



Cómo acceden los residuos a la naturaleza y cuáles son sus efectos

Repercusión sanitaria en el **MEDIO AMBIENTE** *del consumo de antibióticos*



Latinstock

Al medio ambiente se vierten de forma continua residuos de antibióticos de consumo humano, no incluidos en la legislación de regulación, que van a parar a través de las aguas residuales urbanas a las Estaciones Depuradoras de Aguas Residuales, donde pueden resistir al tratamiento y expandirse a través de la reutilización agraria de los lodos. Son sustancias que siguen siendo activas y producen efectos diversos en los organismos del medio receptor (aguas superficiales, aguas profundas y suelo) a través de exposiciones a largo plazo. El estudio de su comportamiento ambiental y de sus efectos potenciales solo está regulado por la legislación de medicamentos. La solicitud de autorización y registro de los medicamentos por las agencias europeas incluye la obligación de evaluar el riesgo ambiental de los medicamentos de forma previa a su autorización de comercialización. Por ello, existe una necesidad de realizar estudios ambientales de monitorización de los residuos de medicamentos en varios compartimentos ambientales, así como una valoración de sus efectos potenciales, sopesando si las concentraciones ambientales suponen un riesgo ambiental.

Problemática ambiental del consumo de antibióticos

Al medio ambiente receptor llegan un gran cúmulo de sustancias químicas de origen antropogénico que no se encuentran incluidas en la legislación actual, pero que no por ello dejan de tener importancia ya que son sustancias de producción continua y uso masivo que, por tanto, se están vertiendo de forma continua al medio. Estamos hablando de las especialidades farmacéuticas. Según el informe anual emitido por el Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos, el mercado de medicamentos adscrito al Sistema Nacional de Salud (consumo por recetas) representa más

del 90% de las ventas en farmacias en España⁽¹⁾. Los grupos terapéuticos que ocupan los primeros puestos de consumo entre todos los registrados en España (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS) son los ansiolíticos e hipnóticos, con un incremento de casi un 103% en el periodo comprendido entre 1997 y 2006, seguido por los antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno, diclofenaco y aclofenaco) y, en tercer lugar, los antimicrobianos (Figura 1).

De un total de 200 antibióticos aprobados a nivel nacional, un 52% se destina a consumo humano (uso terapéutico y profiláctico, 10% hospitalario y 90% de la comunidad) y el 48% restante se emplea para uso veterinario (uso tera-

Por **SONIA AGUAYO BALSAS**. Investigador Titular OPIs. Responsable Unidad de Contaminantes Orgánicos Ambientales. Servicio Contaminación Hídrica. Centro Nacional de Sanidad Ambiental. Instituto de Salud Carlos III. (saguayo@isciii.es).

SILVIA HERRERA LEÓN. Titulado Superior Especialista de Organismos Públicos de Investigación. Responsable Unidad de Enterobacterias, Campylobacter y Vibrio. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.

JAVIER MÉNDEZ GONZÁLEZ. Jefe del Servicio de Contaminación Hídrica. Centro Nacional de Sanidad Ambiental. Instituto de Salud Carlos III.

CRISTINA CORPA SANTOS. Técnico Superior de Actividades Técnicas y Profesionales. Unidad de Contaminantes Orgánicos Ambientales. Servicio Contaminación Hídrica. Centro Nacional de Sanidad Ambiental. Instituto de Salud Carlos III.

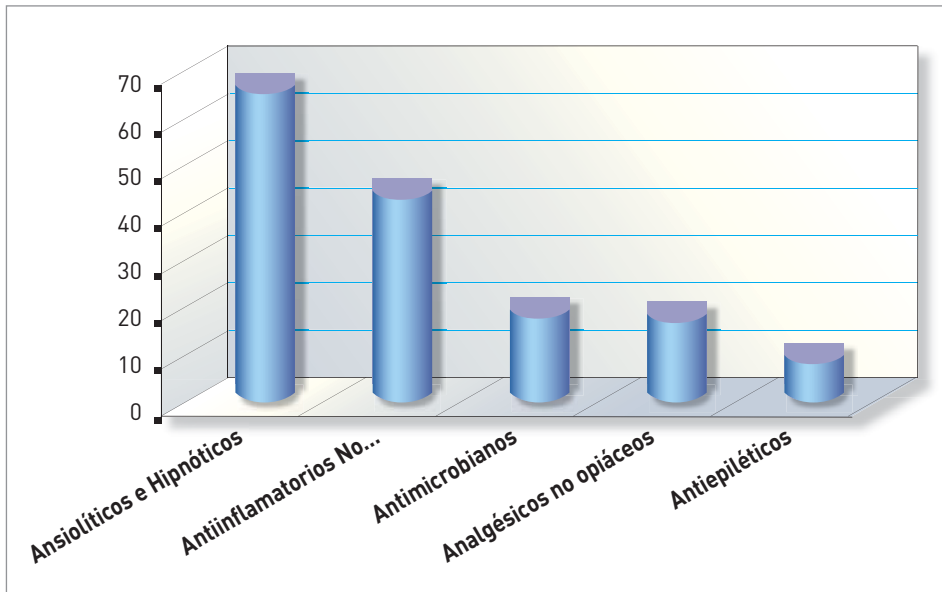


Figura 1. Consumo de los grupos terapéuticos más frecuentes dentro del SNS en España [2].

péutico y profiláctico). España es uno de los principales países consumidores de antimicrobianos de uso humano de la Unión Europea [3], el tercero según fuentes de la Red Europea de Vigilancia de Consumo de Antimicrobianos (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption*). Además, su población consume, sobre todo, antibióticos de amplio espectro, que son los que tienen un mayor impacto en el desarrollo de resistencias.

En el año 2009, el 62,6 % del consumo de antibióticos se concentra en el subgrupo de las penicilinas. Los subgrupos más utilizados después de las penicilinas son las quinolonas (12,2%), los macrólidos (9,7%) y las cefalosporinas (7,9%) (Figura 2).

Cómo alcanzan el medio ambiente

Los antimicrobianos alcanzan el medio principalmente a través de las aguas residuales tras su uso terapéutico doméstico. Otras rutas menos relevantes incluyen el desecho descontrolado de los residuos domésticos y hospitalarios de antimicrobianos no utilizados, o su vertido a través de los efluentes que pro-

Al medio ambiente receptor llegan un gran cúmulo de sustancias químicas de origen antropogénico que no se encuentran incluidas en la legislación actual, como los residuos de productos farmacéuticos

ceden de las industrias farmacéuticas [4]. En general, una vez administrados y tras ser metabolizados, se excretan en su mayor parte como el compuesto parental original y, en menor porcentaje, como metabolitos [5]. A través de las aguas residuales, estos desechos van a parar a las Estaciones Depuradoras de Aguas Residuales (EDARs). La cantidad de residuos de antibióticos presente va a depender de la frecuencia y cantidad de su dosificación (pautas de consumo), el tipo de patrón de excreción del compuesto original, su metabolismo, la afinidad del fármaco o sus metabolitos a ser absorbidos por la materia orgánica (propiedades físicoquímicas del principio activo) y la capacidad de transformación metabólica de los microorganismos de las EDARs [6].

Tras el tratamiento en estas estaciones depuradoras, los efluentes, y con ellos los residuos de antibióticos, alcanzan directamente los ríos y demás masas de aguas superficiales, así como sus sedimentos [7]. De la misma manera, los

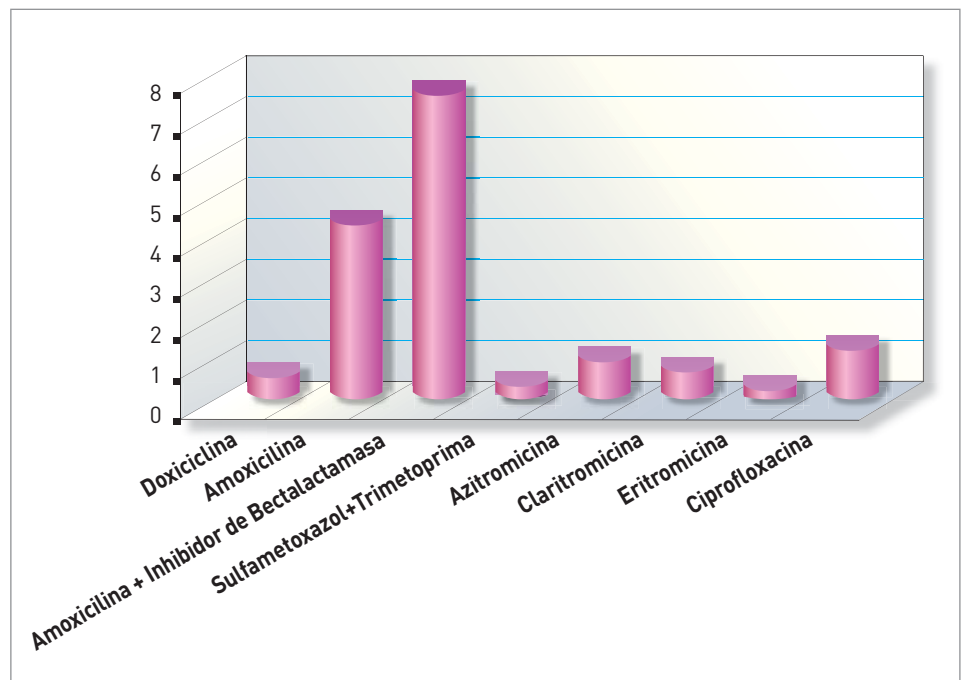


Figura 2. Consumo de antibióticos en España en 2009 con cargo al SNS expresado en dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día [1].

lodos generados durante el tratamiento también pueden contener estos residuos, que pueden alcanzar el compartimento terrestre mediante las prácticas actuales de reutilización de lodos de EDAR en suelo agrario ^[7,8].

Lodos de depuradora

El compartimento terrestre recibe estos residuos de medicamentos tras la reutilización de los lodos de depuradoras como enmienda orgánica en suelo agrario. En los últimos años se está produciendo un incremento en la producción de lodos de depuradora como consecuencia de la aplicación de la Directiva 91/271/EEC ^[9], que obliga al tratamiento de las aguas residuales a todas aquellas localidades con una población superior a los 2.000 habitantes. Como resultado, la producción de lodos procedentes de depuradora ha crecido un 41% en España desde la transposición al ordenamiento jurídico español de la directiva europea mediante el Real Decreto Ley 11/1995 ^[10] y su aplicación mediante el Real Decreto 509/1996 ^[11] hasta 2007. Podemos entender cómo se cierra el ciclo si tenemos en cuenta el modelo de gestión de estos subproductos, siendo una de sus soluciones la reutilización agraria de estos lodos ^[12, 13]. La composición de los lodos, aunque variable, los convierte en una fuente de materia orgánica y de elementos fertilizantes para su utilización en la actividad agraria. En España, en el año 2007, el 66,7% de los lodos procedentes de depuradora se destinaba a usos agrícolas ^[14]. El uso del lo-



Latinstock

do en aplicación agrícola tiene riesgos de contaminación del medio ambiente, especialmente del suelo. Las dosis de aplicación deben fijarse de acuerdo a las características agronómicas, la acumulación permitida de metales en los suelos y las exigencias en nutrientes de los cultivos ^[13]. No existe alusión a la presencia de residuos de contaminantes orgánicos de origen antropogénico y, por lo tanto, tampoco a los residuos de antibióticos.

Muchos de ellos son persistentes y resisten a los tratamientos de depuración, pero aquellos que no lo son, debido a su aportación continuada al medio ambiente, pueden tener el mismo potencial de exposición que los verdaderamente persistentes, ya que su velocidad de transformación/eliminación puede ser compensada por la velocidad de puesto del contaminante.

Los estudios existentes sobre la presencia de residuos de medicamentos se han orientado a la caracterización de estos residuos en los efluentes de depuradoras, como principal fuente de emisión al medio tras su consumo humano ^[15]. Por regla general, no se tiene en cuenta la línea de lodos que se genera durante los sistemas de tratamiento. Sin embargo, es precisamente en esta línea de lodos donde, dependiendo de las propiedades físico-químicas de los diferentes grupos de antimicrobianos, pueden quedar retenidos en mayor o menor medida ^[16]. Se ha podido demostrar en algunos estudios publicados por la comunidad científica que antimicrobianos como el sulfametoxazol y la roxitromicina pueden ser eliminados de los efluentes con una eficacia del 40 y 65%, respectivamente ^[15]. Una fracción puede ser degradada por el tratamiento, pero en su mayor parte finalizan en la línea de lodos que se genera como subproducto durante el sistema de tratamiento de las aguas residuales. Se han referenciado residuos de antibióticos con una fuerte afinidad por la materia en suspensión a concentraciones que oscilan desde 1,4

España es uno de los principales países consumidores de antibióticos de uso humano de la Unión Europea, sobre todo de antibióticos de amplio espectro, que son los que tienen mayor impacto en el desarrollo de resistencias

a 2,4 mg/kg peso seco de lodo tratado. También han comenzado a detectarse otros antimicrobianos, entre ellos el sulfametoxazol, la trimetoprima o la azitromicina ^[17,18]. En España, la monitorización ambiental se está centrando en los fármacos de mayor consumo humano, y se encuentra orientada fundamentalmente hacia la valoración de efluentes de depuradoras y aguas superficiales ^[19]. No existen muchos estudios avalados por científicos españoles que realicen un seguimiento de estos residuos en los lodos, ni de su impacto tras su reutilización en suelos agrícolas.

Los datos muestran una gran heterogeneidad asociada a numerosos factores como densidad de población, pautas de consumo o tipo de sistema de tratamiento de las aguas residuales ^[20]. Los antimicrobianos que se detectan con mayor frecuencia en lodos son los macrólidos (32-195 µg/kg), las fluoroquinolonas (40-886 µg/kg) y las sulfonamidas (0-31 µg/kg) ^[17, 18, 20]. Se han detectado en suelos agrícolas a concentraciones máximas de 500 µg/kg ^[21] por su acumulación en suelos. Sirva como ejemplo el caso de las tetraciclinas, que han llegado a alcanzar valores de 86 - 118 mg tetraciclina/kg y 4,6-7,3 mg clortetraciclina/kg ^[22, 23].

Efectos medioambientales de la presencia de residuos de antibióticos

Aunque la concentración de fármacos en los lodos puede ser muy baja µg/Kg, muchos de ellos continúan siendo activos en el medio, sobre todo en el caso de los antibióticos. Y nos encontramos con que, al no ser sustancias peligrosas para la salud pública, como los pesticidas, no han sido sometidos al mismo *screening* respecto al estudio de sus posibles efectos adversos sobre el medio ambiente.



Una vez administrados y tras ser metabolizados van a parar, a través de las aguas residuales tratadas y los lodos, al medio ambiente a bajas concentraciones

Durante décadas se están vertiendo al medio a bajos niveles pero de una manera continua, por lo que los organismos del medio sufren una exposición crónica a estos compuestos.

Uno de los principales problemas que podría estar generando la exposición crónica a los antimicrobianos es la inducción en la aparición de resistencias, bien dentro del propio sistema de tratamiento, bien una vez liberados en el medio receptor, entre las poblaciones bacterianas de origen humano y las poblaciones naturales del ecosistema ^[24]. De esta forma, bacterias patógenas o no, pueden servir como reservorios de ge-

nes de resistencia y contribuir de este modo a la evolución y diseminación de estas resistencias en el medio. A partir de aquí, las poblaciones bacterianas resistentes pueden transmitir genes responsables de la resistencia, frecuentemente insertados en elementos móviles (plásmidos, transposones e integrones), de manera individual o agrupados dentro de estas estructuras (multi-resistencias), a otros microorganismos patógenos o no, que están compartiendo el mismo ambiente. De aquí pasan a los animales y alimentos y de estos al hombre, generando una espiral que en cada ciclo aumenta su peligrosidad ^[6, 7].



Latinstock

animales (cefalosporinas, macrólidos, penicilinas, quinolonas y aminoglucósidos), detectándose la necesidad de poner en marcha medidas que permitan mitigar la diseminación de las resistencias frente a ellos y mantener así su eficacia terapéutica. Entre estas medidas sería necesaria la existencia de una guía de práctica clínica de consenso amplio que incorpore criterios para un uso racional de los antibióticos, como por ejemplo, la prevalencia local de la resistencia ^[3].

La vigilancia de la resistencia bacteriana se ha realizado, en la mayoría de los casos, con microorganismos aislados de muestras clínicas, pero es importante estudiar también las bacterias aisladas de muestras ambientales con objeto de conocer cuál es su posible papel como reservorio de genes codificadores de resistencia ^[26]. El mecanismo de aparición de resistencias en el medio ambiente todavía no ha sido muy estudiado. Recientemente se han detectado, en ríos contaminados con quinolonas, bacterias con genes que confieren resistencia a las quinolonas ^[26, 27] y en suelo ^[28], y también se ha podido observar la relación existente entre las bacterias resistentes en ríos y en efluentes de EDARs ^[26].

No obstante, hasta el momento no se ha podido probar que los bajos niveles de antibióticos encontrados en el medio puedan o no puedan ejercer una presión ni sobre las poblaciones bacterianas ambientales, ni sobre la dispersión de los genes de resistencia ^[29].

Necesidad de un estudio de campo

Aunque los estudios de riesgo realizados en otros países sugieren que los niveles de antimicrobianos en el medio no suponen un riesgo para la salud huma-

Aunque la concentración de fármacos en los lodos puede ser muy baja, muchos de ellos continúan siendo activos en el medio, sobre todo los antibióticos

na ^[6], la verdad es que actualmente en España no existe una caracterización en este sentido. Ni siquiera se han estudiado de una manera exhaustiva los niveles que alcanzan en el suelo a través de la reutilización agraria de los lodos.

A nivel nacional, es un tema emergente que ha sido desarrollado en áreas puntuales de la Península ^[30], por lo que resulta de interés incrementar la información al respecto en otras áreas. Por eso, el propósito de este estudio es analizar, por un lado, la presencia de residuos de antibióticos de uso humano en los lodos procedentes de las plantas de tratamiento de aguas residuales y, por otro, el potencial de inducir la aparición de resistencias bacterianas en las principales poblaciones bacterianas consideradas en medicina humana.

Objetivos del estudio

Los principales objetivos de la presente investigación se centran básicamente en: a) establecer los niveles de emisión en los lodos procedentes de EDARs, como principal fuente emisora de residuos de antimicrobianos utilizados en clínica humana que alcanzan el medio ambiente de manera indirecta tras su reutilización agraria; y b) realizar una valoración del incremento o emergencia de resistencias en poblaciones bacterianas de los lodos de EDARs y de los suelos receptores.

Diferentes organismos internacionales han alertado sobre el incremento en la aparición de resistencias bacterianas a antimicrobianos ^[25], y en los últimos 10 años se han puesto en marcha numerosas iniciativas, como la Red Europea de Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos (EARSS), el Laboratorio Central de Referencia para la Resistencia a los Antimicrobianos (CRL-AR), el Grupo Científico Asesor en Resistencias Antimicrobianas (SAGAM-EMEA) o el Grupo de Trabajo sobre Resistencia Antimicrobiana (OIE, FAO, OMS). A nivel nacional, cabe destacar la creación de la Red de Vigilancia Veterinaria de Resistencias a Antimicrobianos. Los últimos avances en este campo han permitido priorizar los antimicrobianos que se consideran críticos para preservar la salud, tanto de personas como de

Metodología

Selección de los antimicrobianos objeto de este estudio

La selección de antibióticos se realizó atendiendo a tres variables: grado de consumo en medicina humana, capacidad de resistir a los tratamientos de depuración de las aguas residuales o persistencia, y nivel de resistencia bacteriana que presentan de acuerdo con los datos obtenidos por el grupo del Servicio de Enterobacterias del Centro Nacional de Microbiología.

Se seleccionaron inicialmente, del grupo de las tetraciclinas, la tetraciclina; del grupo de las sulfonamidas, el sulfametoxazol; del grupo de las quinolonas, la ciprofloxacina, y del grupo de los beta-lactámicos, la amoxicilina o, en su defecto, el ácido clavulánico (el anillo beta lactámico de la amoxicilina es fácilmente hidrolizable frente a beta-lactamasas, y sin embargo el ácido clavulánico es resistente a la acción de estas enzimas).

Identificación y selección de los puntos de emisión. Toma de muestras

Se han identificado como fuentes de emisión los lodos procedentes de EDARs. El área de estudio ha sido la comunidad autónoma de Castilla y León. Se han obtenido muestras de dos EDARs: una EDAR diseñada para servir un número de e-h >15.000, y una EDAR diseñada para servir un número de e-h <15.000. Las muestras se obtuvieron durante el mes de julio de 2011. La planificación y el desarrollo de los planes de muestreo se realizó teniendo en cuenta la norma UNE EN de calidad del agua: UNE-EN ISO 5667-13: 1998^[31].

Preparación de las muestras

Se han procesado siguiendo las recomendaciones indicadas en el método EPA 1694: *Pharmaceuticals and perso-*

nal care products in water, soil sediment, and biosolids by HPLC/MS/MS^[32], con modificaciones realizadas a partir de la bibliografía científica^[33,34].

Análisis cromatográfico

Se utilizó un HPLC 2695 (Waters) con horno de columnas, inyector automático y espectrómetro de masas 3100 MS (Waters). Se ha utilizado una columna Gemini-NX C18 (5 µm 110 150 x 4.6 mm) de Phenomenex. Las condiciones cromatográficas y del detector utilizadas se han basado en el método EPA 1694^[33] para la separación de los antibióticos de los grupos 1 (ciprofloxacina y sulfametoxazol) y 2 (tetraciclina).

Los iones utilizados para la cuantificación y sus tiempos de retención aparecen en la Tabla 1.

La calibración del equipo para la cuantificación de los residuos se realizó mediante la realización de curvas de calibración para cada uno de los antibióticos en estudio mediante el método de adiciones en matriz dopada, a diferentes concentraciones en progresión geométrica y seleccionadas en función del rango de concentración esperada en condiciones ambientales.

Tabla 1. Antibióticos en estudio, iones utilizados para su cuantificación y sus tiempos de retención en la matriz utilizada.

	m/z	tR
Tetraciclina	445,2	13,75
Ciprofloxacina	332,2	15,14
Sulfametoxazol	254,2	19,36

Tabla 2. Resultados obtenidos en los lodos estudiados. Límites de detección, límites de cuantificación y porcentajes de recuperación para cada antibiótico.

Antibiótico	LD (mg/Kg)	LQ (mg/Kg)	% Recuperación	Lodo 61	Lodo 62
Tetraciclina	0,585	1,123	66	< LD	< LD
Sulfametoxazol	0,0033	0,011	100	< LD	< LD
Ciprofloxacina	0,567	1,888	85	< LD	< LD

Screening genérico de resistencias. Caracterización ampliada y entorno genético de resistencias

Se han analizado las mismas dos muestras de lodos del objetivo anterior. Para ello, se preparó un homogeneizado de los lodos cogiendo cinco puntos del mismo y preparando diluciones 1:10 y 1:100. Se sembraron 200 µL de este homogeneizado en placas de MacConkey y MacConkey suplementado con antibiótico (ácido nalidixico, sulfonamidas, tetraciclina y cloranfenicol). Antes de la lectura de resultados se mantuvieron en incubación a 37° C durante 24 horas.

Para la identificación de las colonias, y dado que la morfología de las mismas era muy similar, se optó por llevar a cabo la identificación de una colonia de cada una de las placas de MacConkey.

Se realizó una identificación molecular basada en la amplificación y secuenciación del ADN16S ribosomal. Una vez obtenida la secuencia, se comprobó la identidad utilizando BLAST.

Resultados y discusión

Los niveles de residuos de antibióticos presentes en los lodos considerados en este estudio se encuentran por debajo del límite de detección del método analítico empleado para cada uno de los antibióticos en estudio (Tabla 2).

La ausencia de residuos de estos antibióticos podría ser debida a un descenso en los niveles de consumo de antibióticos en medicina humana durante los meses estivales^[30,35,36]. El uso de antibióticos

en España tiene un marcado carácter estacional, presentando el máximo en los meses invernales. La estacionalidad afecta fundamentalmente a los antibióticos que se emplean para infecciones de las vías respiratorias, como penicilinas, cefalosporinas y macrólidos^[3]. La ausencia de tetraciclina y sulfametoxazol en los lodos podría responder a diferencias de consumo, como pudimos observar en la introducción (Figura 2).

Hasta el momento se ha realizado pocos estudios sobre la presencia de residuos de antibióticos en lodos procedentes de EDARs. Los estudios de seguimiento ambiental de este tipo de residuos se han desarrollado hasta ahora en los influen-

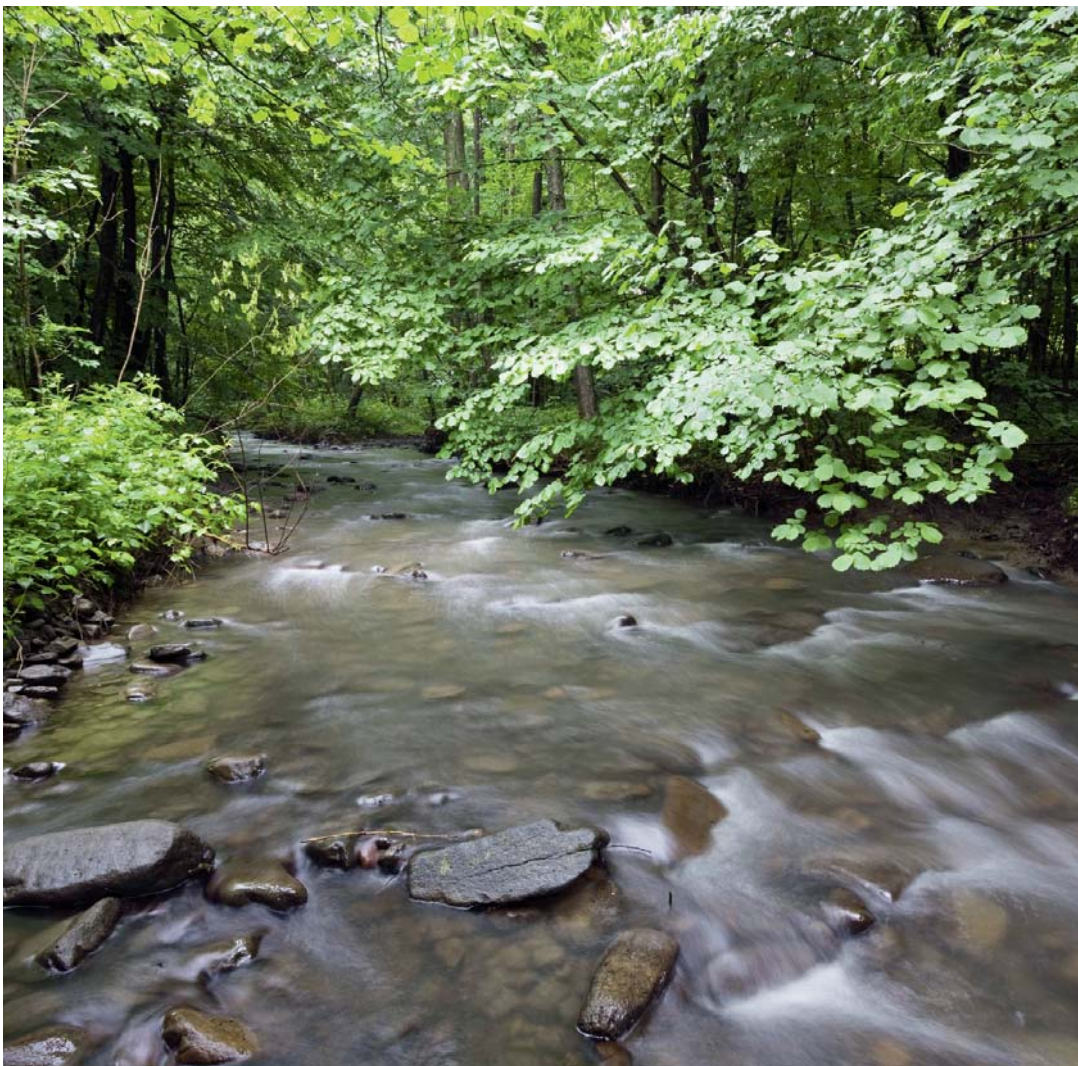
La ausencia de residuos de antibióticos en los lodos estudiados es debida a variaciones estacionales en el consumo de estos medicamentos

tes y efluentes de EDARs, confirmando su ausencia o describiéndose sus niveles en dichos efluentes^[18, 20, 37]. Sin embargo, en muchas ocasiones el hecho de que no se encuentren presentes en los efluentes no permite descartar que hayan sido eliminados, ya que se pueden encontrar en los lodos. Se ha observado que, en función de sus propiedades físico-químicas, pueden presentar una mayor o menor afinidad por la materia orgánica, cationes, metales, etc. Y en fun-

ción a su vez de estas características específicas, los residuos de los medicamentos se van a distribuir a lo largo de las líneas de tratamiento de las EDARs, bien en la línea de aguas o bien en la línea de lodos.

Por ejemplo, los antibióticos que se han seleccionado para este estudio de campo presentan por regla general una elevada capacidad de adsorción a los lodos, constituyéndose esta vía como su principal ruta de eliminación de las aguas tratadas^[6, 37]. Se ha detectado ciprofloxacina a niveles de 1,4 – 3,1 mg/Kg peso seco, niveles de 86 - 118 mg tetraciclina/Kg de tetraciclina, y para el sulfametoxazol, niveles que pueden alcanzar 31 µg/kg peso seco en lodos^[17, 18, 20, 22, 23, 38]. Más interesante aún es su persistencia en suelos tratados con lodos^[37], donde se van acumulando en las capas superficiales del suelo con una movilidad limitada y un reducido potencial de alcanzar las capas freáticas.

Los resultados obtenidos en los estudios de resistencia han resultado negativos para las especies y grupos de antibióticos incluidos en este estudio. Una de las causas podría ser el tratamiento a elevadas temperaturas que sufren los lodos de depuradora para poder ser reutilizados cumpliendo los criterios sanitarios referentes a microorganismos^[13], confirmándose el cumplimiento de los criterios microbiológicos. Únicamente se observó crecimiento de colonias correspondientes a la bacteria *Pseudomonas pseudoalcaligenes*. Esta especie bacteriana forma parte de los *biofilms* que se utilizan en los procesos biológicos de depuración de agua. Existen pocos trabajos que reflexionen sobre el papel que puedan jugar estas bacterias una vez alcanzan el



Latinstock

medio ambiente, sobre todo en la resistencia a antibióticos y su dispersión. La resistencia fenotípica a los antibióticos en bacterias de *biofilms* sería positiva desde el punto de vista del funcionamiento del sistema de tratamiento, que directamente podría proteger el medio receptor de la liberación de antibióticos ^[29]. Aunque, por otra parte, una vez en el medio ambiente podrían favorecer la dispersión de la resistencia ^[39]. No obstante, hasta el momento no se ha podido probar que las concentraciones extremadamente reducidas de antibióticos en el medio puedan o no puedan ejercer una presión sobre las poblaciones bacterianas ambientales o sobre la dispersión de los genes de resistencia ^[29].

Conclusiones

Los trabajos desarrollados en este estudio nos permiten alcanzar varias conclusiones. Por un lado, que los lodos estudiados no presentan niveles detecta-

La información generada en estudios de campo puede servir de base científica para la toma de decisiones por los grupos de trabajo de las agencias del medicamento y por las instituciones gestoras de los lodos

bles con el procedimiento empleado. Y que esta ausencia de residuos de antibióticos se puede relacionar con una reducción en el consumo de antibióticos; esto es, la cantidad de residuos de antibióticos que podrían alcanzar el suelo tras, por ejemplo, una reutilización agraria de los lodos como enmienda orgánica depende de las variaciones anuales de consumo. Este hecho podría ser una variable a tener en cuenta en la planificación de la gestión de los lodos procedentes de depuradoras, de tal manera que la reutilización de los lodos en campos de cultivo se pudiese realizar en épocas del año con menor cantidad de residuos de antibióticos.

Por otro lado, estudios de campo similares al presentado en este artículo ofrecen información muy importante sobre

las concentraciones ambientales reales de los antibióticos en los diferentes compartimentos ambientales, así como sobre su distribución y dinámica en el medio. Esta información puede servir de base científica para la toma de decisiones por los grupos de trabajo de las agencias europeas del medicamento, con objeto de valorar el riesgo ambiental (evaluación del riesgo ambiental) de los medicamentos en proceso de autorización de comercialización. Es obligatorio, por parte de la empresa farmacéutica que presenta un medicamento en solicitud de registro y autorización de comercialización a la correspondiente agencia nacional del medicamento, presentar su evaluación de riesgo ambiental ^[40], realizada por expertos conforme a unos documentos o guías técnicas ^[41]. En muchas ocasiones, la estimación de este riesgo conforme a las guías requiere un estudio de campo que permita determinar la situación real de ese medicamento tras su llegada al medio en las condiciones ambientales en las que se está utilizando.

Por otra parte, este estudio supone un paso innovador en los campos de las resistencias bacterianas y de los residuos ambientales de antibióticos, pues es la primera vez que se intentan relacionar ambos hechos para rellenar un vacío informativo allí donde, como hemos visto anteriormente, lo había. ♦

AGRADECIMIENTOS

El desarrollo de este proyecto, así como el contrato del Técnico Superior de Actividades Técnicas y Profesionales, están financiados por el proyecto INIA RTA2010-00066-CO2-02, subvencionado por la convocatoria 2010 del Plan Nacional I+D del Ministerio de Ciencia e Innovación.



Latinstock

PARA SABER MÁS

- [1] Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2007. El mercado de medicamentos del Sistema Nacional de Salud 2007.
- [2] AEMPS, 2009. Uso de antibióticos en España. *Online*: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antibioticos.pdf>
- [3] Lázaro-Bengoa, E.; De Abajo Iglesias, F.J.; López-Navas, A. y Fernández-Cortizo, M.J. 2010. Uso de antibióticos en España y marco regulador para su desarrollo clínico en la Unión Europea. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 28(4):10-16.
- [4] Kostich, M.S. y Lazorchak, J. 2008. Risks to aquatic organisms posed by human pharmaceutical use. *Sci. Total Environ.* Vol. 389: 329-339.
- [5] Lienert, J.; Güdel, K. y Escher, B.I. 2007. Screening method for ecotoxicological hazard assessment of 42 pharmaceuticals considering human metabolism and excretory routes. *Environ. Sci. Technol.* 41: 4471-4478.
- [6] Kim, S. y Aga, D. 2007. Potential ecological and human health impacts of antibiotics and antibiotic-resistant bacteria from wastewater treatment plants. *J. Toxicol. Environ. Health*, Vol. 10: 559-573.
- [7] Kümmerer, K. 2004. Resistance in the environment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2004) 54, 311-320.
- [8] Kinney, C.A.; Furlong, E.T. y Cahill, J.D. 2006. Presence and distribution of wastewater derived pharmaceuticals in soil irrigated with reclaimed water. *Toxicol. Chem.* 25(2): 317-326.
- [9] Council Directive 91/271/EEC, of 21 May 1991, concerning urban waste-water treatment.
- [10] Real Decreto-Ley 11/1995, de 28 de diciembre, por el que se establecen las normas aplicables al tratamiento de las aguas residuales urbanas.
- [11] Real Decreto 509/1996, de 15 de marzo, de desarrollo del Real Decreto-Ley 11/1995, de 28 de diciembre, por el que se establecen las normas aplicables al tratamiento de las aguas residuales urbanas.
- [12] Council Directive 86/278/EEC, of 12 June 1986, on the protection of the environment, and in particular of the soil, when sewage sludge is used in agriculture
- [13] Real Decreto 1310/1990, de 29 de octubre, por el que se regula la utilización de los lodos de depuración en el sector agrario.
- [14] MARM, 2009. Producción y destino de lodos de instalaciones de depuración. En: Perfil Ambiental de España 2007. Ed. Ministerio de Medio Ambiente, Rural y Marino.
- [15] Carballa, M.; Fink, G.; Omil, F. y Leima, J.M. 2008. Comparison of predicted and measured concentrations of selected pharmaceuticals, fragrances and hormones in Spanish sewage. *Chemosphere*. 72(8):1118-23.
- [16] Golet, E.M.; Xifra, I.; Siegrist, H.; Alder, A.C. y Giger, W. 2003. Environmental exposure assessment of fluoroquinolone antibacterial agents from sewage to soil. *Environ. Sci. Technol.* 37(15): 3243-3249.
- [17] Göbel, A.; Thomsen, A.; McArdell, C.S.; Alder, A.C.; Löffler, D. y Ternes, T. 2005. Extraction and determination of sulphonamide and macrolide antimicrobials and trimethoprim in sewage sludge. *J. Chromatogr. A*. 1085: 179-189.
- [18] Muñoz, M.J.; Gómez-Ramos, A.; Agüera, J.F.; García-Reyes, A.; Molina-Díaz, R. y Fernández-Alba, A. 2009. Chemical evaluation of contaminants in wastewater effluents and the environmental risk of reusing effluents in agriculture. *Trends Anal. Chem.*, 28: 676-694
- [19] Kümmerer, K. 2008. *Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risks*. 3rd edn. Springer-Verlag, Heidelberg, Berlin.
- [20] Xu, W.H.; Zhang, G.; Zou, S.C.; Li, X.D. y Liu, Y.C. 2007. Determination of selected antibiotics in the Victoria Harbour and the Pearl River, South China, using high-performance liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Environ. Pollut.* 145: 672-679.
- [21] Karci, A. y Balcioglu, A. 2009. Investigation of the tetracycline, sulfonamide, and fluoroquinolone antimicrobial compounds in animal manure and agricultural soils in Turkey. *Science of the Total Environment*, 407 (16): 4652-4664.
- [22] Hamscher, G.; Sczesny, S.; Höper, H. y Nau, H. 2002. Determination of persistent tetracycline residues in soil fertilized with liquid manure by high performance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Anal. Chem.* 74: 1509-1518.
- [23] Jacobsen, A.M.; Halling-Sørensen, B.; Ingerslev, F. y Hansen, S.H. 2004. Simultaneous extraction of tetracycline, macrolide and sulphonamide antibiotics from agricultural soils using pressurized liquid extraction, followed by solid-phase extraction and liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*. 1038:157-170.
- [24] Rodríguez, C.; Lang, L.; Wang, A.; Altendrog, K.; García, F. y Lipski, A. 2006. Lettuce for human consumption collected in Costa Rica contains complex communities of culturable oxytetracycline and gentamicin resistant bacteria. *App. Environ. Microbiol.* Vol. 72 (9): 5870-5876.
- [25] FAO/OIE/WHO, 2003, 2004. Expert Workshop on Non-Human Antimicrobial Usage and Antimicrobial resistance: Scientific assessment / Management Options. Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials. Geneva, Switzerland. 1-5. 2003 and 2007.
- [26] Watkinson, A.J.; Micalizzi, G.B.; Graham, G.M.; Bates, J.B. y Costanzo, S.D. 2007. Antibiotic resistance *Escherichia coli* in wastewaters, surface waters, and oysters from and urban riverine system. *App Environ. Microbiol.* Vol 73(17): 5667-5670.
- [27] Cattoir, V.; Poirel, L.; Aubert, C. y Nordmann, H. 2008. Unexpected occurrence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants in environmental *Aeromonas* spp. *Emerg. Infect. Dis* 14, 231
- [28] Schmidt, T.; Ebert, J.; Lamshoft, M.; Schumacher, R.; Ji, R. y Schaffer, A. 2008. Fate in soil of 14C-sulfadiazine residues contained in the manure of young pigs treated with a veterinary antibiotic. *J. Environ. Sci. Health B*. 42: 8-20.
- [29] Baquero, F.; Martínez, J.L. y Cantón, R. 2008. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Environmental Biotechnology* 19(3):260-265.
- [30] Nieto, A.; Borrull, F.; Pocurrull, E. y Marce, R. 2010. Occurrence of pharmaceuticals and hormones in sewage sludge. *Environ. Toxicol. and Chem.* 29(7): 1484-1489.
- [31] UNE-EN ISO 5667-13:1998. Calidad del agua. Muestreo. Parte 13: Guía para el muestreo de lodos procedentes de aguas residuales y de las instalaciones de tratamiento del agua. (ISO 5667-13:1997).
- [32] EPA 1694: Pharmaceuticals and personal care products in water, soil sediment, and biosolids by HPLC/MS/MS (EPA, 2007).
- [33] McArdell, C.S.; Alder, A.C.; Göbel, A.; Löffler, D.; Suter, M.J.F. y Ternes, T.A. 2006. Analytical methods. In: Human pharmaceuticals, hormones and fragrances. The challenge of micropollutants in urban water management. Edited by: Ternes, T.A. y Joss, A. 2006
- [34] Ternes, T.A., 2001. Analytical methods for the determination of pharmaceuticals in aqueous environmental samples. *Trends in Anal. Chem.* 20: 419-434.
- [35] Castiglioni, S.; Bagnati, R.; Fanelli, R.; Pomati, F.; Calamari, D. y Zucato, E. 2006. Removal of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Italy. *Environmental Science and Technology*. 40: 357-363.
- [36] Choi, K.; Kim, Y.; Park, J.; Park C.K.; Kim, M.; Kim, H.S. y Kim, P. 2008. Seasonal variations of several pharmaceutical residues in surface water and sewage treatment plants of Han River, Korea. *Science of the Total Environment*. 405: 120-128.
- [37] Golet, E.M.; Strehler, A.; Alder, A.C. y Giger, W. 2002. Determination of fluoroquinolone antibacterial agents in sewage sludge and sludge-treated soil using accelerated solvent extraction followed by solid-phase extraction. *Anal. Chem.* 74:5455-5462.
- [38] Martínez-Carballo, E.; González-Barreiro, C.; Scharf, S. y Gans, O. 2007. Environmental monitoring study of selected veterinary antibiotics in animal manure and soils in Austria. *Environ. Pollut.* 147(2): 570-579
- [39] Schlüter, A.; Szczepanowski, R.; Kurz, N.; Schenker, S.; Krahn, I. y Pühler, A. 2007. Erythromycin resistance-conferring plasmid pRSB105, isolated from a sewage treatment plant, harbours a new macrolide resistance determinant, an integron-containing Tn402-like element, and large region of unknown function. *Appl. Environ. Microbiol.* 73: 1952-1960.
- [40] Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of 6 November 2001, on the community code relating to medicinal products for human use.
- [41] Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4447/00. Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use. European Medicines Agency. Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use.