras de agua	05/02/2020	Muestra de agua	2020_02_05_M1A	Agua destilada	0,0	NOR	0,20	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	40	0,68	420,00	688,81	61,0	792,75	53,0	789,24	53,2	43,8
1	Preliminar	Patrones y muestras de agua	05/02/2020	Muestra de agua	2020_02_05_M1B	Agua destilada	0,0	NOR	0,20	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	40	0,68	253,73	688,81	36,8	792,75	32,0	789,24	32,1	
1	Preliminar	Patrones y muestras de agua	05/02/2020	Muestra de agua	2020_02_05_M1C	Agua destilada	0,0	NOR	0,20	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	40	0,68	299,93	688,81	43,5	792,75	37,8	789,24	38,0	
1	Preliminar	Patrones y muestras de agua	05/02/2020	Muestra de agua	2020_02_05_M2A	Agua destilada	0,0	NOR	0,20	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	40	0,68	421,40	688,81	61,2	792,75	53,2	789,24	53,4	
1	Preliminar	Patrones y muestras de agua	05/02/2020	Muestra de agua	2020_02_05_M2B	Agua destilada	0,0	NOR	0,20	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	40	0,65	297,03	688,81	43,1	792,75	37,5	789,24	37,6	
1	Preliminar	Patrones y muestras de agua	05/02/2020	Muestra de agua	2020_02_05_M2C	Agua destilada	0,0	NOR	0,20	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	40	0,66	297,63	688,81	43,2	792,75	37,5	789,24	37,7	
1	Preliminar	Patrones y muestras de agua	05/02/2020	Muestra de agua	2020_02_05_M1A	Agua destilada	0,0	CIP	0,20	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	40	0,67	332,91	776,95	42,8	900,06	37,0	848,41	39,2	48,4
1	Preliminar	Patrones y muestras de agua	05/02/2020	Muestra de agua	2020_02_05_M1B	Agua destilada	0,0	CIP	0,20	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	40	0,67	547,60	776,95	70,5	900,06	60,8	848,41	64,5	
1	Preliminar	Patrones y muestras de agua	05/02/2020	Muestra de agua	2020_02_05_M1C	Agua destilada	0,0	CIP	0,20	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	40	0,68	449,91	776,95	57,9	900,06	50,0	848,41	53,0	
1	Preliminar	Patrones y muestras de agua	05/02/2020	Muestra de agua	2020_02_05_M2A	Agua destilada	0,0	CIP	0,20	HLB Oasis (6	No	200	40	0,67	457,56	776,95	58,9	900,06	50,8	848,41	53,9	

										ml, 500 mg)											
1	Preliminar	Patrones y muestras de agua	05/02/2020	Muestra de agua	2020_02_05_M2B	Agua destilada	0,0	CIP	0,20	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	40	0,65	326,92	776,95	42,1	900,06	36,3	848,41	38,5
1	Preliminar	Patrones y muestras de agua	05/02/2020	Muestra de agua	2020_02_05_M2C	Agua destilada	0,0	CIP	0,20	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	40	0,67	331,08	776,95	42,6	900,06	36,8	848,41	39,0
4	Preliminar	Patrones y muestras de agua	22/12/2020	Muestra de agua	2020_12_21_permeado_100ppt-1	Agua destilada	0,2	LEV	0,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	20	0,47	410,45	274,94	149,3	538,68	76,2	554,24	74,1
4	Preliminar	Patrones y muestras de agua	22/12/2020	Muestra de agua	2020_12_21_permeado_100ppt-2	Agua destilada	0,2	LEV	0,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	20	0,47	465,08	274,94	169,2	538,68	86,3	554,24	83,9
4	Preliminar	Patrones y muestras de agua	22/12/2020	Muestra de agua	2020_12_21_permeado_100ppt-3	Agua destilada	0,2	LEV	0,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	20	0,47	361,40	274,94	131,4	538,68	67,1	554,24	65,2
4	Preliminar	Patrones y muestras de agua	22/12/2020	Muestra de agua	2020_12_21_permeado_100ppt-1	Agua destilada	0,2	NOR	0,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	20	0,46	166,91	72,26	231,0	131,86	126,6	100,47	166,1
4	Preliminar	Patrones y muestras de agua	22/12/2020	Muestra de agua	2020_12_21_permeado_100ppt-2	Agua destilada	0,2	NOR	0,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	20	0,47	216,20	72,26	299,2	131,86	164,0	100,47	215,2
4	Preliminar	Patrones y muestras de agua	22/12/2020	Muestra de agua	2020_12_21_permeado_100ppt-3	Agua destilada	0,2	NOR	0,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	20	0,47	152,94	72,26	211,7	131,86	116,0	100,47	152,2
4	Preliminar	Patrones y muestras de agua	22/12/2020	Muestra de agua	2020_12_21_permeado_100ppt-1	Agua destilada	0,2	CIP	0,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	20	0,48	78,67	78,00	100,9	91,01	86,4	97,26	80,9
4	Preliminar	Patrones y muestras de agua	22/12/2020	Muestra de agua	2020_12_21_permeado_100ppt-2	Agua destilada	0,2	CIP	0,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	20	0,49	39,91	78,00	51,2	91,01	43,9	97,26	41,0
4	Preliminar	Patrones y muestras de agua	22/12/2020	Muestra de agua	2020_12_21_permeado_100ppt-3	Agua destilada	0,2	CIP	0,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	20	0,47	39,81	78,00	51,0	91,01	43,7	97,26	40,9
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_25_Permeardo_SL-1	Agua destilada	0,2	LEV	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	4	0,46	1.231,93	478,03	257,7	496,22	248,3	469,04	262,6
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_25_Permeardo_SL-2	Agua destilada	0,2	LEV	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	4	0,45	764,23	478,03	159,9	496,22	154,0	469,04	162,9
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_25_Permeardo_SL-3	Agua destilada	0,2	LEV	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	4	0,44	576,20	478,03	120,5	496,22	116,1	469,04	122,8
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_25_Permeardo_SL-4	Agua destilada	0,2	LEV	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	4	0,45	749,09	478,03	156,7	496,22	151,0	469,04	159,7
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_26_Permeardo_CL-1	Agua destilada	0,2	LEV	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	4	0,44	568,13	478,03	118,8	496,22	114,5	469,04	121,1
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_26_Permeardo_CL-2	Agua destilada	0,2	LEV	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml -	200	4	0,45	721,08	478,03	150,8	496,22	145,3	469,04	153,7

											agua Milli-Q)											
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_26_Permeador_CL-3	Agua destilada	0,2	LEV	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	4	0,44	615,11	478,03	128,7	496,22	124,0	469,04	131,1	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_26_Permeador_CL-4	Agua destilada	0,2	LEV	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	4	0,45	636,54	478,03	133,2	496,22	128,3	469,04	135,7	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_Ali mentacion_S L-1	Agua destilada	32,0	LEV	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	400	0,54	1.880,09	74.526,46	2,5	68.756,21	2,7	76.976,40	2,4	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_Ali mentacion_S L-2	Agua destilada	32,0	LEV	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	400	0,54	3.672,38	74.526,46	4,9	68.756,21	5,3	76.976,40	4,8	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_Ali mentacion_S L-3	Agua destilada	32,0	LEV	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	400	0,54	4.944,60	74.526,46	6,6	68.756,21	7,2	76.976,40	6,4	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_Ali mentacion_S L-4	Agua destilada	32,0	LEV	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	400	0,53	3.673,42	74.526,46	4,9	68.756,21	5,3	76.976,40	4,8	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_Ali mentacion_CL-1	Agua destilada	32,0	LEV	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	400	0,45	5.847,44	74.526,46	7,8	68.756,21	8,5	76.976,40	7,6	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_Ali mentacion_CL-2	Agua destilada	32,0	LEV	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	400	0,45	15.552,30	74.526,46	20,9	68.756,21	22,6	76.976,40	20,2	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_Ali mentacion_CL-3	Agua destilada	32,0	LEV	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	400	0,45	14.767,09	74.526,46	19,8	68.756,21	21,5	76.976,40	19,2	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_Ali mentacion_CL-4	Agua destilada	32,0	LEV	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	400	0,46	5.624,03	74.526,46	7,5	68.756,21	8,2	76.976,40	7,3	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_25_Rechazo_S L-1	Agua destilada	36,0	LEV	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	420	0,53	3.620,90	53.782,09	6,7	48.162,12	7,5	53.431,41	6,8	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_25_Rechazo_S L-2	Agua destilada	36,0	LEV	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	420	0,52	3.781,92	53.782,09	7,0	48.162,12	7,9	53.431,41	7,1	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_25_Rechazo_S L-3	Agua destilada	36,0	LEV	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	420	0,54	3.788,70	53.782,09	7,0	48.162,12	7,9	53.431,41	7,1	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_25_Rechazo_S L-4	Agua destilada	36,0	LEV	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	420	0,54	2.766,20	53.782,09	5,1	48.162,12	5,7	53.431,41	5,2	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_26_Rechazo_C L-1	Agua destilada	36,0	LEV	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	420	0,46	1.456,49	53.782,09	2,7	48.162,12	3,0	53.431,41	2,7	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_26_Rechazo_C L-2	Agua destilada	36,0	LEV	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	420	0,46	4.615,98	53.782,09	8,6	48.162,12	9,6	53.431,41	8,6	

										ml, 500 mg)	agua Milli-Q)											
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_26_Rechazo_C L-3	Agua destilada	36,0	LEV	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	420	0,44	1.800,73	53.782,09	3,3	48.162,12	3,7	53.431,41	3,4	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_26_Rechazo_C L-4	Agua destilada	36,0	LEV	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	420	0,46	572,74	53.782,09	1,1	48.162,12	1,2	53.431,41	1,1	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_02_05_Permeador_CL_Piloto-1	Agua destilada	nd	LEV	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	4	0,47	3.547,56	478,03	742,1	496,22	714,9	469,04	756,3	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_02_05_Permeador_CL_Piloto-2	Agua destilada	nd	LEV	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	4	0,44	3.728,79	478,03	780,0	496,22	751,4	469,04	795,0	744,3
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_02_05_Permeador_CL_Piloto-3	Agua destilada	nd	LEV	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	4	0,45	3.465,89	478,03	725,0	496,22	698,5	469,04	738,9	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_02_05_Alimentación_CL_Piloto-1	Agua destilada	32,0	LEV	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	400	0,46	16.744,11	74.526,46	22,5	68.756,21	24,4	76.976,40	21,8	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_02_05_Alimentación_CL_Piloto-2	Agua destilada	32,0	LEV	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	400	0,47	12.440,53	74.526,46	16,7	68.756,21	18,1	76.976,40	16,2	21,0
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_02_05_Alimentación_CL_Piloto-3	Agua destilada	32,0	LEV	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	400	0,46	17.145,65	74.526,46	23,0	68.756,21	24,9	76.976,40	22,3	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_02_05_Rechazo_C L_Piloto-1	Agua destilada	nd	LEV	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	420	0,45	14.407,42	53.782,09	26,8	48.162,12	29,9	53.431,41	27,0	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_02_05_Rechazo_C L_Piloto-2	Agua destilada	nd	LEV	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	420	0,45	13.214,05	53.782,09	24,6	48.162,12	27,4	53.431,41	24,7	27,3
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_02_05_Rechazo_C L_Piloto-3	Agua destilada	nd	LEV	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	420	0,45	14.736,17	53.782,09	27,4	48.162,12	30,6	53.431,41	27,6	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_25_Permeador_SL-1	Agua destilada	0,2	NOR	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	4	0,46	431,97	143,66	300,7	128,07	337,3	126,62	341,2	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_25_Permeador_SL-2	Agua destilada	0,2	NOR	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	4	0,46	223,07	143,66	155,3	128,07	174,2	126,62	176,2	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_25_Permeador_SL-3	Agua destilada	0,2	NOR	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	4	0,45	203,06	143,66	141,3	128,07	158,6	126,62	160,4	235,1
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_25_Permeador_SL-4	Agua destilada	0,2	NOR	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	4	0,46	390,78	143,66	272,0	128,07	305,1	126,62	308,6	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_26_Permeador_CL-1	Agua destilada	0,2	NOR	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	4	0,46	188,15	143,66	131,0	128,07	146,9	126,62	148,6	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_26_Permeador_CL-2	Agua destilada	0,2	NOR	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	4	0,44	173,26	143,66	120,6	128,07	135,3	126,62	136,8	132,6

										ml, 500 mg)	agua Milli-Q)										
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_26 _Permeado_ CL-3	Agua destilada	0,2	NOR	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	4	0,45	148,57	143,66	103,4	128,07	116,0	126,62	117,3
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_26 _Permeado_ CL-4	Agua destilada	0,2	NOR	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	4	0,53	194,23	143,66	135,2	128,07	151,7	126,62	153,4
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_Ali mentacion_ S L-1	Agua destilada	32,0	NOR	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	400	0,52	352,61	18.862,65	1,9	17.334,61	2,0	18.174,36	1,9
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_Ali mentacion_ S L-2	Agua destilada	32,0	NOR	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	400	0,53	1.043,30	18.862,65	5,5	17.334,61	6,0	18.174,36	5,7
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_Ali mentacion_ S L-3	Agua destilada	32,0	NOR	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	400	0,53	1.532,34	18.862,65	8,1	17.334,61	8,8	18.174,36	8,4
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_Ali mentacion_ S L-4	Agua destilada	32,0	NOR	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	400	0,54	1.241,30	18.862,65	6,6	17.334,61	7,2	18.174,36	6,8
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_Ali mentacion_ CL-1	Agua destilada	32,0	NOR	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	400	0,46	810,46	18.862,65	4,3	17.334,61	4,7	18.174,36	4,5
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_Ali mentacion_ CL-2	Agua destilada	32,0	NOR	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	400	0,46	1.598,68	18.862,65	8,5	17.334,61	9,2	18.174,36	8,8
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_Ali mentacion_ CL-3	Agua destilada	32,0	NOR	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	400	0,46	1.548,30	18.862,65	8,2	17.334,61	8,9	18.174,36	8,5
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_Ali mentacion_ CL-4	Agua destilada	32,0	NOR	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	400	0,46	517,63	18.862,65	2,7	17.334,61	3,0	18.174,36	2,8
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_25 _Rechazo_ S L-1	Agua destilada	36,0	NOR	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	420	0,53	1.651,96	8.401,18	19,7	7.818,52	21,1	8.873,75	18,6
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_25 _Rechazo_ S L-2	Agua destilada	36,0	NOR	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	420	0,52	1.258,29	8.401,18	15,0	7.818,52	16,1	8.873,75	14,2
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_25 _Rechazo_ S L-3	Agua destilada	36,0	NOR	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	420	0,53	1.293,08	8.401,18	15,4	7.818,52	16,5	8.873,75	14,6
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_25 _Rechazo_ S L-4	Agua destilada	36,0	NOR	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	420	0,53	906,29	8.401,18	10,8	7.818,52	11,6	8.873,75	10,2
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_26 _Rechazo_ C L-1	Agua destilada	36,0	NOR	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	420	0,46	205,22	8.401,18	2,4	7.818,52	2,6	8.873,75	2,3
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_26 _Rechazo_ C L-2	Agua destilada	36,0	NOR	2,10	HLB Oasis (6	Sí (enjuague con 5ml -	200	420	0,46	383,22	8.401,18	4,6	7.818,52	4,9	8.873,75	4,3

										ml, 500 mg)	agua Milli-Q)										
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_26_Rechazo_C L-3	Agua destilada	36,0	NOR	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	420	0,46	202,93	8.401,18	2,4	7.818,52	2,6	8.873,75	2,3
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_26_Rechazo_C L-4	Agua destilada	36,0	NOR	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	420	0,47	104,06	8.401,18	1,2	7.818,52	1,3	8.873,75	1,2
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_02_05_Permeador_CL_Piloto-1	Agua destilada	nd	NOR	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	4	0,47	1.405,79	143,66	978,6	128,07	1097,7	126,62	1110,2
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_02_05_Permeador_CL_Piloto-2	Agua destilada	nd	NOR	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	4	0,44	1.660,55	143,66	1155,9	128,07	1296,6	126,62	1311,4
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_02_05_Permeador_CL_Piloto-3	Agua destilada	nd	NOR	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	4	0,46	1.117,33	143,66	777,8	128,07	872,4	126,62	882,4
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_02_05_Alimentación_CL_Piloto-1	Agua destilada	32,0	NOR	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	400	0,46	5.131,88	18.862,65	27,2	17.334,61	29,6	18.174,36	28,2
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_02_05_Alimentación_CL_Piloto-2	Agua destilada	32,0	NOR	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	400	0,47	3.175,65	18.862,65	16,8	17.334,61	18,3	18.174,36	17,5
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_02_05_Alimentación_CL_Piloto-3	Agua destilada	32,0	NOR	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	400	0,46	4.665,65	18.862,65	24,7	17.334,61	26,9	18.174,36	25,7
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_02_05_Rechazo_C L_Piloto-1	Agua destilada	nd	NOR	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	420	0,46	2.280,20	8.401,18	27,1	7.818,52	29,2	8.873,75	25,7
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_02_05_Rechazo_C L_Piloto-2	Agua destilada	nd	NOR	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	420	0,46	2.355,67	8.401,18	28,0	7.818,52	30,1	8.873,75	26,5
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_02_05_Rechazo_C L_Piloto-3	Agua destilada	nd	NOR	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	420	0,46	2.919,53	8.401,18	34,8	7.818,52	37,3	8.873,75	32,9
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_25_Permeador_SL-1	Agua destilada	0,2	CIP	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	4	0,46	5.914,03	142,88	4139,2	174,42	3390,7	165,69	3569,3
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_25_Permeador_SL-2	Agua destilada	0,2	CIP	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	4	0,46	3.528,13	142,88	2469,3	174,42	2022,8	165,69	2129,4
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_25_Permeador_SL-3	Agua destilada	0,2	CIP	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	4	0,45	4.105,88	142,88	2873,7	174,42	2354,0	165,69	2478,0
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_25_Permeador_SL-4	Agua destilada	0,2	CIP	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	4	0,45	5.551,44	142,88	3885,4	174,42	3182,8	165,69	3350,5
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_26_Permeador_CL-1	Agua destilada	0,2	CIP	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	4	0,46	493,13	142,88	345,1	174,42	282,7	165,69	297,6
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_26_Permeador_CL-2	Agua destilada	0,2	CIP	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml -	200	4	0,46	402,63	142,88	281,8	174,42	230,8	165,69	243,0

										ml, 500 mg)	agua Milli-Q)											
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_26_Permeador_CL-3	Agua destilada	0,2	CIP	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	4	0,45	324,72	142,88	227,3	174,42	186,2	165,69	196,0	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_26_Permeador_CL-4	Agua destilada	0,2	CIP	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	4	0,47	381,61	142,88	267,1	174,42	218,8	165,69	230,3	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_Ali mentacion_S L-1	Agua destilada	32,0	CIP	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	400	0,54	63,27	4.163,94	1,5	3.482,53	1,8	3.931,47	1,6	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_Ali mentacion_S L-2	Agua destilada	32,0	CIP	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	400	0,53	191,19	4.163,94	4,6	3.482,53	5,5	3.931,47	4,9	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_Ali mentacion_S L-3	Agua destilada	32,0	CIP	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	400	0,53	420,82	4.163,94	10,1	3.482,53	12,1	3.931,47	10,7	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_Ali mentacion_S L-4	Agua destilada	32,0	CIP	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	400	0,53	266,19	4.163,94	6,4	3.482,53	7,6	3.931,47	6,8	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_Ali mentacion_CL-1	Agua destilada	32,0	CIP	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	400	0,47	175,38	4.163,94	4,2	3.482,53	5,0	3.931,47	4,5	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_Ali mentacion_CL-2	Agua destilada	32,0	CIP	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	400	0,46	367,85	4.163,94	8,8	3.482,53	10,6	3.931,47	9,4	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_Ali mentacion_CL-3	Agua destilada	32,0	CIP	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	400	0,46	330,08	4.163,94	7,9	3.482,53	9,5	3.931,47	8,4	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_Ali mentacion_CL-4	Agua destilada	32,0	CIP	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	400	nd	nd	4.163,94	nd	3.482,53	nd	3.931,47	nd	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_25_Rechazo_S L-1	Agua destilada	36,0	CIP	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	420	0,53	1.025,12	9.939,59	10,3	9.146,24	11,2	10.206,82	10,0	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_25_Rechazo_S L-2	Agua destilada	36,0	CIP	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	420	0,52	1.216,97	9.939,59	12,2	9.146,24	13,3	10.206,82	11,9	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_25_Rechazo_S L-3	Agua destilada	36,0	CIP	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	420	0,53	1.002,71	9.939,59	10,1	9.146,24	11,0	10.206,82	9,8	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_25_Rechazo_S L-4	Agua destilada	36,0	CIP	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	420	0,52	753,76	9.939,59	7,6	9.146,24	8,2	10.206,82	7,4	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_26_Rechazo_C L-1	Agua destilada	36,0	CIP	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	420	0,45	124,15	9.939,59	1,2	9.146,24	1,4	10.206,82	1,2	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_26_Rechazo_C L-2	Agua destilada	36,0	CIP	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	420	0,46	159,38	9.939,59	1,6	9.146,24	1,7	10.206,82	1,6	

										ml, 500 mg)	agua Milli-Q)											
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_26_Rechazo_C L-3	Agua destilada	36,0	CIP	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	420	0,46	119,01	9.939,59	1,2	9.146,24	1,3	10.206,82	1,2	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_01_26_Rechazo_C L-4	Agua destilada	36,0	CIP	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	200	420	0,49	70,53	9.939,59	0,7	9.146,24	0,8	10.206,82	0,7	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_02_05_Permeador_CL_Piloto-1	Agua destilada	nd	CIP	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	4	0,47	1.765,93	142,88	1236,0	174,42	1012,5	165,69	1065,8	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_02_05_Permeador_CL_Piloto-2	Agua destilada	nd	CIP	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	4	0,45	1.866,55	142,88	1306,4	174,42	1070,1	165,69	1126,5	1069,8
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_02_05_Permeador_CL_Piloto-3	Agua destilada	nd	CIP	0,02	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	4	0,46	1.534,42	142,88	1073,9	174,42	879,7	165,69	926,1	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_02_05_Alimentación_CL_Piloto-1	Agua destilada	32,0	CIP	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	400	0,46	3.272,03	4.163,94	78,6	3.482,53	94,0	3.931,47	83,2	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_02_05_Alimentación_CL_Piloto-2	Agua destilada	32,0	CIP	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	400	0,47	2.686,41	4.163,94	64,5	3.482,53	77,1	3.931,47	68,3	83,0
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_02_05_Alimentación_CL_Piloto-3	Agua destilada	32,0	CIP	2,00	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	400	0,46	3.653,10	4.163,94	87,7	3.482,53	104,9	3.931,47	92,9	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_02_05_Rechazo_C L_Piloto-1	Agua destilada	nd	CIP	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	420	0,45	3.110,74	9.939,59	31,3	9.146,24	34,0	10.206,82	30,5	
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_02_05_Rechazo_C L_Piloto-2	Agua destilada	nd	CIP	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	420	0,46	2.787,58	9.939,59	28,0	9.146,24	30,5	10.206,82	27,3	33,7
5	Preliminar	Patrones y muestras de agua	12/02/2021	Muestra de agua	2021_02_05_Rechazo_C L_Piloto-3	Agua destilada	nd	CIP	2,10	HLB Oasis (6 ml, 500 mg)	No	200	420	0,46	3.974,63	9.939,59	40,0	9.146,24	43,5	10.206,82	38,9	
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D1	Agua destilada	0,0	LEV	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	0,59	12,89	109,96	11,7	nd	nd	nd	nd	
12	Final	Patrones y muestras de agua	19/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D2	Agua destilada	0,0	LEV	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	0,59	21,50	109,96	19,6	nd	nd	nd	nd	
12	Final	Patrones y muestras de agua	20/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D3	Agua destilada	0,0	LEV	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	0,55	11,93	109,96	10,8	nd	nd	nd	nd	
12	Final	Patrones y muestras de agua	21/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D4	Agua destilada	0,0	LEV	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	0,55	12,49	109,96	11,4	nd	nd	nd	nd	
12	Final	Patrones y muestras de agua	22/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D5	Agua destilada	0,0	LEV	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	0,63	19,70	109,96	17,9	nd	nd	nd	nd	
12	Final	Patrones y muestras de agua	23/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D6	Agua destilada	0,0	LEV	0,00	HLB Oasis (6	No	500	0	0,55	15,94	109,96	14,5	nd	nd	nd	nd	

										ml, 200 mg)											
12	Final	Patrones y muestras de agua	24/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D7	Agua destilada	0,0	LEV	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	0,53	13,80	109,96	12,6	nd	nd	nd	nd
12	Final	Patrones y muestras de agua	25/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D8	Agua destilada	0,0	LEV	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	0,56	26,18	109,96	23,8	nd	nd	nd	nd
12	Final	Patrones y muestras de agua	26/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe1	Agua destilada	0,2	LEV	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,55	215,43	4.082,86	5,3	1.935,47	11,1	1.302,74	16,5
12	Final	Patrones y muestras de agua	27/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe2	Agua destilada	0,2	LEV	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,55	175,97	4.082,86	4,3	1.935,47	9,1	1.302,74	13,5
12	Final	Patrones y muestras de agua	28/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe3	Agua destilada	0,2	LEV	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,55	119,22	4.082,86	2,9	1.935,47	6,2	1.302,74	9,2
12	Final	Patrones y muestras de agua	29/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe4	Agua destilada	0,2	LEV	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,56	132,55	4.082,86	3,2	1.935,47	6,8	1.302,74	10,2
12	Final	Patrones y muestras de agua	30/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe5	Agua destilada	0,2	LEV	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,52	47,01	4.082,86	1,2	1.935,47	2,4	1.302,74	3,6
12	Final	Patrones y muestras de agua	01/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe6	Agua destilada	0,2	LEV	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,54	119,27	4.082,86	2,9	1.935,47	6,2	1.302,74	9,2
12	Final	Patrones y muestras de agua	02/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe7	Agua destilada	0,2	LEV	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,55	114,18	4.082,86	2,8	1.935,47	5,9	1.302,74	8,8
12	Final	Patrones y muestras de agua	03/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe8	Agua destilada	0,2	LEV	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,61	70,81	4.082,86	1,7	1.935,47	3,7	1.302,74	5,4
12	Final	Patrones y muestras de agua	04/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A1	Agua destilada	32,0	LEV	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,58	299,24	4.082,86	7,3	1.935,47	15,5	1.302,74	23,0
12	Final	Patrones y muestras de agua	05/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A2	Agua destilada	32,0	LEV	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,59	216,13	4.082,86	5,3	1.935,47	11,2	1.302,74	16,6
12	Final	Patrones y muestras de agua	06/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A3	Agua destilada	32,0	LEV	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,61	90,77	4.082,86	2,2	1.935,47	4,7	1.302,74	7,0
12	Final	Patrones y muestras de agua	07/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A4	Agua destilada	32,0	LEV	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,62	63,33	4.082,86	1,6	1.935,47	3,3	1.302,74	4,9

12	Final	Patrones y muestras de agua	08/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A5	Agua destilada	32,0	LEV	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,58	213,16	4.082,86	5,2	1.935,47	11,0	1.302,74	16,4	
12	Final	Patrones y muestras de agua	09/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A6	Agua destilada	32,0	LEV	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,62	181,29	4.082,86	4,4	1.935,47	9,4	1.302,74	13,9	
12	Final	Patrones y muestras de agua	10/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A7	Agua destilada	32,0	LEV	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,61	87,43	4.082,86	2,1	1.935,47	4,5	1.302,74	6,7	
12	Final	Patrones y muestras de agua	11/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A8	Agua destilada	32,0	LEV	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,57	61,42	4.082,86	1,5	1.935,47	3,2	1.302,74	4,7	
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D1	Agua destilada	0,0	NOR	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	nd	nd	43,91	nd	nd	nd	nd	nd	nd
12	Final	Patrones y muestras de agua	19/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D2	Agua destilada	0,0	NOR	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	0,57	21,56	43,91	49,1	nd	nd	nd	nd	
12	Final	Patrones y muestras de agua	20/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D3	Agua destilada	0,0	NOR	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	0,57	45,42	43,91	103,4	nd	nd	nd	nd	
12	Final	Patrones y muestras de agua	21/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D4	Agua destilada	0,0	NOR	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	0,56	93,53	43,91	213,0	nd	nd	nd	nd	
12	Final	Patrones y muestras de agua	22/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D5	Agua destilada	0,0	NOR	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	0,52	20,45	43,91	46,6	nd	nd	nd	nd	
12	Final	Patrones y muestras de agua	23/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D6	Agua destilada	0,0	NOR	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	0,62	22,96	43,91	52,3	nd	nd	nd	nd	
12	Final	Patrones y muestras de agua	24/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D7	Agua destilada	0,0	NOR	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	0,64	10,63	43,91	24,2	nd	nd	nd	nd	
12	Final	Patrones y muestras de agua	25/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D8	Agua destilada	0,0	NOR	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	nd	nd	43,91	nd	nd	nd	nd	nd	
12	Final	Patrones y muestras de agua	26/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe1	Agua destilada	0,2	NOR	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,59	201,18	2.248,23	8,9	1.861,28	10,8	1.138,01	17,7	3,6
12	Final	Patrones y muestras de agua	27/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe2	Agua destilada	0,2	NOR	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,54	74,25	2.248,23	3,3	1.861,28	4,0	1.138,01	6,5	
12	Final	Patrones y muestras de agua	28/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe3	Agua destilada	0,2	NOR	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,53	31,18	2.248,23	1,4	1.861,28	1,7	1.138,01	2,7	
12	Final	Patrones y muestras de agua	29/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe4	Agua destilada	0,2	NOR	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,54	48,80	2.248,23	2,2	1.861,28	2,6	1.138,01	4,3	

12	Final	Patrones y muestras de agua	30/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe5	Agua destilada	0,2	NOR	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,57	22,05	2.248,23	1,0	1.861,28	1,2	1.138,01	1,9	
12	Final	Patrones y muestras de agua	01/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe6	Agua destilada	0,2	NOR	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
12	Final	Patrones y muestras de agua	02/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe7	Agua destilada	0,2	NOR	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,55	35,93	2.248,23	1,6	1.861,28	1,9	1.138,01	3,2	
12	Final	Patrones y muestras de agua	03/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe8	Agua destilada	0,2	NOR	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,55	28,73	2.248,23	1,3	1.861,28	1,5	1.138,01	2,5	
12	Final	Patrones y muestras de agua	04/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A1	Agua destilada	32,0	NOR	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,60	172,72	2.248,23	7,7	1.861,28	9,3	1.138,01	15,2	5,4
12	Final	Patrones y muestras de agua	05/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A2	Agua destilada	32,0	NOR	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,61	103,41	2.248,23	4,6	1.861,28	5,6	1.138,01	9,1	
12	Final	Patrones y muestras de agua	06/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A3	Agua destilada	32,0	NOR	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,58	19,47	2.248,23	0,9	1.861,28	1,0	1.138,01	1,7	
12	Final	Patrones y muestras de agua	07/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A4	Agua destilada	32,0	NOR	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
12	Final	Patrones y muestras de agua	08/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A5	Agua destilada	32,0	NOR	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,61	128,58	2.248,23	5,7	1.861,28	6,9	1.138,01	11,3	
12	Final	Patrones y muestras de agua	09/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A6	Agua destilada	32,0	NOR	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
12	Final	Patrones y muestras de agua	10/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A7	Agua destilada	32,0	NOR	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,60	48,58	2.248,23	2,2	1.861,28	2,6	1.138,01	4,3	
12	Final	Patrones y muestras de agua	11/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A8	Agua destilada	32,0	NOR	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D1	Agua destilada	0,0	CIP	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	0,60	20,34	49,85	40,8	nd	nd	nd	nd	nd
12	Final	Patrones y muestras de agua	19/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D2	Agua destilada	0,0	CIP	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	0,58	23,02	49,85	46,2	nd	nd	nd	nd	
12	Final	Patrones y muestras de agua	20/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D3	Agua destilada	0,0	CIP	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	0,55	25,19	49,85	50,5	nd	nd	nd	nd	

12	Final	Patrones y muestras de agua	21/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D4	Agua destilada	0,0	CIP	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	0,57	18,29	49,85	36,7	nd	nd	nd	nd	
12	Final	Patrones y muestras de agua	22/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D5	Agua destilada	0,0	CIP	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
12	Final	Patrones y muestras de agua	23/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D6	Agua destilada	0,0	CIP	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
12	Final	Patrones y muestras de agua	24/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D7	Agua destilada	0,0	CIP	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	0,58	18,00	49,85	36,1	nd	nd	nd	nd	
12	Final	Patrones y muestras de agua	25/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D8	Agua destilada	0,0	CIP	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	0,56	23,32	49,85	46,8	nd	nd	nd	nd	
12	Final	Patrones y muestras de agua	26/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe1	Agua destilada	0,2	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,62	166,24	1.248,75	13,3	923,22	18,0	908,24	18,3	6,8
12	Final	Patrones y muestras de agua	27/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe2	Agua destilada	0,2	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,53	119,43	1.248,75	9,6	923,22	12,9	908,24	13,1	
12	Final	Patrones y muestras de agua	28/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe3	Agua destilada	0,2	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,61	99,13	1.248,75	7,9	923,22	10,7	908,24	10,9	
12	Final	Patrones y muestras de agua	29/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe4	Agua destilada	0,2	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,71	63,67	1.248,75	5,1	923,22	6,9	908,24	7,0	
12	Final	Patrones y muestras de agua	30/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe5	Agua destilada	0,2	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,53	19,71	1.248,75	1,6	923,22	2,1	908,24	2,2	
12	Final	Patrones y muestras de agua	01/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe6	Agua destilada	0,2	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,66	45,49	1.248,75	3,6	923,22	4,9	908,24	5,0	
12	Final	Patrones y muestras de agua	02/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe7	Agua destilada	0,2	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,72	12,90	1.248,75	1,0	923,22	1,4	908,24	1,4	
12	Final	Patrones y muestras de agua	03/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe8	Agua destilada	0,2	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,60	33,69	1.248,75	2,7	923,22	3,6	908,24	3,7	
12	Final	Patrones y muestras de agua	04/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A1	Agua destilada	32,0	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,58	73,57	1.248,75	5,9	923,22	8,0	908,24	8,1	4,0
12	Final	Patrones y muestras de agua	05/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A2	Agua destilada	32,0	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,60	60,20	1.248,75	4,8	923,22	6,5	908,24	6,6	

12	Final	Patrones y muestras de agua	06/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A3	Agua destilada	32,0	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,63	5,66	1.248,75	0,5	923,22	0,6	908,24	0,6	
12	Final	Patrones y muestras de agua	07/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A4	Agua destilada	32,0	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,60	19,05	1.248,75	1,5	923,22	2,1	908,24	2,1	
12	Final	Patrones y muestras de agua	08/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A5	Agua destilada	32,0	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,57	78,09	1.248,75	6,3	923,22	8,5	908,24	8,6	
12	Final	Patrones y muestras de agua	09/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A6	Agua destilada	32,0	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,58	23,18	1.248,75	1,9	923,22	2,5	908,24	2,6	
12	Final	Patrones y muestras de agua	10/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A7	Agua destilada	32,0	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,70	32,22	1.248,75	2,6	923,22	3,5	908,24	3,5	
12	Final	Patrones y muestras de agua	11/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A8	Agua destilada	32,0	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,61	33,27	1.248,75	2,7	923,22	3,6	908,24	3,7	
12	Final	Patrones y muestras de agua	18/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D1	Agua destilada	0,0	CIP	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	0,56	12,86	24,23	53,1	nd	nd	nd	nd	nd
12	Final	Patrones y muestras de agua	19/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D2	Agua destilada	0,0	CIP	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	0,56	27,00	24,23	111,4	nd	nd	nd	nd	
12	Final	Patrones y muestras de agua	20/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D3	Agua destilada	0,0	CIP	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	0,62	15,38	24,23	63,5	nd	nd	nd	nd	
12	Final	Patrones y muestras de agua	21/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D4	Agua destilada	0,0	CIP	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	0,72	10,26	24,23	42,3	nd	nd	nd	nd	
12	Final	Patrones y muestras de agua	22/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D5	Agua destilada	0,0	CIP	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	0,60	26,93	24,23	111,1	nd	nd	nd	nd	
12	Final	Patrones y muestras de agua	23/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D6	Agua destilada	0,0	CIP	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	0,61	5,24	24,23	21,6	nd	nd	nd	nd	
12	Final	Patrones y muestras de agua	24/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D7	Agua destilada	0,0	CIP	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	0,59	40,78	24,23	168,3	nd	nd	nd	nd	
12	Final	Patrones y muestras de agua	25/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_D8	Agua destilada	0,0	CIP	0,00	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	No	500	0	0,56	36,74	24,23	151,6	nd	nd	nd	nd	
12	Final	Patrones y muestras de agua	26/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe1	Agua destilada	0,2	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,70	258,35	1.995,37	12,9	1.390,25	18,6	1.106,99	23,3	8,6
12	Final	Patrones y muestras de agua	27/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe2	Agua destilada	0,2	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,59	149,40	1.995,37	7,5	1.390,25	10,7	1.106,99	13,5	

12	Final	Patrones y muestras de agua	28/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe3	Agua destilada	0,2	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,64	136,23	1.995,37	6,8	1.390,25	9,8	1.106,99	12,3	
12	Final	Patrones y muestras de agua	29/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe4	Agua destilada	0,2	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,55	172,18	1.995,37	8,6	1.390,25	12,4	1.106,99	15,6	
12	Final	Patrones y muestras de agua	30/04/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe5	Agua destilada	0,2	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,67	78,54	1.995,37	3,9	1.390,25	5,6	1.106,99	7,1	
12	Final	Patrones y muestras de agua	01/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe6	Agua destilada	0,2	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,60	76,31	1.995,37	3,8	1.390,25	5,5	1.106,99	6,9	
12	Final	Patrones y muestras de agua	02/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe7	Agua destilada	0,2	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,53	88,16	1.995,37	4,4	1.390,25	6,3	1.106,99	8,0	
12	Final	Patrones y muestras de agua	03/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_Pe8	Agua destilada	0,2	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,62	67,61	1.995,37	3,4	1.390,25	4,9	1.106,99	6,1	
12	Final	Patrones y muestras de agua	04/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A1	Agua destilada	32,0	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,60	157,34	1.995,37	7,9	1.390,25	11,3	1.106,99	14,2	5,1
12	Final	Patrones y muestras de agua	05/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A2	Agua destilada	32,0	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,61	102,02	1.995,37	5,1	1.390,25	7,3	1.106,99	9,2	
12	Final	Patrones y muestras de agua	06/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A3	Agua destilada	32,0	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,65	44,25	1.995,37	2,2	1.390,25	3,2	1.106,99	4,0	
12	Final	Patrones y muestras de agua	07/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A4	Agua destilada	32,0	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,62	21,04	1.995,37	1,1	1.390,25	1,5	1.106,99	1,9	
12	Final	Patrones y muestras de agua	08/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A5	Agua destilada	32,0	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,70	109,77	1.995,37	5,5	1.390,25	7,9	1.106,99	9,9	
12	Final	Patrones y muestras de agua	09/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A6	Agua destilada	32,0	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,62	105,45	1.995,37	5,3	1.390,25	7,6	1.106,99	9,5	
12	Final	Patrones y muestras de agua	10/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A7	Agua destilada	32,0	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,70	10,10	1.995,37	0,5	1.390,25	0,7	1.106,99	0,9	
12	Final	Patrones y muestras de agua	11/05/2022	Muestra de agua	2022_04_18_A8	Agua destilada	32,0	CIP	0,15	HLB Oasis (6 ml, 200 mg)	Sí (enjuague con 5ml - agua Milli-Q)	500	75	0,69	58,54	1.995,37	2,9	1.390,25	4,2	1.106,99	5,3	

Anexo XI. Código del algoritmo de factores de ajuste.

En el presente anexo se proporciona el código del algoritmo desarrollado para la predicción de los factores de ajuste para CIP, NOR y LEV, así como para el análisis de las tendencias globales de las tres fluoroquinolonas.

El algoritmo implementa la construcción de modelos de ML utilizando la herramienta **Python** (versión 3.13.3 – marzo de 2025) ejecutada en el entorno de **Google Colab**. En concreto, se plantea un modelo de análisis predictivo empleando el aprendizaje automático supervisado mediante un conjunto de modelos inicialmente seleccionados. Adicionalmente, se han incorporado comentarios explicativos dentro del código con el objetivo de facilitar su interpretación y reproducibilidad.

Líneas de código.

```
# -*- coding: utf-8 -*-
```

```
"""Miguel_Modelos_muestras_21_03_2025__final.ipynb
```

Automatically generated by Colab.

Original file is located at

<https://colab.research.google.com/drive/1DPgj3H4JMovNdtZBXuu7OqezanCfiGe>

(METRICAS POR GRUPOS) 16 Modelos, agrupados por tipo de antibiótico y concentración de sal + tipo de antibiótico y concentración teórica del antibiótico tras SPE.

```
"""
```

```
# Se importan las librerías necesarias para cargar datos, visualización y guardar modelos.
```

```
import pandas as pd
```

```
import numpy as np
```

```
import matplotlib.pyplot as plt
```

```
import seaborn as sns
```

```
import joblib
```

```
# Se importan las librerías necesarias para el procesamiento y construcción de modelos ML.
```

```
from sklearn.preprocessing import StandardScaler, OneHotEncoder
```

```
from sklearn.decomposition import PCA
```

```
from sklearn.cluster import KMeans
```

```
from sklearn.impute import KNNImputer
```

```
from sklearn.pipeline import Pipeline
```

```
from sklearn.compose import ColumnTransformer
```

```
from sklearn.model_selection import train_test_split
```



```
from sklearn.model_selection import cross_val_score
```

```
from sklearn.metrics import (
```

```
    mean_absolute_error, mean_squared_error, r2_score,  
    mean_absolute_percentage_error,
```

```
    median_absolute_error, explained_variance_score
```

```
)
```

Se importan las librerías específicas para modelos de regresión.

```
from xgboost import XGBRegressor # Extreme Gradient Boosting (XGBoost)
```

```
from lightgbm import LGBMRegressor # Light Gradient Boosting Machine  
(LightGBM)
```

```
from sklearn.tree import DecisionTreeRegressor
```

```
from sklearn.neighbors import KNeighborsRegressor
```

```
from sklearn.linear_model import (
```

```
    BayesianRidge,
```

```
    Lars,
```

```
    LinearRegression,
```

```
    Lasso,
```

```
    Ridge,
```

```
    ElasticNet,
```

```
    OrthogonalMatchingPursuit,
```

```
    LassoLars,
```

```
    HuberRegressor,
```

```
    PassiveAggressiveRegressor
```

```
)
```

```
from sklearn.dummy import DummyRegressor
```

```
from sklearn.ensemble import (
```

```
    RandomForestRegressor, ExtraTreesRegressor, AdaBoostRegressor,  
    GradientBoostingRegressor
```

)

Se importan las librerías necesarias para desactivar mensajes de advertencia en caso de que alguna línea de código puede quedar despreciada en un futuro.

```
import warnings
```

```
warnings.filterwarnings("ignore")
```

Se crea una función para realizar el procesamiento de los datos de entrada y entrenar los modelos.

```
def procesar_datos_y_entrenar_modelo(data, model, nombre_modelo):
```

Se cargan las librerías necesarias para ejecutar la función.

```
import pandas as pd
```

```
from sklearn.impute import KNNImputer
```

```
from sklearn.model_selection import train_test_split
```

```
from sklearn.metrics import mean_absolute_error, mean_squared_error, r2_score
```

se limpian los espacios en los nombres de las columnas, para evitar errores de escritura.

```
data.columns = data.columns.str.strip()
```

Se convierten las columnas de áreas de patrón a numéricas.

```
cols = [
```

```
    "Area de Patrón 1 en UHPLC-MS/MS (ud2)",
```

```
    "Area de Patrón 2 en UHPLC-MS/MS (ud2)",
```

```
    "Area de Patrón 3 en UHPLC-MS/MS (ud2)"
```

```
]
```

```
cols_existentes = [col for col in cols if col in data.columns]
```

```
if cols_existentes:
```

```

data[cols_existentes] = data[cols_existentes].apply(pd.to_numeric, errors='coerce')

data["Promedio de Áreas"] = data[cols_existentes].mean(axis=1)

# Se convierte la columna "Area de muestra en UHPLC-MS/MS (ud2)" a formato
numérico

data["Area de muestra en UHPLC-MS/MS (ud2)"] = pd.to_numeric(
    data["Area de muestra en UHPLC-MS/MS (ud2)"], errors="coerce"
)

# Se calcula la diferencia entre "Area de muestra en UHPLC-MS/MS (ud2)" y
"Promedio de Áreas" de los patrones.

El resultado se guarda en la columna "Diferencia".

data["Diferencia"] = data["Area de muestra en UHPLC-MS/MS (ud2)"] -
data["Promedio de Áreas"]

# Se seleccionan las variables independientes (X) y la variable objetivo (y). Las
variables independientes son todas las columnas del dataset, excepto la variable
objetivo, que es la nueva columna "Diferencia".

X = data.drop(columns=["Diferencia", "Nombre", "Fecha"], errors='ignore')

y = data["Diferencia"]

# Se transforman las variables categóricas en variables binarias mediante codificación
tipo dummy. Esta técnica permite representar categorías no numéricas como
combinaciones de ceros y unos, facilitando su uso en modelos de aprendizaje
automático.

X = pd.get_dummies(X, drop_first=True)

# Se imputan los valores faltantes en el dataset utilizando un algoritmo basado en
vecinos cercanos (KNNImputer). Específicamente, se consideraron los cinco casos más
similares dentro del conjunto de datos para estimar los valores ausentes.

knn_imputer = KNNImputer(n_neighbors=5)

X = pd.DataFrame(knn_imputer.fit_transform(X), columns=X.columns)

```

Se eliminan las observaciones cuya variable objetivo presenta valores faltantes con el fin de asegurar la calidad del conjunto de datos y evitar inconsistencias durante el entrenamiento del modelo.

```
X = X[~y.isna()]
```

```
y = y.dropna()
```

Se divide el conjunto de datos en dos partes: 80% entrenamiento y 20% restante para evaluación (test).

```
X_train, X_test, y_train, y_test = train_test_split(X, y, test_size=0.2,  
random_state=42)
```

Se ajusta el modelo utilizando el conjunto de datos de entrenamiento.

```
model.fit(X_train, y_train)
```

Se evalúa el modelo. Se aplica el modelo entrenado sobre el conjunto de datos de evaluación y se comparan sus predicciones con los valores reales.

```
y_pred = model.predict(X_test)
```

Se calculan las métricas (R^2 , MAE y MSE) para evaluar el grado de precisión y ajuste del modelo.

```
mae = mean_absolute_error(y_test, y_pred)
```

```
mse = mean_squared_error(y_test, y_pred)
```

```
r2 = r2_score(y_test, y_pred)
```

Se aplica el modelo a nuevos datos. Para ello, lo primero es preparar el conjunto de datos:

Se recopilan las etapas de preprocesamiento utilizadas durante el entrenamiento.

Se eliminan las columnas irrelevantes o no disponibles en la predicción.

Se transforman las variables categóricas en variables dummy.

Se reorganizan las columnas para que coincidan con las del conjunto de entrenamiento.

Se imputan los valores faltantes utilizando el método de los vecinos cercanos.

```
data_nueva = data.drop(columns=["Diferencia", "Nombre", "Fecha"], errors='ignore')
data_nueva = pd.get_dummies(data_nueva, drop_first=True)
data_nueva = data_nueva.reindex(columns=X.columns, fill_value=0)
data_nueva = pd.DataFrame(knn_imputer.transform(data_nueva),
columns=data_nueva.columns)
```

Se aplica el modelo entrenado para generar predicciones. Los resultados se incorporan en una nueva columna “Pronostico diferencia”.

```
data[f'Predicción_{nombre_modelo}'] = model.predict(data_nueva)
```

Se calcula el factor de ajuste para cada observación, comparando la predicción del modelo con el valor real medido en el experimento.

```
data[f'Factor de ajuste_{nombre_modelo}'] = (
    (data["Area de muestra en UHPLC-MS/MS (ud2)"] -
    data[f'Predicción_{nombre_modelo}']) /
    data["Area de muestra en UHPLC-MS/MS (ud2)"]
)
```

Se calculan los promedios del factor de ajuste agrupando los datos por:

1. Antibiótico y concentración de NaCl.
2. Antibiótico y concentración teórica del antibiótico tras el proceso de SPE.

```
tabla = data.groupby(["Antibiotico", "Concentración de NaCl (g/l)"])[f'Factor de ajuste_{nombre_modelo}'].mean().reset_index()
```

```
tabla2 = data.groupby(["Antibiotico", "Concentración teorica del antibiotico tras SPE (µg/l=ppb)"])[f'Factor de ajuste_{nombre_modelo}'].mean().reset_index()
```

Se filtra la tabla resultante para:

Concentración de NaCl (g/l) = 0.2 y 32

Concentración teórica del antibiótico tras SPE ($\mu\text{g/l}$) = 4, 20, 40 y 75.

```
tabla_filtrada = tabla[tabla["Concentración de NaCl (g/l)"].isin([0.2, 32])]

tabla_filtrada2 = tabla2[tabla2["Concentración teorica del antibiotico tras SPE
( $\mu\text{g/l=ppb}$ )"].isin([4, 20, 40, 75])]

return data, tabla_filtrada, tabla_filtrada2, {"R2": r2, "MAE": mae, "MSE": mse}
```

Se implementa la colección de modelos.

```
modelos = {

    "Random Forest Regressor (rf)": RandomForestRegressor(),

    "Extra Trees Regressor (et)": ExtraTreesRegressor(),

    "Gradient Boosting Regressor (gbr)": GradientBoostingRegressor(),

    "Extreme Gradient Boosting (xgboost)": XGBRegressor(),

    "Decision Tree Regressor (dt)": DecisionTreeRegressor(),

    # "Light Gradient Boosting Machine (lightgbm)": LGBMRegressor(),

    "AdaBoost Regressor (ada)":
    AdaBoostRegressor(estimator=DecisionTreeRegressor(max_depth=2), learning_rate=0.
    05, loss="square"),

    "K Neighbors Regressor (knn)": KNeighborsRegressor(),

    "Bayesian Ridge Regression (br)": BayesianRidge(),

    # "Least Angle Regression (lar)": Lars(),

    "Linear Regression (lr)": LinearRegression(),

    "Elastic Net (en)": ElasticNet(),

    "Lasso Regression (lasso)": Lasso(),

    "Ridge Regression (ridge)": Ridge(),

    "Orthogonal Matching Pursuit (omp)": OrthogonalMatchingPursuit(),

    "Lasso Least Angle Regression (llar)": LassoLars(),

    "Huber Regressor (huber)": HuberRegressor(),

    "Passive Aggressive Regressor (par)": PassiveAggressiveRegressor(),
```

```

    # "Dummy Regressor (dummy)": DummyRegressor()
}

# Se muestran los nombres de los modelos.

print("✅ Modelos disponibles:")

for nombre in modelos.keys():

    print(f'- {nombre}')

# Se cargan los datos experimentales desde un archivo Excel "Datos muestras" que
# contiene las mediciones necesarias para el análisis predictivo.

data = pd.read_excel("Datos Muestras.xlsx")

# Se importan las métricas de evaluación (R2, MAE y MSE) desde la biblioteca scikit-
# learn que permiten cuantificar el rendimiento de los modelos.

from sklearn.metrics import r2_score, mean_absolute_error, mean_squared_error

# Se definen nuevas variables vacías para almacenar:

    (i) Los factores de ajuste promedios bajo distintas condiciones experimentales
        (df_factores_ajuste, df_factores_ajuste2),

    (ii) Las predicciones generadas por cada modelo aplicado (df_predicciones), y

    (iii) Las métricas de evaluación correspondientes a cada modelo
        (metricas_resultados).


df_factores_ajuste = None
df_factores_ajuste2 = None
df_predicciones = None
metricas_resultados = {}

# Se aplica proceso sistémico para entrenar y evaluar cada modelo con los mismos
# datos.

```

Por cada modelo: se generan predicciones, se calculan y almacenan las métricas de evaluación, se recopilan los factores de ajuste promedio. Toda esta información fue organizada en estructuras tabulares para facilitar el análisis comparativo entre modelos.

```
for nombre, modelo in modelos.items():
```

```
    print(f"\n  Entrenando modelo: {nombre}...")
```

```
    df_procesado, tabla_filtrada, tabla_filtrada2, metricas =  
    procesar_datos_y_entrenar_modelo(data.copy(), modelo, nombre)
```

```
    metricas_resultados[nombre] = metricas
```

```
    tabla_filtrada = tabla_filtrada.rename(columns={"Factor de ajuste":  
f"Factor_Ajuste_{nombre}"})
```

```
    tabla_filtrada2 = tabla_filtrada2.rename(columns={"Factor de ajuste":  
f"Factor_Ajuste2_{nombre}"})
```

```
    if df_predicciones is None:
```

```
        df_predicciones = df_procesado[["Antibiotico", "Concentración de NaCl (g/l)",  
"Diferencia"]].copy()
```

```
        df_predicciones[f"Predicción_{nombre}"] = df_procesado[f"Predicción_{nombre}"]
```

```
        df_predicciones[f"Error_{nombre}"] = df_predicciones[f"Predicción_{nombre}"] -  
df_predicciones["Diferencia"]
```

```
        df_predicciones[f"Error_Abs_{nombre}"] =  
abs(df_predicciones[f"Error_{nombre}"])
```

```
        df_predicciones[f"Error_Cuad_{nombre}"] = df_predicciones[f"Error_{nombre}"]  
** 2
```

```
    if not tabla_filtrada.empty:
```

```
        if df_factores_ajuste is None:
```

```
            df_factores_ajuste = tabla_filtrada.copy()
```

```
        else:
```



```

df_factores_ajuste = df_factores_ajuste.merge(
    tabla_filtrada,
    on=["Antibiotico", "Concentración de NaCl (g/l)",
    how="outer"
)

if not tabla_filtrada2.empty:
    if df_factores_ajuste2 is None:
        df_factores_ajuste2 = tabla_filtrada2.copy()
    else:
        df_factores_ajuste2 = df_factores_ajuste2.merge(
            tabla_filtrada2,
            on=["Antibiotico", "Concentración teorica del antibiotico tras SPE
(µg/l=ppb)"],
            how="outer"
        )

# Las métricas de evaluación obtenidas para cada modelo (como R², MAE y MSE)
fueron organizadas en una tabla resumen.

df_metricas = pd.DataFrame(metricas_resultados).T

for df in [df_factores_ajuste, df_factores_ajuste2, df_predicciones, df_metricas]:
    if df is not None:
        df.fillna(0, inplace=True)

```

Con el fin de analizar el desempeño de cada modelo bajo condiciones experimentales específicas, se calcularon métricas de evaluación agrupadas por combinación de antibiótico y concentración de NaCl. Para cada grupo, se estimaron el coeficiente de determinación (R^2), el error absoluto medio (MAE) y el error cuadrático medio (MSE).

```
registros_mtricas = []
```

```
for nombre in modelos.keys():
```

```
    col_pred = f"Predicción_{nombre}"
```

```
    for (antib, nacl), grupo in df_predicciones.groupby(["Antibiotico", "Concentración de NaCl (g/l)"]):
```

```
        if col_pred not in grupo.columns:
```

```
            continue
```

```
        grupo_valid = grupo[["Diferencia", col_pred]].dropna()
```

```
        y_true = grupo_valid["Diferencia"]
```

```
        y_pred = grupo_valid[col_pred]
```

```
        if len(y_true) < 2:
```

```
            continue
```

```
        registros_mtricas.append({
```

```
            "Antibiotico": antib,
```

```
            "Concentración de NaCl (g/l)": nacl,
```

```
            "Modelo": nombre,
```

```
            "R2": r2_score(y_true, y_pred),
```

```
            "MAE": mean_absolute_error(y_true, y_pred),
```

```
            "MSE": mean_squared_error(y_true, y_pred)
```

```
        })
```

```
df_metricas_grupo = pd.DataFrame(registros_metricas)
```

Todos los resultados fueron exportados a un archivo Excel para su almacenamiento y análisis posterior.

El archivo contiene varias hojas: una con los factores de ajuste promedio por condición experimental, otra con los errores individuales de predicción, y una tabla con las métricas globales de evaluación de los modelos.

```
with pd.ExcelWriter("Factores_de_Ajuste_Modelos.xlsx") as writer:
```

```
    if df_factores_ajuste is not None:
```

```
        df_factores_ajuste.to_excel(writer, sheet_name="Factores_Ajuste_1",
index=False)
```

```
    if df_factores_ajuste2 is not None:
```

```
        df_factores_ajuste2.to_excel(writer, sheet_name="Factores_Ajuste_2",
index=False)
```

```
    if df_predicciones is not None:
```

```
        df_predicciones.to_excel(writer, sheet_name="Predicciones_Errores",
index=False)
```

```
    df_metricas.to_excel(writer, sheet_name="Metricas", index=True)
```

Se reorganizar las métricas R^2 , MAE y MSE en un formato largo, luego pivotado a formato ancho para generar una tabla comparativa.

Esta tabla muestra, para cada combinación experimental de antibiótico y concentración de NaCl, el valor de cada métrica por modelo, junto con el número de observaciones disponibles.

```
df = df_metricas_grupo.copy()
```

```
df_count = df_predicciones.groupby(["Antibiotico", "Concentración de NaCl
(g/l)"]).size().reset_index(name="Observaciones")
```

```
df_melted = df.melt(id_vars=["Antibiotico", "Concentración de NaCl (g/l)", "Modelo"],
```

```
    value_vars=["R2", "MAE", "MSE"],
```

```
    var_name="Métrica", value_name="Valor")
```

```
df_melted["Métrica"] = pd.Categorical(df_melted["Métrica"], categories=["R²",
"MAE", "MSE"], ordered=True)

df_melted = df_melted.sort_values(by=["Antibiotico", "Concentración de NaCl (g/l)",
"Métrica"])
```

```
df_pivot = df_melted.pivot(index=["Antibiotico", "Concentración de NaCl (g/l)",
"Métrica"],

columns="Modelo", values="Valor").reset_index()
```

```
if "Observaciones" not in df_pivot.columns:
```

```
    df_pivot = df_pivot.merge(df_count, on=["Antibiotico", "Concentración de NaCl
(g/l)"], how="left")
```

```
columnas_ordenadas = ["Antibiotico", "Concentración de NaCl (g/l)", "Observaciones",
"Métrica"] + \
```

```
    [col for col in df_pivot.columns if col not in ["Antibiotico",
"Concentración de NaCl (g/l)", "Métrica", "Observaciones"]]
```

```
df_pivot = df_pivot[columnas_ordenadas]
```

```
pd.set_option('display.float_format', '{:.6f}'.format)
```

S exportan las métricas agrupadas por antibiótico y concentración de NaCl a una nueva hoja dentro del mismo archivo Excel utilizado anteriormente.

Esto permite disponer en un único documento de toda la información relevante generada por el modelo: métricas globales, predicciones individuales, factores de ajuste y comparaciones por grupo.

```
with pd.ExcelWriter("Factores_de_Ajuste_Modelos.xlsx", mode="a",
engine="openpyxl") as writer:
```

```
    df_pivot.to_excel(writer, sheet_name="Metricas_por_grupo", index=False,
float_format="%.6f")
```

```
print("\n✅ Proceso completado. Se ha guardado el archivo  
'Factores_de_Ajuste_Modelos.xlsx' con todas las hojas y métricas correctamente.")
```

```
from sklearn.metrics import r2_score, mean_absolute_error, mean_squared_error  
import pandas as pd
```

Procedimiento para incorporar al Excel en hojas distintas las métricas de cada modelo para las combinaciones:

Antibiótico y concentración de NaCl.

Antibiótico y concentración teórica del antibiótico tras SPE y antibiótico

Se incorporan estructuras vacías para almacenar los factores de ajuste, predicciones y métricas de evaluación.

```
df_factores_ajuste = None
```

```
df_factores_ajuste2 = None
```

```
df_predicciones = None
```

```
metricas_resultados = {}
```

Se aplica un proceso uniforme de procesamiento, entrenamiento y evaluación. Para ello se utiliza una copia del conjunto de datos originales.

El proceso devuelve las métricas de desempeño globales (R^2 , MAE y MSE), así como factores de ajuste calculados bajo distintas condiciones experimentales.

Estos factores fueron renombrados para reflejar el modelo correspondiente, permitiendo su correcta identificación y posterior análisis comparativo entre algoritmos.

La tabla filtrada 1 se refiere a la concentración de NaCl.

La tabla filtrada 2 se refiere a la concentración teórica del antibiótico tras SPE.

```
for nombre, modelo in modelos.items():
```

```
    print(f"\n🔄 Entrenando modelo: {nombre}...")
```

```

df_procesado, tabla_filtrada, tabla_filtrada2, metricas =
procesar_datos_y_entrenar_modelo(data.copy(), modelo, nombre)

metricas_resultados[nombre] = metricas


tabla_filtrada = tabla_filtrada.rename(columns={"Factor de ajuste":
f"Factor_Ajuste_{nombre}"})

tabla_filtrada2 = tabla_filtrada2.rename(columns={"Factor de ajuste":
f"Factor_Ajuste2_{nombre}"})


if df_predicciones is None:

    df_predicciones = df_procesado[["Antibiotico", "Concentración de NaCl (g/l)",
"Concentración teorica del antibiotico tras SPE ( $\mu\text{g/l}=\text{ppb}$ )", "Diferencia"]].copy()

    df_predicciones[f"Predicción_{nombre}"] = df_procesado[f"Predicción_{nombre}"]

    df_predicciones[f"Error_{nombre}"] = df_predicciones[f"Predicción_{nombre}"] -
df_predicciones["Diferencia"]

    df_predicciones[f"Error_Abs_{nombre}"] =
abs(df_predicciones[f"Error_{nombre}"])

    df_predicciones[f"Error_Cuad_{nombre}"] = df_predicciones[f"Error_{nombre}"]
** 2


if not tabla_filtrada.empty:

    if df_factores_ajuste is None:

        df_factores_ajuste = tabla_filtrada.copy()

    else:

        df_factores_ajuste = df_factores_ajuste.merge(

            tabla_filtrada,

            on=["Antibiotico", "Concentración de NaCl (g/l)"],

            how="outer"

        )

```

```

if not tabla_filtrada2.empty:

    if df_factores_ajuste2 is None:

        df_factores_ajuste2 = tabla_filtrada2.copy()

    else:

        df_factores_ajuste2 = df_factores_ajuste2.merge(

            tabla_filtrada2,

            on=["Antibiotico", "Concentración teorica del antibiotico tras SPE
(µg/l=ppb)"],

            how="outer"

        )

```

Se convierten las métricas globales a DataFrame (estructura de datos con dos dimensiones en la cual se puede guardar datos de distintos tipos (como caracteres, enteros, valores de punto flotante, factores y más) en columnas).

```
df_metricas = pd.DataFrame(metricas_resultados).T
```

Se rellenan los valores faltantes.

```
for df in [df_factores_ajuste, df_factores_ajuste2, df_predicciones, df_metricas]:
```

```
    if df is not None:
```

```
        df.fillna(0, inplace=True)
```

Se evalúa el desempeño de cada modelo considerando la concentración de NaCl.

```
registros_metricas = []
```

```
for nombre in modelos.keys():
```

```
    col_pred = f"Predicción_{nombre}"
```

```
    for (antib, nacl), grupo in df_predicciones.groupby(["Antibiotico", "Concentración de
NaCl (g/l)"]):
```

```

if col_pred not in grupo.columns:
    continue

grupo_valid = grupo[["Diferencia", col_pred]].dropna()
y_true = grupo_valid["Diferencia"]
y_pred = grupo_valid[col_pred]

if len(y_true) < 2:
    continue

registros_metricas.append({
    "Antibiotico": antib,
    "Concentración de NaCl (g/l)": nacl,
    "Modelo": nombre,
    "R²": r2_score(y_true, y_pred),
    "MAE": mean_absolute_error(y_true, y_pred),
    "MSE": mean_squared_error(y_true, y_pred)
})

df_metricas_grupo = pd.DataFrame(registros_metricas)

# Se evalúa el desempeño de cada modelo considerando la concentración teórica del
# antibiótico después del proceso de extracción en fase sólida (SPE).

registros_metricas_spe = []

for nombre in modelos.keys():
    col_pred = f"Predicción_{nombre}"

```



```

for (antib, conc_spe), grupo in df_predicciones.groupby(["Antibiotico",
"Concentración teorica del antibiotico tras SPE ( $\mu\text{g/l=ppb}$ )"]):

    if col_pred not in grupo.columns:

        continue

    grupo_valid = grupo[["Diferencia", col_pred]].dropna()

    y_true = grupo_valid["Diferencia"]

    y_pred = grupo_valid[col_pred]

    if len(y_true) < 2:

        continue

    registros_metricas_spe.append({

        "Antibiotico": antib,

        "Concentración teorica del antibiotico tras SPE ( $\mu\text{g/l=ppb}$ )": conc_spe,

        "Modelo": nombre,

        "R2": r2_score(y_true, y_pred),

        "MAE": mean_absolute_error(y_true, y_pred),

        "MSE": mean_squared_error(y_true, y_pred)

    })

df_metricas_spe = pd.DataFrame(registros_metricas_spe)

# Se guardan en Excel los resultados en hojas separadas.

with pd.ExcelWriter("Factores_de_Ajuste_Modelos.xlsx") as writer:

    if df_factores_ajuste is not None:

        df_factores_ajuste.to_excel(writer, sheet_name="Factores_Ajuste_1",
index=False)

```

```

if df_factores_ajuste2 is not None:

    df_factores_ajuste2.to_excel(writer, sheet_name="Factores_Ajuste_2",
index=False)

if df_predicciones is not None:

    df_predicciones.to_excel(writer, sheet_name="Predicciones_Errores",
index=False)

df_metricas.to_excel(writer, sheet_name="Metricas", index=True)

```

Se transforma la tabla de métricas agrupadas por combinación de antibiótico y concentración de NaCl, reorganizándola en un formato que permite comparar fácilmente los valores de cada métrica (R^2 , MAE y MSE) entre modelos.

1. Se aplica una transformación a formato largo para separar las métricas en una columna específica, y luego se pivota la tabla para que cada modelo aparezca como una columna individual.
2. Se ajustan los nombres de las columnas para garantizar una presentación clara y uniforme.

Esta tabla resultante ofrece una comparación directa del rendimiento de todos los modelos bajo cada condición experimental.

```

df_pivot = df_metricas_grupo.melt(id_vars=["Antibiotico", "Concentración de NaCl
(g/l)", "Modelo"],

    value_vars=["R2", "MAE", "MSE"],

    var_name="Métrica", value_name="Valor")

df_pivot = df_pivot.pivot(index=["Antibiotico", "Concentración de NaCl (g/l)",
"Métrica"],

    columns="Modelo", values="Valor").reset_index()

```

```

df_pivot.columns = ['_'.join(col).strip() if isinstance(col, tuple) else col for col in
df_pivot.columns]

```

Se transforma la tabla de métricas agrupadas por combinación de antibiótico y la concentración teórica del antibiótico tras el proceso de extracción en fase sólida (SPE), reorganizándola en un formato que permite comparar fácilmente los valores de cada métrica (R^2 , MAE y MSE) entre modelos.

1. Se aplica una transformación a formato largo para separar las métricas en una columna específica, y luego se pivota la tabla para que cada modelo aparezca como una columna individual.
2. Se ajustan los nombres de las columnas para garantizar una presentación clara y uniforme.

Esta tabla resultante ofrece una comparación directa del rendimiento de todos los modelos bajo cada condición experimental.

```
df_pivot_spe = df_metricas_spe.melt(id_vars=["Antibiotico", "Concentración teorica del antibiotico tras SPE (µg/l=ppb)", "Modelo"],
```

```
value_vars=["R²", "MAE", "MSE"],
```

```
var_name="Métrica", value_name="Valor")
```

```
df_pivot_spe = df_pivot_spe.pivot(index=["Antibiotico", "Concentración teorica del antibiotico tras SPE (µg/l=ppb)", "Métrica"],
```

```
columns="Modelo", values="Valor").reset_index()
```


```
df_pivot_spe.columns = ['_'.join(col).strip() if isinstance(col, tuple) else col for col in df_pivot_spe.columns]
```

Se vuelve a guardar en Excel los resultados.

```
with pd.ExcelWriter("Factores_de_Ajuste_Modelos.xlsx", mode="a", engine="openpyxl") as writer:
```

```
df_pivot.to_excel(writer, sheet_name="Metricas_por_grupo", index=False, float_format="%.6f")
```

```
df_pivot_spe.to_excel(writer, sheet_name="Metricas_por_SPE", index=False, float_format="%.6f")
```

```
print("\n  Proceso completado. Se ha guardado el archivo 'Factores_de_Ajuste_Modelos.xlsx' con todas las hojas correctamente.")
```


Anexo XII. Publicaciones científicas realizadas.

En el presente anexo se adjuntan las publicaciones científicas realizadas durante la realización de esta Tesis Doctoral. En concreto, se especifica las citas, las clasificaciones de la revista en el año de la publicación, las métricas obtenidas (consultas y citas) y, por último, se adjuntan los artículos científicos completos publicados.

Artículo 1. Primary energy consumption in desalination: The case of Gran Canaria.

Cita:

J. Jaime Sadhwani, M. Sagaseta de Ilurdoz,

Primary energy consumption in desalination: The case of Gran Canaria,

Desalination,

Volume 452,

2019,

Pages 219-229,

ISSN 0011-9164,

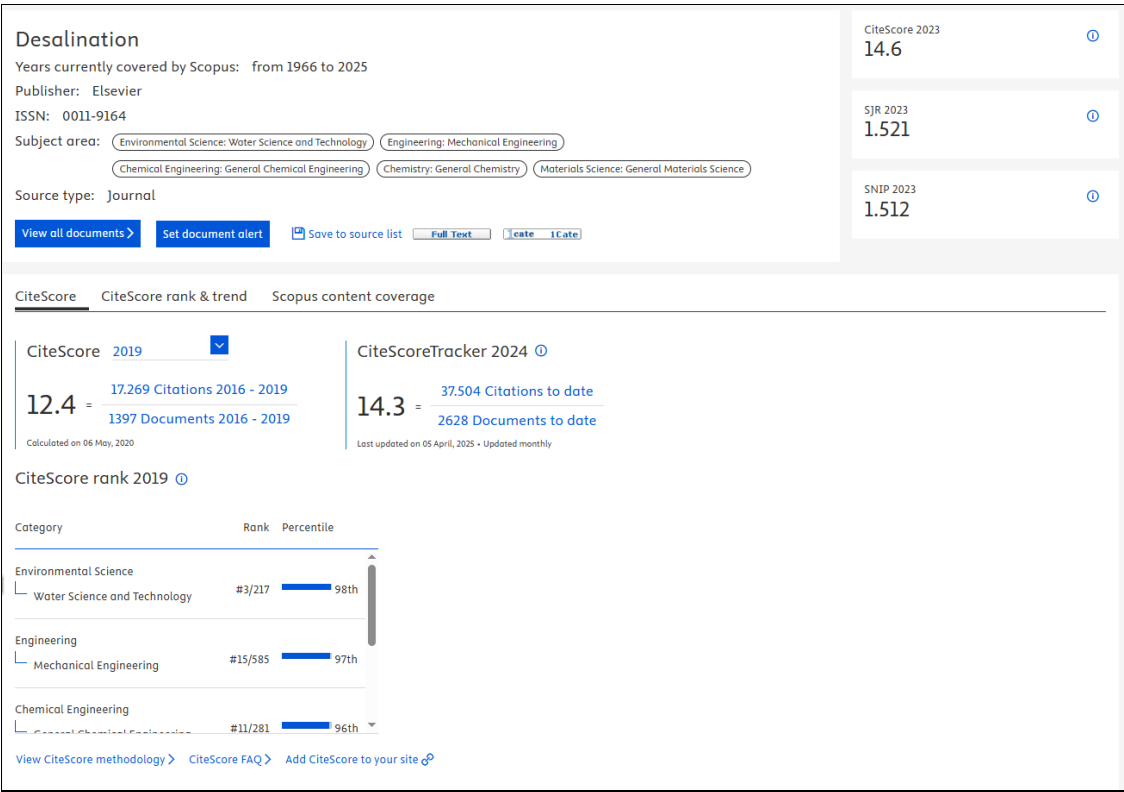
<https://doi.org/10.1016/j.desal.2018.11.004>.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001191641830122X>)

Abstract: The production of desalinated water generates multiple environmental impacts of different kinds. One of the most harmful indirect environmental impacts is derived from energy consumption, especially when the sources of energy used have their origin in fossil fuels. In the production of electrical energy in isolated island systems without electric system interconnections (either with other islands or with continental grids) and with limited renewable energy resources, the predominance of fossil fuels is common in the generation of the electrical power required to meet the global needs of the island system. This paper aims to analyse the indirect environmental impact of the origin of the energy used to obtain desalinated water in Gran Canaria. The result shows the indirect environmental impact generated have representative ranges, reaching 1.46 kg of fossil fuels per m³ of water desalinated in the worst case of 2015. This reflects the need to reduce the desalination water demands, improve the efficiency plants and promote the tandem “renewable energy-desalination”, as proposed in it. This island can be considered a good example of an isolated island location situated in a temperate subtropical climate with severe water limitations, where production of this industrial resource is of extreme importance.

Keywords: Water; Hydrology; Desalination; Primary energy; Fossil fuels; Renewable.

Clasificación de la revista:



Métricas del artículo:

Primary energy consumption in desalination: The case of Gran Canaria

Citation Data: Desalination, ISSN: 0011-9164, Vol: 452, Page: 219-229

Publication Year: 2019

20

Citations

44

Captures

Metric Options:

Counts

1 Year

3 Year

Metrics Details

CITATIONS

20

Citation Indexes

20

Scopus

20

CAPTURES

44

Readers

44

Mendeley

44

Article Description

The production of desalinated water generates multiple environmental impacts of different kinds. One of the most harmful indirect environmental impacts is derived from energy consumption, especially when the sources of energy used have their origin in fossil fuels. In the production of electrical energy in isolated island systems without electric system interconnections (either with other islands or with continental grids) and with limited renewable energy resources, the predominance of fossil fuels is common in the generation of the electrical power required to meet the global needs of the island system. This paper aims to analyse the indirect environmental impact of the origin of the energy used to obtain desalinated water in Gran Canaria. The result shows that the environmental impact generated have representative ranges.

Show more

Bibliographic Details

DOI: 10.1016/j.desal.2018.11.004

URL ID: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001191641830122X> ; <http://dx.doi.org/10.1016/j.desal.2018.11.004> ; <http://www.scopus.com/inward/record.url?partnerID=HzOxMe3b&scop=85057226606&origin=inward> ; <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001191641830122X> ; <https://api.elsevier.com/content/article/PII:S001191641830122X?httpAccept=text/xml> ; <https://api.elsevier.com/content/article/PII:S001191641830122X?httpAccept=text/plain> ; <https://dx.doi.org/10.1016/j.desal.2018.11.004>

Show more

Datos consultados a fecha del 25/04/2025.

314

Artículo 2. Antibiotic removal processes from water & wastewater for the protection of the aquatic environment - a review.

Cita:

M. Sagaseta de Ilurdoz, J. Jaime Sadhwani, J. Vaswani Reboso,

Antibiotic removal processes from water & wastewater for the protection of the aquatic environment - a review,

Journal of Water Process Engineering,

Volume 45,

2022,

102474,

ISSN 2214-7144,

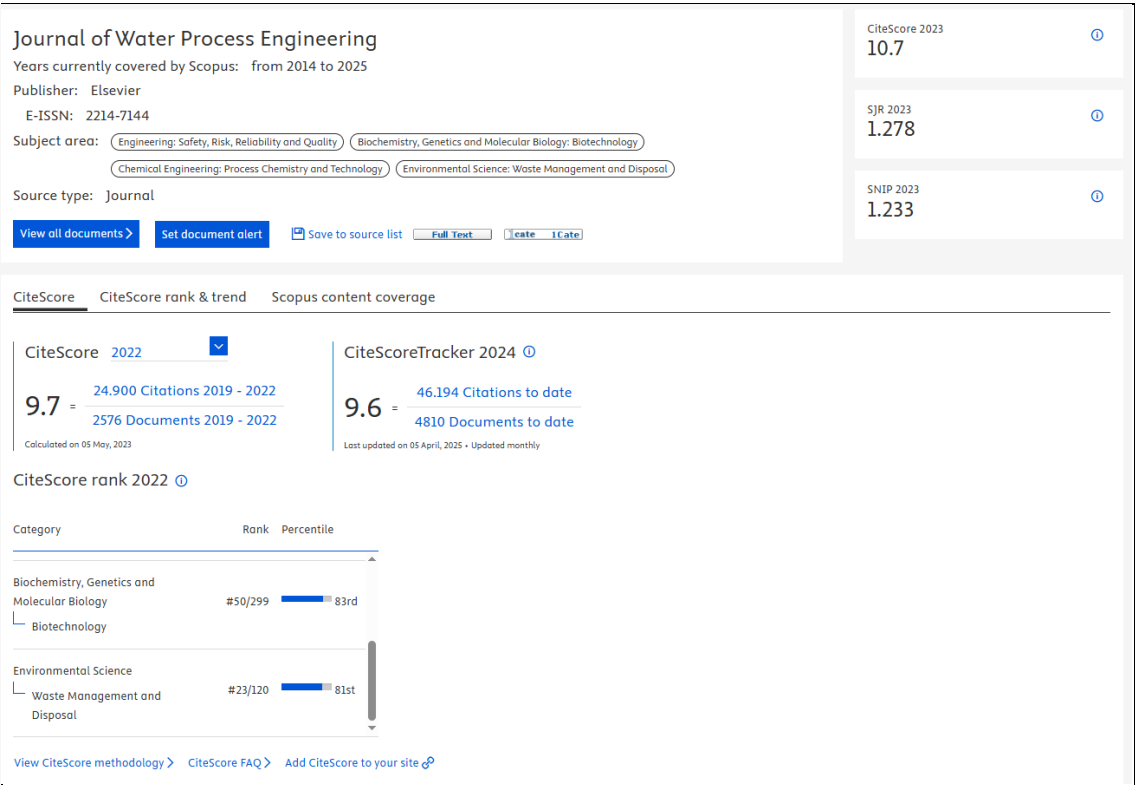
<https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2021.102474>.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214714421005614>)

Abstract: Currently the serious problem of contamination by antibiotics is a reality. The scientific evidence of its negative effects on the aquatic environment and human health are numerous and unquestionable. Therefore, it is essential to intensify research into effective and efficient processes for removing antibiotics from the aquatic environment. In this paper, on the one hand, a review of the concentrations detected in all types of waters of some antibiotics is developed. In concrete of Ciprofloxacin (CIP), Erythromycin (ERY), Levofloxacin (LEV), Metronidazole (MET), Norfloxacin (NOR), Ofloxacin (OFL), Sulfamethoxazole (SMX) and Trimethoprim (TIM). Of the publications consulted, it can be noted that the most detected is SMX, while those with the highest concentrations are CIP, SMX and TIM. On the other hand, some of the main methods to eliminate antibiotics from the aquatic environment are defined and classified. The methods are compared, indicating their advantages and disadvantages. Combined processes are also mentioned as a good alternative. Finally, the removal percentages achieved by each method in some representative publications are detailed. In this regard, it can be said that the methods with the best elimination percentages (range 80–100%) are biological methods (Biological Aerated Filter, Anaerobic Digestion & Biological Activated Carbon Filter) and membrane technology (Nanofiltration & Reverse Osmosis). While those with the worst results (under 80%) are chemicals (Coagulation-Flocculation) and constructed wetlands (Horizontal Subsurface Flow Constructed Wetlands).

Keywords: Aquatic environment; Antibiotics; Concentrations; Process; Removal; Reverse osmosis

Clasificación de la revista:



Métricas del artículo:

Antibiotic removal processes from water & wastewater for the protection of the aquatic environment - a review

252

Citations

533

Captures

7

Social Media

Citation Data: Journal of Water Process Engineering, ISSN: 2214-7144, Vol: 45, Page: 102474

Publication Year: 2022

Metrics Details

CITATIONS

252

Citation Indexes

251

Scopus >

251

CrossRef

24

Policy Citations

1

Policy Citation

1

CAPTURES

533

Readers

533

Mendeley >

533

SOCIAL MEDIA

7

Shares, Likes & Comments

7

Facebook

7

Review Description

Currently the serious problem of contamination by antibiotics is a reality. The scientific evidence of its negative effects on the aquatic environment and human health are numerous and unquestionable. Therefore, it is essential to intensify research into effective and efficient processes for removing antibiotics from the aquatic environment. In this paper, on the one hand, a review of the concentrations detected in all types of waters of some antibiotics is developed. In concrete of Ciprofloxacin (CIP), Erythromycin (ERY), Levofloxacin (LEV), Metronidazole (MET), Norfloxacin (NOR), Ofloxacin (OFL), Sulfamethoxazole (SMX) and Trimethoprim (TIM). Of the publications consulted, it can be noted that the most detected is SMX, while those with the highest concentration are CIP, SMX and TIM. On the other hand, some of the main me

Show more

Bibliographic Details

DOI: 10.1016/j.jwpe.2021.102474 >

URL ID: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214714421005614> >; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jwpe.2021.102474> >; <http://www.scopus.com/inward/record.url?partnerID=HzOxMe3b&scop=85120920138&origin=inward> >; <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214714421005614> >; <https://dx.doi.org/10.1016/j.jwpe.2021.102474> >

AUTHOR(S):
M. Sagaseta de Ilurdoz; J. Jaime Sadhwani; J. Vaswani Reboso

Show more

Datos consultados a fecha del 25/04/2025.

317

