

Plan Nacional Resistencia Antibióticos

Residuos de antibióticos en estaciones depuradoras de aguas residuales y aguas superficiales



PRAN Medioambiente
Fase 2

Informe 2.2



MINISTERIO
DE SANIDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

**Agencia Española de Medicamentos
y Productos Sanitarios (AEMPS)**

Calle Campezo, 1, Edificio 8 • E-28022 Madrid

<https://www.aemps.gob.es>

<https://resistenciaantibioticos.es>

Fecha de publicación: 7 de febrero de 2024

NIPO: 134-24-001-6

Se autoriza la reproducción del contenido de este informe siempre que la fuente sea reconocida.

Índice de contenidos

1. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos - Medioambiente (PRAN-MA)	8
2. Resumen ejecutivo	10
3. Introducción	13
3.1. Marco legal	14
3.1.1. Directiva marco de agua	14
3.1.2. Tratamiento de aguas residuales urbanas: Directiva 91/271/CEE	16
3.2. Censo Nacional de Vertidos	17
4. Material y métodos	21
4.1. Origen de los datos	22
4.2. Puntos de muestreo	22
4.3. Análisis de las muestras	24
4.3.1. Antibióticos analizados	24
4.3.2. Procesado de las muestras	24
4.4. Validación del método. Parámetros de calidad	25
5. Resultados	27
5.1. Residuos por antibióticos y punto de muestreo	28
5.1.1. Eritromicina	28
5.1.2. Azitromicina	29
5.1.3. Claritromicina	30
5.1.4. Amoxicilina [Σ (amoxicilina + amoxicilina-metilada + (5r,5s)amoxicilina)]	31
5.1.5. Ciprofloxacino	32
5.2. Estacionalidad de los residuos de antibióticos en EDAR	32
5.3. Concentración de residuos en EDAR y MR	34
5.3.1. Concentraciones totales absolutas en 2019 por localizador	35
5.3.2. Concentraciones por antibiótico en EDAR y su MR	36
5.3.3. Porcentajes de cada antibiótico en 2019 en EDAR y MR	38
5.3.4. Residuos de antibióticos en MR sin muestreo en EDAR	40
5.4. Discusión	40
5.4.1. Fechas de muestreo	41
5.4.2. Relación con las propiedades físico-químicas de los antibióticos	42
5.4.3. Otros aportes	42
5.4.4. Factores que afectan a la concentración de los antibióticos en el muestreo	43
6. Conclusiones	45
7. Anexo I: Información técnica sobre el tratamiento de aguas residuales en EDAR	48
8. Anexo II. Información sobre los puntos de muestreo (suministrada por MITECO, DGA)	50
9. Bibliografía	52

Índice de tablas

Tabla 3-1. Antibióticos en la Lista de Observación de la DMA y año de entrada en lista.....	16
Tabla 3-2. Clasificación de los vertidos de naturaleza industrial según la actividad industrial acorde al anexo IV del RD 849/1986, de 11 de abril, por el que se aprueba el Reglamento del Dominio Público Hidráulico	19
Tabla 4-1. Resumen de las estaciones de muestreo por cuenca y su mapa correspondiente	22
Tabla 4-2. Criterios de validación para las medidas	24
Tabla 5-1. Residuos de eritromicina a la salida de la EDAR y en el MR en 2018 y 2019	27
Tabla 5-2. Residuos de azitromicina a la salida de la EDAR y en el MR en 2018 y 2019.....	28
Tabla 5-3. Residuos de claritromicina a la salida de la EDAR y en el MR en 2018 y 2019	29
Tabla 5-4. Residuos de amoxicilina (Σ (amoxicilina + amoxicilina-Metilada + (5R,5S)amoxicilina)) a la salida de la EDAR y en el MR en 2019.....	30
Tabla 5-5. Residuos de ciprofloxacino a la salida de la EDAR y en el MR en 2019.....	31
Tabla 5-6. Cociente de las concentraciones de macrólidos (eritromicina, azitromicina y claritromicina) en las EDAR en 2019 y 2018 (EDAR2019/EDAR2018 i.e. otoño/primavera).....	34
Tabla 5-7. Cociente de la concentración de antibióticos MR 2018/EDAR2018.....	37
Tabla 5-8. Cociente de la concentración de antibióticos MR 2019/EDAR2019.....	38

Índice de figuras

Figura 3-1. Mapa de demarcaciones hidrográficas en España.....	16
Figura 3-2. Clasificación del tipo de vertido según su naturaleza	19
Figura 4-1. Estaciones de la Lista de Observación en España	21
Figura 5-1. Consumo en salud humana en España de los antibióticos de la lista de observación de la DMA.....	32
Figura 5-2. Consumo en salud humana en España de eritromicina, azitromicina y claritromicina.	33
Figura 5-3. Concentración total (ng/L) en EDAR por orden descendente de los 5 antibióticos para 2019.	35
Figura 5-4. Concentración total (ng/L) en MR por orden descendente de los 5 antibióticos para 2019.	36
Figura 5-5. Porcentaje en la EDAR de cada uno de los cinco antibióticos medidos por localizador en 2019	39
Figura 5-6. Porcentaje en el MR de cada uno de los antibióticos medidos por localizador en 2019.....	39
Figura 6-1. El medioambiente como actor y escenario de la transmisión de la resistencia a los antimicrobianos.....	46

GRUPO DE TRABAJO DE RESISTENCIAS EN EL MEDIOAMBIENTE

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

CARAPETO GARCÍA, Ricardo

Coordinación del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos en Medioambiente.

HARO CASTUERA, Amparo

Área de Evaluación de Riesgos Ambientales, Departamento de Medicamentos Veterinarios, AEMPS.

DE LA CASA RESINO, Irene

Área de Evaluación de Riesgos Ambientales, Departamento de Medicamentos Veterinarios, AEMPS.

VILLAR GÓMARA, Laura

Unidad de Coordinación del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) en salud humana.

Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico (MITECO). Dirección General del Agua (DGA).

PUIG INFANTE, Alejandra

Subdirección General de Protección de las Aguas y Gestión de Riesgos de la DGA.

CRESPO INIESTA, Paloma

Subdirección General de Protección de las Aguas y Gestión de Riesgos de la DGA.

ALÁNDEZ RODRÍGUEZ, Juan

Subdirección General de Protección de las Aguas y Gestión de Riesgos de la DGA.

Tecnologías y Servicios Agrarios, S. A. (TRAGSATEC).

VILLEGAS GRONDONA, Julia M^a

Gerencia de Planificación y Gestión Hídrica

Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).

BARTOLOMÉ RODRÍGUEZ, Arancha

Laboratorio de Espectrometría de Masas-Contaminantes Orgánicos, Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua (IDAEA-CSIC),

HERRERA HERNÁNDEZ, Eva M^a

Laboratorio de Espectrometría de Masas-Contaminantes Orgánicos, Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua (IDAEA-CSIC)

FLORES RUBIO, Cintia

Laboratorio de Espectrometría de Masas-Contaminantes Orgánicos, Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua (IDAEA-CSIC).

CAIXACH, Josep

Laboratorio de Espectrometría de Masas-Contaminantes Orgánicos, Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua (IDAEA-CSIC).

Unidad de coordinación del plan nacional frente a la resistencia a los antibióticos.

LÓPEZ NAVAS, Antonio

Coordinación del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos. Salud Humana

MUÑOZ MADERO, Cristina

Coordinación del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos. Sanidad Animal

TEIXEIRA JUSTO, Cristiana Isabel

Unidad de Coordinación del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) en sanidad animal.

SANTACREU GARCÍA, María

Unidad de Coordinación del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) en comunicación.

CASADO BOLAÑOS, Natalia

Unidad de Coordinación del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) en comunicación.

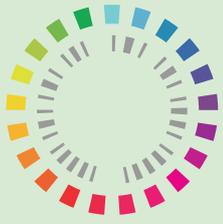
MACARRO MARTÍN, Noelia

Unidad de Coordinación del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) en comunicación.

La información incluida en este documento representa la revisión realizada por los autores y no debe entenderse como posición de las Agencias u Organizaciones en las que trabajan.

Se autoriza la reproducción del contenido de este informe siempre que la fuente sea reconocida.

Cita sugerida: Plan Nacional Frente a la Resistencia a los Antibióticos Medioambiente (PRAN-MA) 2023. INFORME PRAN-MA 2.2: RESIDUOS DE ANTIBIÓTICOS EN ESTACIONES DEPURADORAS DE AGUAS RESIDUALES Y AGUAS SUPERFICIALES. NIPO: 134-24-001-6



PRAN

1. PLAN NACIONAL FRENTE A LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS MEDIOAMBIENTE (PRAN-MA)



La aparición y propagación de bacterias resistentes (ARB, por sus siglas en inglés) y de genes de resistencia (ARG, por sus siglas en inglés) a los antibióticos constituye una de las amenazas más graves a las que se enfrenta la salud pública y la sanidad animal hoy en día. No obstante, aunque los mayores problemas se observan en el entorno clínico, el medioambiente (MA) desempeña un papel fundamental en la creación y diseminación de dichas resistencias. Con el objetivo de profundizar en el conocimiento del papel del medioambiente en la producción y transferencia de resistencias, en el año 2019, el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) crea el Grupo de Trabajo de Resistencias en el MA (PRAN-MA) con los siguientes objetivos específicos:

- Identificar qué áreas de conocimiento son de interés en lo referente al papel de las resistencias en el medioambiente;
- Avanzar en el desarrollo de herramientas que permitan categorizar riesgos para la salud pública y la sanidad animal;
- Elaborar un informe de conclusiones que permita desarrollar acciones futuras.

Para cumplir con los objetivos planteados, se desarrolló un plan de trabajo que comenzó durante el PRAN 2019-2022, dividido en 3 fases:

- **Fase 1:** Identificación de los puntos de emisión de determinantes de resistencias al medioambiente y en la caracterización del comportamiento medioambiental de los antibióticos de mayor uso. Como resultado de esta primera fase se elaboraron los siguientes informes:

- Fase 1.1: Estudio de las principales fuentes de emisión, rutas de dispersión y vías de exposición a los antimicrobianos, bacterias resistentes y genes de resistencia antimicrobiana para personas y animales resistenciaantibioticos.es.
- Fase 1.2: Destino y comportamiento ambiental de antimicrobianos y su relevancia en la resistencia resistenciaantibioticos.es.
- **Fase 2:** Estudio de los datos de monitorización ambiental y posibles mejoras de los planes de monitorización.
 - Fase 2.1: Metodología de muestreo y estudio de la presencia de genes y bacterias resistentes en el MA.
 - Fase 2.2: Monitorización de antibióticos en el MA.
- **Fase 3:** Metodología de análisis de riesgos y posible impacto en salud pública y animal de las resistencias en el medioambiente.

Actualmente, el grupo de trabajo de resistencias en el MA está formado por personal perteneciente a centros de investigación y de otras administraciones públicas. Es un grupo dinámico que se actualiza con expertos en la materia de interés en cada momento.

Este informe, que se corresponde con la fase 2.2 del plan de trabajo del PRAN-MA en la que se monitorizan determinados antibióticos en el MA, se enmarca dentro de la línea estratégica de vigilancia del PRAN. Han participado expertos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), del Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico (MITECO) y del Centro Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).



PRAN

2. RESUMEN EJECUTIVO

La monitorización ambiental de los antimicrobianos es una parte importante en los planes de acción frente a la resistencia antimicrobiana, integrando cada vez más la perspectiva de “Una sola Salud”. La Directiva Marco del Agua (DMA) es el marco legislativo de protección y gestión del agua en Europa. Como consecuencia de la aplicación de esta Directiva y de sus Directivas derivadas, en el control del estado de las aguas superficiales, se incluye la vigilancia de muchos parámetros, entre ellos, de los antibióticos incluidos en la Lista de Observación. Las autoridades deben obtener datos de concentración en el agua superficial de las sustancias de la lista de observación, con calidad suficiente para evaluar su riesgo y, si es necesario, regular en consecuencia. La Comisión Europea revisa la lista cada dos años y cada sustancia no puede permanecer en la lista más de cuatro años. En 2015, se incluyeron los antibióticos eritromicina, azitromicina y claritromicina (macrólidos), manteniéndose en 2018 e incluyendo, además, amoxicilina y ciprofloxacino.

La Dirección General del Agua (DGA) del Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico (MITECO) coordina en España el seguimiento de las sustancias de la Lista de Observación. Este se hace en puntos de muestreo seleccionados en Estaciones Depuradoras de Aguas Residuales (EDAR) y en Medio Receptor (MR). La DGA también actualiza el censo de vertidos autorizados en todas las Demarcaciones Hidrográficas (DH). Los vertidos pueden aportar sustancias farmacéuticas al agua superficial, incluidos los antibióticos.

En este informe se muestra un resumen e interpretación de los resultados del monitoreo de los antibióticos incluidos en las Listas de Observación en 2015 y 2018, en 36 puntos de muestreo de 10 DH, proporcionados por la DGA del MITECO en 2018 y 2019. De estos 36 puntos, hay 32 que se pueden considerar como pares ya que una de las muestras del par es del efluente de una EDAR y la otra muestra lo es de su MR. Además, hay 4 puntos sólo en MR. En este informe se ha asignado un localizador a cada par EDAR/MR y también a los MR sin EDAR para facilitar la lectura y la interpretación de los datos.

El consumo de los antibióticos analizados en salud humana en 2018 y 2019 responde a un patrón estacional claro sobre todo para la amoxicilina, la azitromicina y la claritromicina, con el máximo consumo en el primer trimestre del año (invierno) y el mínimo en el tercer trimestre (verano). La comparación de los datos en EDAR de 2018 (tomados en primavera) frente a 2019 (tomados en otoño), no permitió sacar conclusiones sobre como la estacionalidad afectó a los resultados de monitoreo de la Lista de Observación.

En las muestras del efluente de la EDAR de 2019 y, teniendo en cuenta los cinco antibióticos objeto de estudio (eritromicina, azitromicina y claritromicina, amoxicilina y ciprofloxacino), la suma total de sus concentraciones superó el valor de 1 µg/L en los localizadores de Córdoba, Zaragoza, Alicante y Valencia. En MR, ese mismo año, la suma total de sus concentraciones no superó 1 µg/L en ningún localizador. Aunque la suma superó los 0,5 µg/L totales en los localizadores de Vitoria, Albacete y Alicante. La concentración total

disminuyó en el MR con respecto a la EDAR en todos los localizadores excepto en Vitoria y Toledo. La disminución de la suma de concentración total de los cinco antibióticos fue notable sobre todo en Córdoba, Valencia y Zaragoza en MR frente a los totales en la EDAR.

Se analizó la concentración en MR con respecto a la EDAR mediante los cocientes MR/EDAR. En 2018, sólo había medidas para los tres antibióticos macrólidos para cada uno de los 16 pares MR-EDAR y, por tanto, se obtuvieron 48 cocientes. La concentración en MR fue inferior a la de la EDAR en 40 casos, con 7 de ellos donde la disminución es superior al 90%. Se superó a la de la EDAR en 8 casos (2 localizadores para eritromicina, 3 para azitromicina y 3 para claritromicina).

En 2019, año en el que se analizaron los tres antibióticos macrólidos, amoxicilina y ciprofloxacino, se obtuvieron 80 cocientes. Hubo una mayoría de casos (67) donde la concentración en MR disminuyó con respecto a la de la EDAR correspondiente, superándose un 90% de reducción en 12 casos. La concentración en MR fue mayor a la de la EDAR en 13 casos (4 localizaciones para la azitromicina, en 5 para la claritromicina, en 1 para la amoxicilina y en 3 para el ciprofloxacino).

En cuanto a los porcentajes de cada antibiótico por localizador, en 2019 los 5 antibióticos estaban presentes en 5 de las 16 EDAR. El patrón de antibiótico predominante en los efluentes de EDAR fue distinto según el localizador, pero la concentración más alta en su localizador fue, en general, para azitromicina y ciprofloxacino. La amoxicilina predominó en los efluentes de EDAR de 4 (del total de 16) localizadores. En los MR se observó menor variedad de antibióticos y aumento del porcentaje de claritromicina sobre el total en algunos localizadores. Para las muestras obtenidas sólo en MR (sin correspondiente muestra en EDAR) en 2019, la suma total de los cinco antibióticos del localizador de Albacete sobrepasó los 0,8 µg/L.

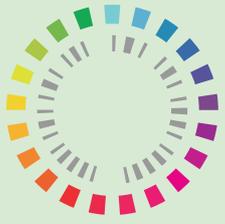
Se han analizado factores que pueden afectar a los resultados de los muestreos y que se deben tener en cuenta al diseñar planes de monitoreo de antimicrobianos en agua superficial:

- Estacionalidad del consumo: se aconseja el muestreo coincidiendo con los picos de consumo en salud humana (en España, en invierno);
- Propiedades físico-químicas tales como la solubilidad, reparto, estabilidad de la molécula. La amoxicilina es químicamente el más inestable de los antibióticos medidos y el más consumido. Sin embargo, no es el de mayor concentración en MR y EDAR. Los macrólidos tienden a adsorberse a materia orgánica, y podrían quedar retenidos en lodo de depuradora o en otro material orgánico;
- Otros aportes: las aguas pueden recibir los antibióticos debido al consumo en salud humana, pero también puede llegar a las aguas un aporte difícil de calcular, aunque posible, a partir de animales tratados que depositan su excreta en el ámbito urbano (animales de compañía) o en terreno agrícola (animales para el consumo humano).

Además, para interpretar los resultados y diseñar planes de muestreo se debe tener en cuenta:

- La eficiencia del tratamiento que recibe el agua en la EDAR (se muestrea el efluente);
- La contaminación de la masa de agua que puede venir de aguas arriba del punto de muestreo;
- Condiciones edafoclimáticas de la zona tales como el caudal del curso de agua y la temperatura ambiente.

Las conclusiones de este informe se tendrán en cuenta en el futuro al diseñar planes de muestreo de este tipo de moléculas en el agua superficial.



PRAN

3. INTRODUCCIÓN

El presente informe tiene como objetivo resumir e interpretar los resultados de 2018 y 2019 de la monitorización de los antibióticos incluidos en la Lista de Observación de la Directiva Marco del Agua (en lo sucesivo, DMA) en España. Es el resultado de la colaboración del Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico (Dirección General del Agua) y el Ministerio de Sanidad (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios-AEMPS, Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos-PRAN). Las conclusiones contribuirán a elaborar una propuesta de mejora para la monitorización y vigilancia de antibióticos en aguas continentales para los próximos años.

3.1. MARCO LEGAL

En los últimos años, numerosas iniciativas apuestan por el conocimiento de la presencia medioambiental de residuos de antimicrobianos. Así, el vigente Plan de acción frente a la resistencia a antimicrobianos de la Unión Europea (2017), reconoce la importancia de la monitorización de los antibióticos en el MA y se marca como objetivo el reforzar la monitorización ambiental de antimicrobianos (Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos Medioambiente (PRAN-MA) Informe 1.1, 2022).

El Plan de acción frente a la resistencia a antimicrobianos de la Unión Europea (2017), reconoce la importancia de la monitorización de los antibióticos en el medioambiente

Las normativas Comunitarias sobre protección de las aguas y sus respectivas transposi-

ciones al derecho español son numerosas y su descripción está fuera de los objetivos de este informe. La información se puede encontrar en la página web del Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico MITECO. Para comprender como esta legislación determina el seguimiento de los antibióticos en el medio acuático, es importante destacar la Directiva 2000/60/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de octubre de 2000, por la que se establece un marco comunitario de actuación en el ámbito de la política de aguas (conocida como la Directiva Marco del Agua) y la Directiva 91/271/CEE del Consejo, de 21 de mayo de 1991, sobre el tratamiento de las aguas residuales por su posible impacto en la gestión de residuos de antibióticos en el MA.

3.1.1 Directiva Marco de Agua

La DMA nació como respuesta a la necesidad de unificar las actuaciones en materia de gestión de agua en la Unión Europea (UE) y tiene entre sus principales objetivos la protección y mejora de las masas de agua superficiales y subterráneas y la de sus ecosistemas asociados, la reducción progresiva de la contaminación además de garantizar el suministro suficiente de agua superficial o subterránea en buen estado. En España, la Directiva 2000/60/CE se incorpora al derecho español mediante el Real Decreto Legislativo (RDL) 1/2001 de 20 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Aguas.

La Ley 62/2003, de 30 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y del orden social incluye, en su artículo 129, la modificación del texto refundido de la Ley de Aguas, aprobado por RDL 1/2001 (Ministerio de

Medio Ambiente, 2001). En el artículo 16 bis.1 del RDL 1/2001 se define como demarcación hidrográfica (DH) la zona terrestre y marina compuesta por una o varias cuencas hidrográficas vecinas y las aguas de transición, subterráneas y costeras asociadas a dichas cuencas. En España, la delimitación de las DHs y la composición de sus respectivos Comités de Autoridades Competentes se han fijado normativamente en los Reales Decretos (RD) 125/2007 y RD 126/2007 y sus

modificaciones RD 29/2011 y RD 1626/2011. La legislación sobre aguas se puede consul-

Desde 2018, se monitorizan varios antibióticos en aguas superficiales de España

tar en los Códigos de Aguas (Normativa Estatal y Autonómica) de la Biblioteca Jurídica Digital de la Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado (véase bibliografía).

Figura 3-1. Mapa de demarcaciones hidrográficas en España.



La Directiva 2013/39/UE, de 12 de agosto de 2013 introduce, entre otras cuestiones, un nuevo mecanismo denominado “Lista de Observación” (en inglés “Watch List”) para aguas superficiales. La Lista de Observación es una lista de sustancias químicas definida por criterios científicos por el “Joint Research Centre” (JRC) y el objetivo de la Directiva es recoger datos de calidad de las concentraciones de esas sustancias en el medio acuático. La Comisión Europea (CE), usa los datos obtenidos para realizar evaluaciones de riesgo mediante las cuales se determinan las sustan-

cias de la Lista de Observación que pasan a ser sustancias prioritarias y regular en consecuencia, estableciendo, si es necesario, las normas de calidad medioambiental con límites de concentración para esas sustancias.

La Decisión de Ejecución (UE) 2015/495 contiene la primera lista de sustancias o grupos de sustancias que conformaron la primera Lista de Observación, así como el método analítico indicativo y el límite máximo aceptable de detección del método. Se trataba de diez sustancias o grupos de sustancias, entre las que

se incluían antibióticos de uso humano y veterinario (antibióticos macrólidos: eritromicina, claritromicina y azitromicina), además de otros fármacos y hormonas [diclofenaco, 17-alfa-etinilestradiol (EE2), 17-beta-estradiol (E2) y estrona (E1)]. La inclusión de antimicrobianos y otros fármacos es consecuencia de la Estrategia de la Comisión Europea en materia de productos farmacéuticos en el medioambiente y del Plan de Acción Europeo «Una sola Salud» para luchar contra la resistencia a los antimicrobianos. La Comisión Europea actua-

liza esta Lista de Observación cada dos años y los datos se obtienen por un periodo máximo de 4 años, tras lo cual se analizan y se establecen las medidas regulatorias necesarias. La primera actualización tuvo lugar con la Decisión de Ejecución (UE) 2018/840 de la Comisión, de 5 de junio de 2018. En ella, se mantienen en la lista los antibióticos macrólidos y se incluyen también la amoxicilina y el ciprofloxacino. La segunda actualización fue en 2020, mediante la Decisión de Ejecución (UE) 2020/1161 de la Comisión de 4 de agosto

Tabla 3-1. Antibióticos en la Lista de Observación de la DMA y año de entrada en lista.

Año de entrada en la lista de observación			
2015	2018	2020	2022
Macrólidos: eritromicina, claritromicina y azitromicina	Macrólidos Amoxicilina Ciprofloxacino	Amoxicilina Ciprofloxacino Sulfametoxazol Trimetoprim	Sulfametoxazol Trimetoprim

de 2020. En esta segunda actualización figuraban en la lista los antibióticos amoxicilina, ciprofloxacino, sulfametoxazol y trimetoprim además de otras sustancias farmacológicamente activas. La última actualización de 2022 se hizo mediante la Decisión de ejecución (UE) 2022/1307 de la Comisión, de 22 de julio de 2022 y en ella se incluyen ya sólo dos antibióticos, el sulfametoxazol y trimetoprim. La vigilancia de eritromicina, claritromicina y azitromicina terminó en 2019 y de amoxicilina y ciprofloxacino en 2022. (para profundizar sobre el tema se puede consultar la web del MITECO en el [siguiente enlace](#)).

La Dirección General del Agua (DGA) del MITECO coordina en España el seguimiento de cada sustancia de la Lista de Observación. Para la selección de las estaciones de seguimiento se tienen en cuenta las modalidades de uso de las sustancias y su posible presencia, quedando repartidas estas estaciones en zonas agrícolas, ganaderas y urbanas de las distintas DH.

3.1.2 Tratamiento de Aguas residuales Urbanas: Directiva 91/271/CEE

La Directiva del Consejo sobre el tratamiento de las aguas residuales urbanas (91/271/CEE), establece que los Estados Miembros adopten las medidas necesarias para garantizar que las aguas residuales urbanas sean tratadas correctamente antes de su vertido. Para ello, la norma impone principalmente 2 obligaciones a cumplir en diferentes plazos:

- Que las “aglomeraciones urbanas” dispongan de sistemas colectores que recojan y conduzcan las aguas residuales;
- La obligación de someter dichas aguas residuales a determinados tratamientos.

La transposición de la Directiva 91/271/CEE al Derecho español, se realizó a través 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. Por su parte, el Real Decreto 509/1996 desa-

rolla el contenido del anteriormente citado, mediante la incorporación de los Anexos contenidos en la Directiva 91/271/CEE, que no habían sido incorporados inicialmente. En dichos anexos se especifica la concentración de los vertidos a la salida de la Estación Depuradora de Aguas Residuales (EDAR), el criterio de conformidad y los criterios para declarar zonas sensibles.

En octubre de 2022, la CE presentó una propuesta de revisión de la Directiva 91/271/CEE. Después de 30 años de vigencia y con un nivel de implementación superior al 90% en la UE, se consideraba necesario seguir progresando en la mejora de los sistemas de tratamientos, la asignación de responsabilidades y la adaptación a nuevos retos y políticas.

La propuesta de Directiva de Aguas Residuales presentada por la Comisión prevé utilizar sistemas avanzados de tratamiento que reduzcan las emisiones de antibióticos al medioambiente.

En lo que se refiere a la emisión de medicamentos a través de depuradoras, la propuesta de Directiva requiere la implementación de sistemas de tratamiento cuaternario en depuradoras que traten una carga equivalente a 100.000 habitantes equivalentes (que sería el equivalente a la carga generada al día por una persona en una vivienda normal) antes de 2036. Esta medida pretende disminuir la emisión de microcontaminantes como los medicamentos o los cosméticos, los cuales suponen un 92% de los contaminantes tóxicos emitidos por las depuradoras.

La propuesta de Directiva adopta un enfoque basado en la responsabilidad extendida del productor, es decir, que los gastos asociados a los tratamientos cuaternarios tendrán que ser sufragados por los sectores que producen los contaminantes o sus importadores.

La propuesta de Directiva también establece que, antes de 2025, se deberán establecer planes nacionales para la monitorización de parámetros relevantes para salud pública, incluida la resistencia a antimicrobianos. La monitorización deberá hacerse en toda instalación que depure un equivalente a 100.000 he o superior.

La propuesta de Directiva ya ha sido enviada al Consejo y al Parlamento para su consideración y se adoptará por procedimiento legislativo ordinario.

3.2 CENSO NACIONAL DE VERTIDOS

El Real Decreto 849/1986, de 11 de abril, por el que se aprueba el Reglamento del Dominio Público Hidráulico, determina que los organismos de cuenca llevarán un Censo de Vertidos Autorizados (CVA). El Censo Nacional de Vertidos contiene información sobre los vertidos autorizados en todas las DH, tanto los realizados a dominio público hidráulico como los realizados desde tierra a mar. El MITECO a través de la DGA es el responsable de actualizar el censo. La información sobre los vertidos realizados desde tierra a mar será remitida por el órgano autonómico competente. Esta información será remitida a la DGA con una periodicidad anual.

Se establece una distinción del tipo de vertido en función del destino del vertido y de la técnica utilizada:

- **Vertidos Directos:** se considera vertido directo la emisión directa de contaminantes a las aguas continentales o a cualquier otro elemento del dominio público hidráulico, así como la descarga de contaminantes en el agua subterránea mediante inyección sin percolación a través del suelo o del subsuelo.
- **Vertidos Indirectos:** son los realizados en aguas superficiales o en cualquier otro elemento del dominio público hidráulico a través de azarbes, redes de colectores de recogida de aguas residuales o de aguas

pluviales o por cualquier otro medio de desagüe. En el caso de que el vertido tenga por destino las aguas subterráneas, se considera vertido indirecto si se realiza mediante filtración a través del suelo o del subsuelo (vertido al terreno).

Los vertidos también pueden ser urbanos o industriales. Los urbanos se clasifican según los habitantes del núcleo (o núcleos) de población al que dan servicio. Los industriales se clasifican en:

- Industriales con presencia de sustancias peligrosas,
- Industriales procedentes de piscifactorías,
- Industriales procedentes de aguas de refrigeración,
- Industriales procedentes de actividades mineras,
- Resto de vertidos industriales (sin presencia de sustancias peligrosas; RD 849/1986; Manual para la gestión de vertidos, 2007).

Los vertidos industriales sin sustancias peligrosas se categorizan en clases (1, 2 o 3) según su actividad y cada clase se divide a su vez en grupos (Figura 3-2). Los vertidos urbanos se consideran como industriales de clase 1 si contienen entre el 30% y el 70% (en volumen) de aguas industriales. Si el porcentaje es superior al 70%, el conjunto del vertido se considera industrial.

Los vertidos industriales con sustancias peligrosas contienen, al menos, una de las sustancias peligrosas en concentración superior al límite de cuantificación analítica. A efectos del Canon de Control de Vertidos (CCV) se entiende por sustancia peligrosa a las tóxicas, persistentes y bioacumulables (PBT), así como a otras sustancias con un nivel de riesgo análogo (RD 849/1986 y Manual para la gestión de vertidos, 2007).

Los residuos provenientes de actividades farmacéuticas pertenecen al grupo 9 (química) según el anexo IV del RD 849/1986.

Figura 3-2. Clasificación del tipo de vertido según su naturaleza. Fuente: Informe CNV Autorizaciones de Vertido 2019.

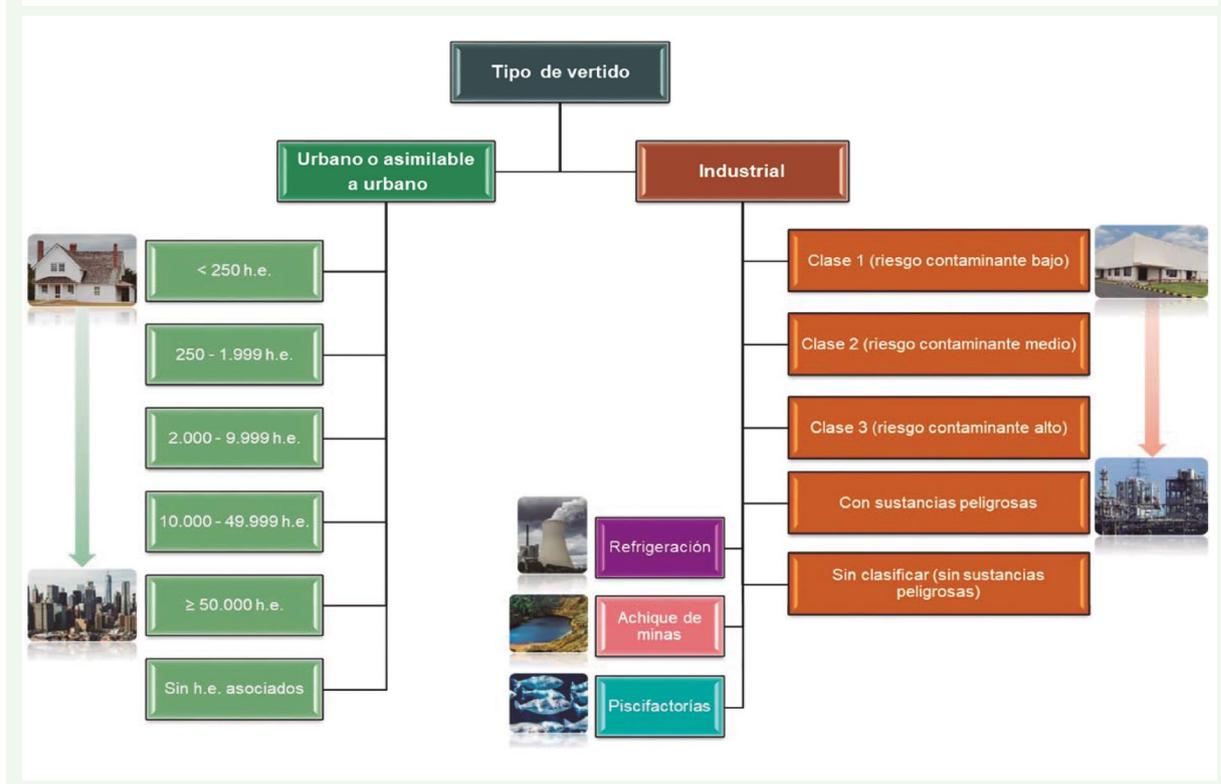


Tabla 3-2. Clasificación de los vertidos de naturaleza industrial según la actividad industrial acorde al anexo IV del RD 849/1986, de 11 de abril, por el que se aprueba el Reglamento del Dominio Público Hidráulico.

Clase	Grupo	Descripción
Clase 1	0	Servicios
	1	Energía y Agua
	2	Metalurgia
	3	Alimentación
	4	Conservera
	5	Confección
	6	Madera
	7	Manufacturas diversas
	7 Bis	Agricultura, caza y pesca
	7 Ter	Gestión de Residuos
Clase 2	8	Minería
	9	Química
	10	Construcción
	11	Bebidas y tabaco
	12	Carnes y lácteos
	13	Textil
	14	Papel
Clase 3	15	Curtidos
	16	Tratamiento de superficies
	17	Zootecnia



PRAN

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. ORIGEN DE LOS DATOS

Los datos provienen de la monitorización de sustancias químicas que se realiza por la DGA del MITECO a través de las confederaciones hidrográficas para cumplir los requisitos debidos a la aplicación de la DMA.

4.2. PUNTOS DE MUESTREO

Durante los años 2018 y 2019 respectivamente, se tomaron muestras en 36 puntos de

muestreo, pertenecientes a un total de 10 DH (ver la tabla 4-1), correspondiendo las muestras de 2018 a la primavera (entre el 2 y el 26 de abril) y las de 2019 al otoño (entre el 23 de septiembre y el 28 de octubre).

En 32 casos se pueden agrupar los puntos de muestreo por pares, de manera que una de ellas se recogía a la salida (efluente) de la Estación Depuradora de Aguas Residuales (EDAR) y la otra en el medio receptor (MR) de

Figura 4-1. Estaciones de la Lista de Observación en España.
Fuente: MITECO.



Tabla 4-1. Resumen de las estaciones de muestreo por cuenca y su mapa correspondiente.

Fuente: MITECO.

Demarcación hidrográfica (DH)	LOCALIZADOR*	EDAR	Código	Medio Receptor (MR)	Código	Mapa
C. I. CATALUÑA	BARCELONA	EDAR del Prat	ES100_01_EDAR	Tramo bajo del Llobregat	ES100_02_MR	9
CANTABRICO OCCIDENTAL	OVIEDO	EDAR de la zona central de Asturias	ES018_01_EDAR	Río Nora	ES018_02_MR	4
DUERO	LEÓN	EDAR de León	ES020_01_EDAR	Río Bernesga en Alija de la Ribera	ES020_02_MR	5
DUERO	VALLADOLID	EDAR de Valladolid	ES020_03_EDAR	Río Pisuerga en Simancas	ES020_04_MR	6
EBRO	VITORIA	EDAR de Vitoria	ES091_03_EDAR	Río Zadorra en Vitoria-Trespuentes	ES091_04_MR	7
EBRO	ZARAGOZA	EDAR de Zaragoza	ES091_01_EDAR	Río Ebro en presa Pino	ES091_02_MR	8
GUADALQUIVIR	CÓRDOBA	EDAR de Córdoba (EDAR la Golondrina)	ES050_01_EDAR	Río Guadalquivir	ES050_02_MR	19
GUADALQUIVIR	JAEN	Sin muestreo en EDAR	-	Río Guadabullón (después de la EDAR de Jaén)	ES050_03_MR	20
GUADIANA	BADAJOS	EDAR Badajoz-Gévora	ES040_01_EDAR	Río Guadiana (Charca de los pollos)	ES040_02_MR	12
GUADIANA	CIUDAD REAL	Sin muestreo en EDAR	-	Río Guadiana en Valbuena	ES040_03_MR	13
JÚCAR	ALBACETE	Sin muestreo en EDAR	-	Canal de M ^a Cristina	ES080_05_MR	16
JÚCAR	ALICANTE	EDAR de Mancomunidad Intermunicipal del Valle del Vinalopó	ES080_06_EDAR	Río Vinalopó	ES080_07_MR	17
JÚCAR	TERUEL	EDAR de Teruel	ES080_04_EDAR	Río Túria después de la EDAR de Teruel	ES080_03_MR	14
JÚCAR	VALENCIA	EDAR de la comunidad de usuarios de vertidos de la Cuenca del Carraixet	ES080_01_EDAR	Barranco del Carraixet	ES080_02_MR	15
MIÑO-SIL	BIERZO BAJO	EDAR de Villadepalos	ES010_03_EDAR	Río Sil	ES010_04_MR	3
MIÑO-SIL	LUGO	Sin muestreo en EDAR	-	Río Miño en Lugo	ES010_05_MR	2
MIÑO-SIL	OURENSE	EDAR de Reza/Ourense	ES010_01_EDAR	Río Miño (en Orense)	ES010_02_MR	1
SEGURA	MURCIA	EDAR Murcia Este	ES070_01_EDAR	Río Segura	ES070_02_MR	18
TAJO	MADRID	EDAR Sur Oriental	ES030_01_EDAR	Río Jarama en Presa del Rey	ES030_02_MR	10
TAJO	TOLEDO	EDAR Santa María de Banquerencia	ES030_03_EDAR	Río Tajo en Toledo	ES030_04_MR	11

*En este trabajo se asigna un localizador según se muestra para facilitar interpretación y seguimiento.

la depuradora aguas abajo, salvo en el caso de Barcelona, donde el MR estaba aguas arriba de la EDAR. En 4 casos, Ciudad Real, Jaén, Lugo y Albacete, solo se tomaron muestras en el MR. Los datos sobre los puntos de muestreo fueron suministrados por la DGA del MITECO.

Entre 2018 y 2019 se tomaron numerosas muestras de aguas superficiales y depuradoras de aguas residuales en 10 Demarcaciones Hidrográficas de España.

La Tabla 4-1 describe los códigos asignados y la localización de los puntos de muestreo. Se ha asignado un localizador para facilitar el manejo e interpretación de los datos.

Las masas de agua a las que pertenecen cada punto de muestreo, los tipos de tratamiento que se realizan en las EDAR, las aglomeraciones urbanas y los vertidos que reciben dichas masas de agua se detallan en documentos anexos independientes (Anexo IIA y IIB).

4.3. ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS

4.3.1 Antibióticos analizados

Los antibióticos analizados en cada una de las muestras en el año 2018 fueron los requeridos en la Lista de Observación de la DMA, es decir, eritromicina, claritromicina, y azitromicina. En 2019, se añadieron ciprofloxacino y amoxicilina (considerándose un sumatorio de: amoxicilina, amoxicilina-metilada y (5R, 5S) amoxicilina). Estos análisis se realizaron en el Laboratorio de Espectrometría de Masas-Contaminantes Orgánicos del Instituto

En las muestras de aguas superficiales y depuradoras se analizaron distintos antibióticos: Eritromicina, claritromicina y azitromicina (2018 y 2019), ciprofloxacino y amoxicilina (2019)

de Diagnóstico ambiental y Estudios del Agua (IDAEA), del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).

4.3.2 Procesado de las muestras

4.3.2.1 Estándares y reactivos

Se utilizaron disolventes de calidad analítica de Merck (Darmstadt, Germany): metanol (MeOH) SupraSolv; acetonitrilo (ACN) y agua calidad HPLC (H₂O) LiChrosolv; y ácido fórmico (HCOOH) (98-100%). Los patrones de azitromicina, eritromicina y claritromicina fueron proporcionados por *European Pharmacopea (EP) Reference Standard*. Los patrones de amoxicilina y ciprofloxacino y los patrones marcados isotópicamente eritromicina (N, N-dimetil-¹³C₂) y d₈-ciprofloxacino fueron suministrados por Sigma-Aldrich y el patrón marcado d₃-claritromicina por Neochem.

4.3.2.2 Extracción en fase sólida

El procedimiento de extracción en fase sólida se llevó a cabo con cartuchos OASIS HLB (200mg, 6mL).

Se fortificaron 100 mL de muestra con ¹³C₂-eritromicina, d₃-claritromicina y d₈-ciprofloxacino para obtener una concentración de 50 ng/L. El cartucho se acondicionó con 6 mL de metanol y 6 mL de agua. A continuación, se hizo pasar la muestra a través del cartucho. Se lavó este con 6 mL de una mezcla agua/metanol (65:35). Se dejó secar el cartucho durante 20 minutos. La elución de los compuestos se llevó a cabo con MeOH (10 mL). Se evaporó el extracto final casi a sequedad a 40°C y bajo una corriente de N₂. Se reconstituyó con 100 µL de fase móvil. Finalmente, se filtró el extracto con un filtro de jeringa de politetrafluoroetileno (PTFE) de 0,22µm.

4.3.2.3 Análisis por LC-ESI-HRMS

El análisis por cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas de alta resolución (LC-HRMS, por sus siglas en inglés) se llevó a cabo en un espectrómetro de masas Orbitrap-Exactive HCD (Thermo

Fisher Scientific, Bremen, Germany) equipado con una fuente electrospray calentada (H-ESI II), una bomba Surveyor MS Plus y un muestreador automático Accela Open AS a 5,5°C (Thermo Fisher Scientific, San José, California).

La separación cromatográfica se realizó con una columna Luna C₁₈ de fase reversa (150mm × 2mm, 5µm, Phenomenex, Torrance, CA, USA) con una precolumna C₁₈ (40mm × 2.0mm, Phenomenex, Torrance, CA, USA). La fase móvil consiste en agua acidificada al 0,1% con HCOOH como solvente A, y una fase orgánica de ACN acidificado al 0,1% con HCOOH como solvente B, a un flujo de 200µL/min. El gradiente de elución fue del 5% al 95% de solvente B en 15 min. Este porcentaje (95%) se mantuvo durante 1 min. A continuación, el sistema volvió a las condiciones iniciales y se reequilibró durante 9min. El volumen de inyección fue de 10µL.

El análisis por espectrometría de masas se realizó en modo electrospray positivo con N₂ como gas auxiliar, de barrido de iones y de nebulización a 40psi, 0 y 10u.a. (unidades arbitrarias) respectivamente. Las adquisiciones se obtuvieron en modo de barrido (*Full Scan*) en un intervalo de m/z 50-1000. Se trabajó a resolución 50.000 (m/z 200, *Full Width at Half Maximum*, FWHM) a una velocidad de barrido de 2Hz y con una exactitud en la medida de la masa <5ppm con calibración

externa. Los parámetros de la trampa (C-trap) fueron 10e⁶ cuentas de iones y 250ms para enviar los iones al analizador Orbitrap.

El software empleado para adquirir y procesar los datos fue Xcalibur (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany).

4.4 VALIDACIÓN DEL MÉTODO. PARÁMETROS DE CALIDAD

La identificación y cuantificación se lleva a cabo mediante el método de la dilución isotópica. Los criterios de identificación son: tolerancia en la relación entre el tiempo de retención del compuesto y su estándar marcado respecto al patrón de calibración de ± 2,5%; la señal se identifica con una exactitud de masa de ± 5 ppm; coincidencia en el perfil isotópico >80% y área del pico cromatográfico >104.

La curva de calibración utilizada para la cuantificación de los compuestos es de 6 puntos en el intervalo de concentraciones de 20 a 250 ng/L, excepto para la eritromicina que es de 10 a 250 ng/L. Se analizan blancos de método e instrumentales para evaluar posibles interferencias.

La exactitud y precisión del método se evalúan analizando muestras fortificadas (n=4) a concentración conocida de los analitos (50 ng/L). La exactitud se calcula como la recuperación (%) entre la concentración medida y la

Tabla 4-2. Criterios de validación para las medidas.

Compuesto	Exactitud ^a (%)	Precisión ^b (%)	LOD (ng/L)	LOQ (ng/L)
Eritromicina	77	7	5	10
Clarithromicina	67	7	10	20
Azitromicina	69	10	10	20
Amoxicilina	89	14	10	20
Ciprofloxacino	71	26	10	20

^aExactitud, expresada en % como el promedio de las concentraciones calculadas dividido entre la concentración real.

^bPrecisión, expresada en % como la desviación estándar relativa (RSD) de las concentraciones calculadas.

fortificada. La precisión es la desviación estándar relativa (%RSD) de las 4 medidas. El límite de detección del método (LOD, por sus siglas en inglés), se estima a partir de la señal del analito en el cromatograma de una muestra fortificada al nivel más bajo validado, como la concentración que correspondería a

3 veces la relación señal/ruido. Como límite de cuantificación (LOQ, por sus siglas en inglés), se establece el punto de menor concentración de la recta de calibración. Los valores obtenidos para exactitud y precisión junto con los límites de detección y cuantificación del método se muestran en la tabla 4-2.



PRAN

5. RESULTADOS

5.1 RESIDUOS POR ANTIBIÓTICO Y PUNTO DE MUESTREO

Los datos de residuos de antibióticos detectados en los años 2018 y 2019 en los puntos de muestreo correspondientes a las DH anteriormente descritas, son los que se detallan a continuación:

5.1.1 Eritromicina

En el año 2018 se superó el LOQ (10 ng/L) de eritromicina a la salida de 11 de las 16 EDAR

muestreadas. Las zonas con mayor concentración en los efluentes de las EDAR en 2018 fueron Valencia, Zaragoza, Vitoria y Alicante. La concentración en MR estuvo por debajo del LOQ en todos los casos salvo en Alicante,

La eritromicina se encontró en el efluente de casi todas las depuradoras muestreadas. En río también se encontró, pero en menor frecuencia y cantidad

Tabla 5-1. Residuos de eritromicina a la salida de la EDAR y en el MR en 2018 y 2019.

LOCALIZADOR	EDAR 2018 (ng/L) (primavera)	MR 2018 (ng/L)	EDAR 2019 (ng/L) (otoño)	MR 2019 (ng/L)
ALBACETE (*)	-	<LOQ	-	302
ALICANTE	337	145	115	83
BADAJOS	<LOQ	<LOQ	111	<LOQ
BARCELONA	67	<LOQ	59	<LOQ
BIERZO BAJO	<LOQ	<LOQ	25	<LOQ
CIUDAD REAL (*)	-	<LOQ	-	<LOQ
CÓRDOBA	<LOQ	<LOQ	452	<LOQ
JAEN (*)	-	<LOQ	-	<LOQ
LEÓN	158	<LOQ	25	<LOQ
LUGO (*)	-	<LOQ	-	<LOQ
MADRID	138	<LOQ	106	<LOQ
MURCIA	77	<LOQ	43	<LOQ
OURENSE	<LOQ	<LOQ	30	<LOQ
OVIEDO	<LOQ	<LOQ	55	42
TERUEL	87	<LOQ	88	<LOQ
TOLEDO	166	424	46	24
VALENCIA	425	563	76	39
VALLADOLID	72	<LOQ	64	<LOQ
VITORIA	353	<LOQ	14	<LOQ
ZARAGOZA	351	<LOQ	660	<LOQ

LOQ_{eritromicina} = 10 ng/L.

Valores en **negrita** indican resultados superiores en el MR con respecto a la EDAR. En *cursiva y con asterisco (*)* puntos con muestra solo en el medio receptor.

Valencia y Toledo. En los dos últimos casos aumentó respecto al efluente de la EDAR correspondiente (Tabla 5-1).

En el año 2019, se cuantificó eritromicina en el efluente de todas las EDAR muestreadas, detectándose las concentraciones más elevadas en Zaragoza y Córdoba. En los MR se registró una disminución de la concentración respecto al efluente de la EDAR correspondiente. En cuanto a los MR sin muestreo en EDAR, solo se detectó eritromicina en Albacete con más de 300 ng/L.

5.1.2 Azitromicina

En el año 2018, se superó el LOQ (20 ng/L) de azitromicina a la salida de la EDAR en 14 de las 16 estaciones muestreadas. La EDAR de Murcia fue en la que se detectó mayor concentración, con cerca de 1 µg/L. Asimismo,

se cuantificaron residuos por encima del LOQ en el MR aguas abajo de la EDAR en 7 casos, con la mayor concentración en Valladolid. Se observa un descenso en la concentración de azitromicina en MR en todos los casos excepto en Valladolid, Barcelona (en Barcelona el MR está aguas arriba de la EDAR) y Valencia. En Valladolid, la concentración de azitromicina en el MR fue 18 veces mayor que en su correspondiente EDAR.

La azitromicina se encontró en mayores concentraciones que la eritromicina en casi todas las depuradoras. Su presencia en ríos es también menos frecuente y, en general, menos abundante.

En cuanto a las muestras de 2019, se superó el LOQ de azitromicina en 15 de las 16 EDAR

Tabla 5-2. Residuos de azitromicina a la salida de la EDAR y en el MR en 2018 y 2019.

LOCALIZADOR	EDAR 2018 (ng/L) (primavera)	MR 2018 (ng/L)	EDAR 2019 (ng/L) (otoño)	MR 2019 (ng/L)
ALBACETE (*)	-	86	-	95
ALICANTE	146	33	1284	239
BADAJOS	122	<LOQ	226	<LOQ
BARCELONA	218	306	143	<LOQ
BIERZO BAJO	141	84	25	85
CIUDAD REAL (*)	-	<LOQ	-	<LOQ
CÓRDOBA	<LOQ	<LOQ	882	<LOQ
JAEN (*)	-	<LOQ	-	<LOQ
LEÓN	112	<LOQ	25	<LOQ
LUGO (*)	-	<LOQ	-	83
MADRID	139	<LOQ	179	<LOQ
MURCIA	960	<LOQ	86	<LOQ
OURENSE	187	<LOQ	73	<LOQ
OVIEDO	337	<LOQ	663	125
TERUEL	54	<LOQ	211	<LOQ
TOLEDO	<LOQ	<LOQ	32	36
VALENCIA	25	133	1788	109
VALLADOLID	50	900	<LOQ	103
VITORIA	160	54	34	229
ZARAGOZA	179	<LOQ	951	<LOQ

LOQ_{azitromicina} = 20 ng/L.

Valores en negrita indican resultados superiores en el MR con respecto a la EDAR. En cursiva y con asterisco (*) puntos con muestra solo en el medio receptor.

(todas excepto Valladolid, donde se estaba debajo del LOQ). La EDAR que más concentración de azitromicina presentó fue Valencia, con casi 1,8 µg/L, superando la concentración de Murcia en 2018. Se pudo cuantificar la azitromicina en 9 de los MR muestreados y en el resto la concentración estaba por debajo del LOQ. La concentración de azitromicina en el MR fue mayor que a la salida de la propia EDAR de la que reciben el efluente en 3 casos, sobre todo, en Vitoria. En Toledo, la concentración en MR también fue muy similar a la de la EDAR.

5.1.3 Claritromicina

En el año 2018 la concentración de claritromicina a la salida de la EDAR en 8 estaciones muestreadas estuvo por debajo del LOQ (20 ng/L). En cuanto a las concentraciones que

superaron el LOQ, la mayor concentración correspondió al localizador de Vitoria. En los MR se observó la presencia de claritromicina a concentración por encima del LOQ, en solo 4 localizadores. En el resto de MR la concentración estuvo por debajo del LOQ. En tres casos la concentración de MR superó la de la medida en EDAR: Valencia, Oviedo y Barcelona, aunque en este último localizador la diferencia entre MR y EDAR no es analíticamente significativa.

La claritromicina se encuentra en depuradoras y ríos en menor frecuencia y cantidad que los otros macrólidos analizados.

En el año 2019, se cuantificó la concentración de claritromicina en la salida de 6 de las 16 estaciones depuradoras, siendo Madrid con

Tabla 5-3. Residuos de claritromicina a la salida de la EDAR y en el MR en 2018 y 2019.

LOCALIZADOR	EDAR 2018 (ng/L) (primavera)	MR 2018 (ng/L)	EDAR 2019 (ng/L) (otoño)	MR 2019 (ng/L)
ALBACETE (*)	-	<LOQ	-	71
ALICANTE	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
BADAJOS	<LOQ	<LOQ	29	<LOQ
BARCELONA	100	106	<LOQ	<LOQ
BIERZO BAJO	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
CIUDAD REAL (*)	-	<LOQ	-	<LOQ
CÓRDOBA	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
JAEN (*)	-	<LOQ	-	<LOQ
LEÓN	57	<LOQ	<LOQ	55
LUGO (*)	-	<LOQ	-	<LOQ
MADRID	43	<LOQ	170	210
MURCIA	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
OURENSE	<LOQ	<LOQ	29	<LOQ
OVIEDO	<LOQ	33	<LOQ	<LOQ
TERUEL	28	<LOQ	47	<LOQ
TOLEDO	<LOQ	<LOQ	<LOQ	27
VALENCIA	34	66	22	<LOQ
VALLADOLID	28	<LOQ	<LOQ	27
VITORIA	154	32	<LOQ	121
ZARAGOZA	67	<LOQ	48	<LOQ

(LOQ_{claritromicina} = 20 ng/L).

Valores en **negrita** indican resultados superiores en el MR con respecto a la EDAR. Valores en *cursiva* y con asterisco (*) indican los puntos con muestra solo en el medio receptor.

170 ng/L la localización con mayor concentración. En el resto de los puntos de muestreo, la claritromicina se detectó por debajo del LOQ. Por su parte, en el MR se cuantificaron residuos en Vitoria, León, Valladolid, Toledo y Madrid, siendo este último con 210 ng/L el punto con mayor concentración. En el MR de Albacete, donde no hay medida para la EDAR, también se cuantificó claritromicina. Por lo tanto, disminuyó la concentración en el MR en Badajoz, Zaragoza, Ourense, Valencia y Teruel, mientras que en Vitoria, León, Valladolid, Madrid y Toledo la concentración en el MR supera a la de la EDAR.

5.1.4 Amoxicilina [Σ (Amoxicilina + Amoxicilina-Metilada + (5R,5S)Amoxicilina)]

En el año 2019 se cuantificó amoxicilina a la salida de casi todas las estaciones depurado-

ras (15/16), siendo Teruel con 245 ng/L el punto con mayor concentración. En los MR, la amoxicilina se determinó por debajo del LOQ en todos los puntos excepto en Oviedo, Valencia, Albacete, Alicante, Madrid y Toledo, aunque en este último localizador la diferencia entre MR y EDAR no es analíticamente significativa (si se considera que la concentración en EDAR es al menos la del LOQ).

La amoxicilina se encontró con mucha frecuencia en depuradoras mientras que en ríos su presencia es más infrecuente.

Además, en el MR de Albacete se midió la mayor concentración (179 ng/L), que no se puede comparar a la de su EDAR correspondiente ya que no hay punto de muestreo.

Tabla 5-4. Residuos de amoxicilina (Σ (amoxicilina + amoxicilina-Metilada + (5R,5S)amoxicilina)) a la salida de la EDAR y en el MR en 2019.

LOCALIZADOR	EDAR 2019 (ng/L) (otoño)	MR 2019 (ng/L)
<i>ALBACETE (*)</i>	-	179
ALICANTE	179	42
BADAJOZ	23	<LOQ
BARCELONA	74	<LOQ
BIERZO BAJO	39	<LOQ
<i>CIUDAD REAL (*)</i>	-	<LOQ
CÓRDOBA	<LOQ	<LOQ
<i>JAEN (*)</i>	-	<LOQ
LEÓN	119	<LOQ
<i>LUGO (*)</i>	-	<LOQ
MADRID	95	54
MURCIA	44	<LOQ
OURENSE	123	<LOQ
OVIEDO	96	41
TERUEL	245	<LOQ
TOLEDO	<LOQ	22
VALENCIA	111	21
VALLADOLID	71	<LOQ
VITORIA	37	<LOQ
ZARAGOZA	126	<LOQ

(LOQ_{amoxicilina} = 20 ng/L).

Valores en **negrita** indican resultados superiores en el MR con respecto a la EDAR. Valores en *cursiva* y con asterisco(*) indican los puntos con muestra solo en el medio receptor.

5.1.5 Ciprofloxacino

En el año 2019 se cuantificó ciprofloxacino en la salida de todas las EDAR excepto en Toledo, donde la concentración estaba por debajo del LOQ (20 ng/L). Alicante, con 433 ng/L fue el localizador que registró el dato más alto. También se cuantificó ciprofloxacino en 9 de los 20 MR, registrándose la mayor concentración en Alicante con más de 500 ng/L.

La concentración es menor en el MR que en la EDAR en todos los casos excepto en León, Alicante y Toledo.

El ciprofloxacino se encontró en todas las depuradoras salvo una. En río se encontró con menos frecuencia, pero en concentraciones significativas.

Tabla 5-5. Residuos de ciprofloxacino a la salida de la EDAR y en el MR en 2019.

LOCALIZADOR	EDAR 2019 (ng/L) (otoño)	MR 2019 (ng/L)
ALBACETE (*)	-	189
ALICANTE	433	556
BADAJOS	88	<LOQ
BARCELONA	123	<LOQ
BIERZO BAJO	233	98
CIUDAD REAL (*)	-	<LOQ
CÓRDOBA	51	<LOQ
JAEN (*)	-	<LOQ
LEÓN	69	107
LUGO (*)	-	47
MADRID	46	<LOQ
MURCIA	70	<LOQ
OURENSE	97	79
OVIEDO	140	<LOQ
TERUEL	358	<LOQ
TOLEDO	<LOQ	65
VALENCIA	400	22
VALLADOLID	150	<LOQ
VITORIA	194	152
ZARAGOZA	179	<LOQ

(LOQ_{ciprofloxacino} = 20 ng/L).

Valores en **negrita** indican resultados superiores en el MR con respecto a la EDAR. Valores en *cursiva* y con asterisco (*) indican los puntos con muestra solo en el medio receptor.

5.2 ESTACIONALIDAD DE LOS RESIDUOS DE ANTIBIÓTICOS EN EDAR

Para los antibióticos macrólidos se puede analizar cómo influye la estacionalidad en los resultados porque hay medidas en dos años sucesivos y estaciones del año diferentes ya que, para este grupo de antibióticos, en el año 2018 los muestreos se realiza-

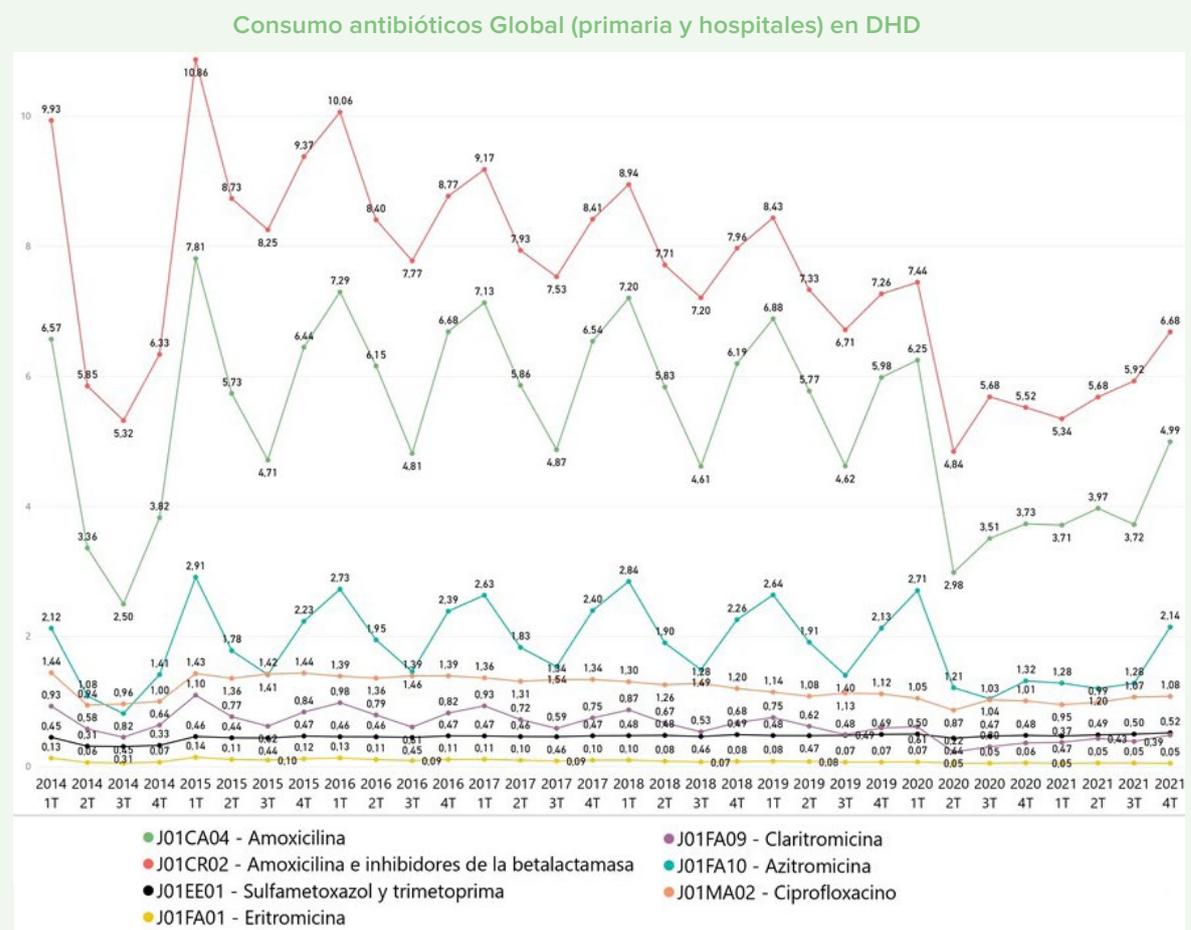
ron en primavera (finales de abril) y en el año 2019 en otoño (finales de septiembre y principios de octubre).

La estacionalidad afecta al patrón de consumo de antibióticos en salud humana. La influencia de la climatología es muy evidente para la amoxicilina. Para el ciprofloxacino la estacionalidad en el consumo global no parece tan evidente. Para los macrólidos, se

observa mejor, por tener mayor consumo, en el caso de la azitromicina y la claritromicina, con picos claros en el primer trimestre del año (Figura 5-1 y Figura 5-2). El patrón de consumo de macrólidos indica consumos ligeramente superiores en el cuarto trimestre (otoño) frente al segundo trimestre (primavera), con un pico claro en el primer trimestre (invierno) y una clara reducción del consumo en el tercero (verano) (Figura 5-2).

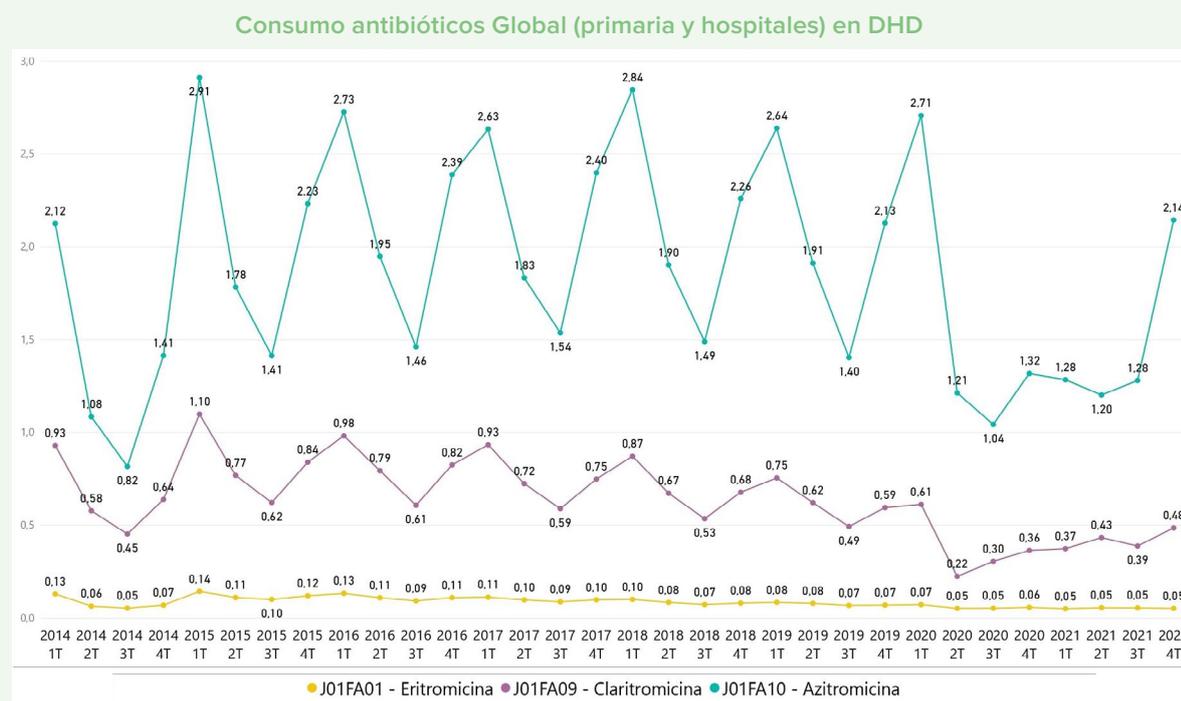
El consumo de algunos antibióticos es marcadamente estacional, por lo que es esperable que su emisión al medioambiente también lo sea. Los datos disponibles, sin embargo, no son concluyentes en este aspecto.

Figura 5-1. Consumo en salud humana en España de los antibióticos de la lista de observación de la DMA.



Fuente: Plan Nacional de Resistencias a los Antimicrobianos (2014-2021). PRAN, 2023. Mapas de consumo de antibióticos | PRAN (resistenciaantibioticos.es)

Figura 5-2. Consumo en salud humana en España de eritromicina, azitromicina y claritromicina.



Fuente: Plan Nacional de Resistencias a los Antimicrobianos (2014-2021). PRAN, 2023. Mapas de consumo de antibióticos | PRAN (resistenciaantibioticos.es)

Los datos obtenidos para la Lista de Observación son una foto fija del momento de muestreo. La Lista de Observación no es un sistema de vigilancia de las resistencias, pero los datos pueden analizarse para comprobar si los resultados de los muestreos reflejan el patrón de consumo. Según los datos del PRAN, el máximo consumo en la mayoría de los antibióticos analizados tiende a alcanzarse en el primer trimestre del año. Se han cal-

culado los cocientes entre la concentración en la EDAR en 2019 en que se muestreó en otoño, (cuarto trimestre) y en la EDAR en 2018 en que se muestreó en primavera (segundo trimestre). El cociente indica cuántas veces la concentración en otoño supera a la de primavera. Un cociente superior a 1,00 indica un aumento de la concentración en otoño frente a primavera y se muestran destacados en la tabla.

Tabla 5-6. Cociente de las concentraciones de macrólidos (eritromicina, azitromicina y claritromicina) en las EDAR en 2019 y 2018 ($EDAR_{2019}/EDAR_{2018}$ i.e. otoño/primavera) (1), (2)

LOCALIZADOR	ERITROMICINA	AZITROMICINA	CLARITROMICINA
ALICANTE	0,34	8,79	1,00
BADAJOS	11,10	1,85	1,45
BARCELONA	0,88	0,66	0,20
BIERZO BAJO	2,50	0,18	1,00
CÓRDOBA	45,20	44,10	1,00
LEÓN	0,16	0,22	0,35
MADRID	0,77	1,29	3,95
MURCIA	0,56	0,09	1,00
OURENSE	3,00	0,39	1,45
OVIEDO	5,50	1,97	1,00
TERUEL	1,01	3,91	1,68
TOLEDO	0,28	1,60	1,00
VALENCIA	0,18	71,52	0,65
VALLADOLID	0,89	0,40	0,71
VITORIA	0,04	0,21	0,13
ZARAGOZA	1,88	5,31	0,72

(1) Asumiendo el valor del LOQ cuando la medida estaba por debajo de éste.

(2) Un cociente de 1,00 indica que ambas concentraciones estaban por debajo del LOQ.

Para la eritromicina, en 7 estaciones se observó mayor concentración en otoño que en primavera, destacando el localizador de Córdoba, con 45 veces más concentración en otoño que en primavera.

Para la azitromicina en 9 casos la concentración en otoño de 2019 fue superior a 2018, destacando los localizadores de Valencia y de Córdoba con 71 y 44 veces más concentración medida en otoño que en primavera.

En cuanto a la claritromicina, en 6 casos las concentraciones estaban por debajo del LOQ tanto en primavera como en otoño y, por lo tanto, el cociente es 1,00. De los 10 localizadores restantes con medidas en EDAR, la concentración en otoño es mayor a la de primavera en 4 casos, destacando el localizador de Madrid con casi 4 veces mayor concentración en otoño.

Teruel y Badajoz son los únicos localizadores donde se aprecia un aumento de la concentración medida en EDAR en otoño frente a

primavera para los tres macrólidos. También se aprecia este incremento en otoño frente a primavera en localizadores y antibióticos concretos. Con los datos existentes no se puede concluir una tendencia general clara de incremento de concentración de los macrólidos medidos en otoño frente a primavera en los efluentes de EDAR.

5.3 CONCENTRACIÓN DE RESIDUOS EN EDAR Y MR

A continuación, en las figuras 5-3, 5-4, 5-5 y 5-6, se muestran los datos en gráficos en concentraciones totales absolutas y relativas (de porcentaje) para los que hay cuantificación de antibióticos en los puntos de muestreo en EDAR y MR en 2019. Se muestra solo 2019 porque es el año para el que hay medidas de los cinco antibióticos. Los datos se han analizado agrupados por localizador en ng/L. En este caso se ha asumido una concentración de cero cuando la medida estaba por debajo del LOQ.

5.3.1 Concentraciones totales absolutas en 2019 por localizador

EDAR. El efluente de Valencia, con casi 2400 ng/L, fue donde mayor concentración total de antibióticos se midió y el de Toledo donde menor, por debajo de 100 ng/L totales. En general, los antibióticos detectados con mayor concentración y en la mayoría de los puntos son la azitromicina, la eritromicina y el ciprofloxacino.

MR. La concentración total estuvo por debajo del LOQ para todos los antibióticos medidos en Barcelona, Murcia, Badajoz, Ciudad Real, Zaragoza, Córdoba, Jaén y Teruel. Se registró la mayor concentración total en Alicante

con alrededor de 900 ng/L. Siguieron Albacete, con algo más de 800 ng/L; Vitoria, con cerca de 500 ng/L; y Madrid, con alrededor de 250 ng/L. El resto, con concentraciones decrecientes hasta una medida de 79 ng/L. En el MR de Valencia, que fue el localizador con la concentración más alta en el efluente de la EDAR en 2019, no se alcanzaron más de 200 ng/L totales.

En depuradoras, de manera general, los antibióticos detectados con mayor concentración y en la mayoría de los puntos son la azitromicina, la eritromicina y el ciprofloxacino.

Figura 5-3. Concentración total (ng/L) en EDAR por orden ascendente de los 5 antibióticos para 2019.

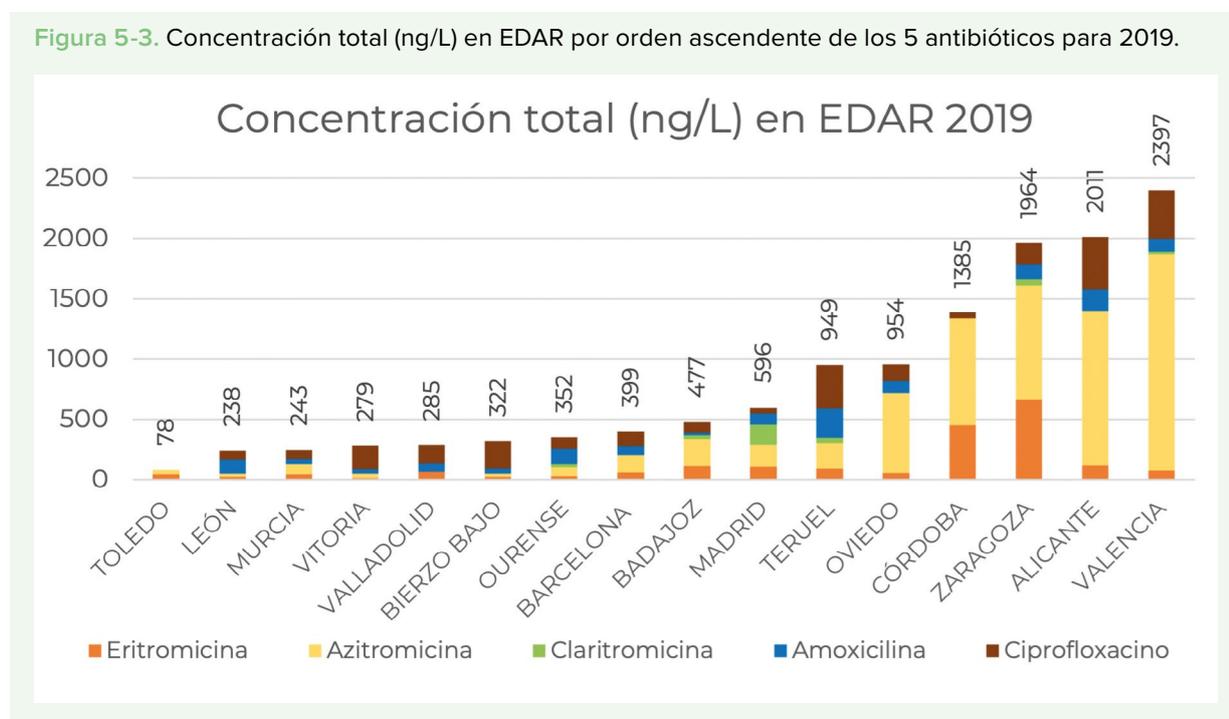
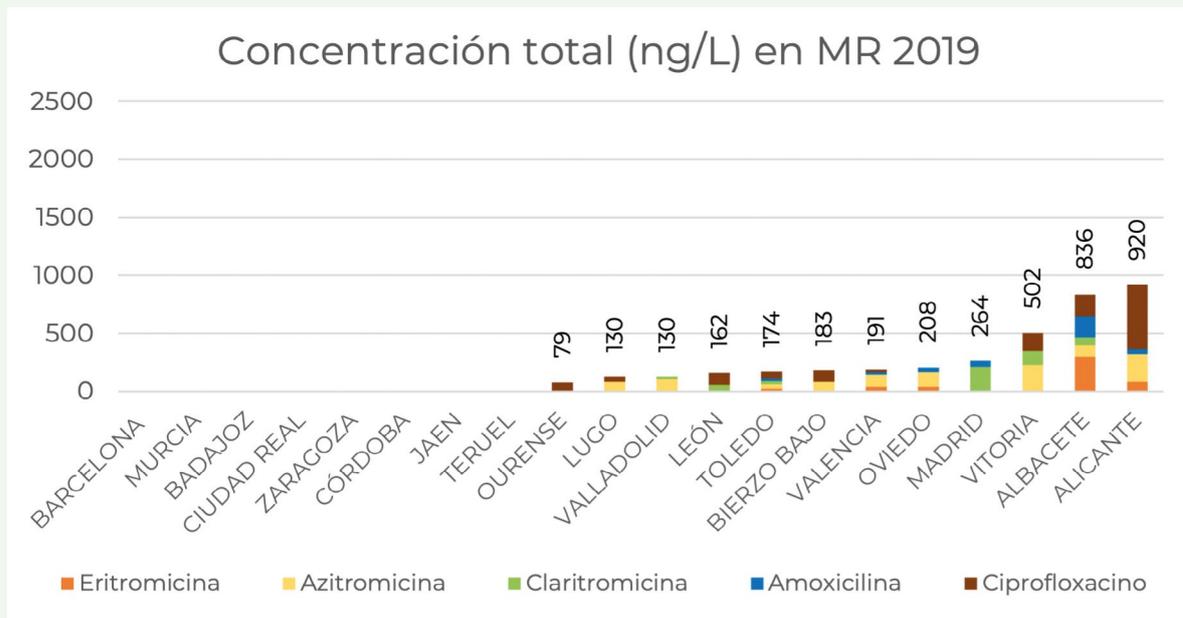


Figura 5-4. Concentración total (ng/L) en MR por orden ascendente de los 5 antibióticos para 2019.



5.3.2 Concentraciones por antibiótico en EDAR y su MR

Los muestreos y el análisis de los datos son una herramienta para conocer más el destino y comportamiento de estas moléculas y si su concentración perdura aguas abajo de la EDAR.

Se ha calculado cuántas veces es superior la concentración en MR que la de la EDAR correspondiente con un cociente MR/EDAR para cada antibiótico. Cuando la concentración estaba por debajo del LOQ, se ha asumido una concentración igual a éste (peor caso). Un valor del cociente de 1,00 indica que tanto en MR como en EDAR los valores estaban por debajo del LOQ. En el caso del Llobregat, en Barcelona, la EDAR está aguas abajo del MR.

En 2018 se calculó el cociente para las medidas de concentración de macrólidos. En general, existe una gran disminución de la concentración en MR frente a la EDAR. En 40 de los 48 cocientes, las concentraciones en

EDAR y MR estaban por debajo del LOQ o bien la concentración en MR era menor a la EDAR. En 7 casos hay una disminución de más de un 90% en MR con respecto a la EDAR (se muestran en verde en la tabla 5-7 y son cocientes menores a 0,10). Destaca en su reducción la azitromicina en Murcia y la eritromicina en Zaragoza y Vitoria, con un 97% de reducción (cocientes de 0,03).

En algunas ciudades y para ciertos antibióticos se encontraron concentraciones mayores en el río que en la salida de la depuradora.

De los 48 cocientes, solo hay 8 donde la concentración en MR superó la de la EDAR (se muestran en rojo en la tabla 5-7). De estos 8 casos, el mayor cociente se obtuvo en Valladolid y en Valencia para la azitromicina. En el caso de Valencia se superó la concentración en MR para los tres macrólidos. En Toledo se superó solo para la eritromicina.

Tabla 5-7. Cociente de la concentración de antibióticos MR 2018/EDAR2018 (1,2,3).

LOCALIZADOR	ERITROMICINA	AZITROMICINA	CLARITROMICINA
ALICANTE	0,43	0,23	1,00
BADAJOS	1,00	0,16	1,00
BARCELONA (3)	0,15	1,40	1,06
BIERZO BAJO	1,00	0,60	1,00
CÓRDOBA	1,00	1,00	1,00
LEÓN	0,06	0,18	0,35
MADRID	0,07	0,14	0,47
MURCIA	0,13	0,02	1,00
OURENSE	1,00	0,11	1,00
OVIEDO	1,00	0,06	1,65
TERUEL	0,11	0,37	0,71
TOLEDO	2,55	1,00	1,00
VALENCIA	1,32	5,32	1,94
VALLADOLID	0,14	18,15	0,71
VITORIA	0,03	0,34	0,21
ZARAGOZA	0,03	0,11	0,30

(1) Asumiendo el valor del LOQ cuando la medida estaba por debajo de éste

(2) Un valor de 1,00 indica que tanto en MR como en EDAR las concentraciones estaban por debajo del LOQ

(3) En Barcelona la estación de muestreo de la EDAR está aguas abajo de la del MR

En 2019, en general, también se observa una disminución en los MR con respecto a las EDAR. Por ejemplo, Valencia, que es la localización con la concentración total (suma de los cinco antibióticos) en efluente más elevada, tiene una concentración total en MR mucho menor (200 ng/L), es decir, más de 10 veces menor que en la EDAR. También es notable la disminución en Zaragoza, donde la concentración en el efluente de la EDAR suma un total de casi 2000 ng/L y en su MR la concentración de ningún antibiótico superó el LOQ.

De los 80 cocientes (tabla 5-8), la concentración en MR fue menor que la concentración de la EDAR en 67 (cocientes menores a 1,00), lo que supone aproximadamente un 84% de los casos. La reducción fue de más de un 90% en 12 casos (se muestran en verde, con cocientes menores a 0,10). Esto supone un 15% de los casos, destacando la reducción

de azitromicina y eritromicina en Zaragoza y en Córdoba con un 98% de reducción (cociente de 0,02).

En 13 ocasiones se superó la concentración en MR frente a la concentración en EDAR (para EDAR aguas arriba del MR) con cocientes mayores a 1,00, mostrados en rojo (un 16% de los casos). El localizador donde la concentración en MR fue mayor a la de EDAR más notoriamente fue Vitoria para azitromicina y claritromicina, con cocientes de 6,74 y 6,05, respectivamente. El caso de Valladolid también destaca para la azitromicina (cociente de 5,15). Para la amoxicilina, las concentraciones en MR y su EDAR en Toledo son similares (cociente de 1,1). Algo análogo ocurrió con la claritromicina y azitromicina. Para el ciprofloxacino hay tres localizadores donde se supera la concentración en MR frente a EDAR, destacando Toledo (cociente de 3,25).

Tabla 5-8. Cociente de la concentración de antibióticos MR 2019/EDAR2019 (1)

LOCALIZADOR	ERM	AZM	CLM	AMX	CPF
ALICANTE	0,72	0,19	1,00	0,23	1,28
BADAJOS	0,09	0,09	0,69	0,87	0,23
BARCELONA (2)	0,17	0,14	1,00	0,27	0,16
BIERZO BAJO	0,40	3,40	1,00	0,51	0,42
CÓRDOBA	0,02	0,02	1,00	1,00	0,39
LEÓN	0,40	0,80	2,75	0,17	1,55
MADRID	0,09	0,11	1,24	0,57	0,43
MURCIA	0,23	0,23	1,00	0,45	0,29
OURENSE	0,33	0,27	0,69	0,16	0,81
OVIEDO	0,76	0,19	1,00	0,42	0,14
TERUEL	0,11	0,09	0,43	0,08	0,06
TOLEDO	0,52	1,13	1,35	1,10	3,25
VALENCIA	0,51	0,06	0,91	0,19	0,06
VALLADOLID	0,16	5,15	1,35	0,28	0,13
VITORIA	0,71	6,74	6,05	0,54	0,78
ZARAGOZA	0,02	0,02	0,42	0,16	0,11

(1) Asumiendo el valor del LOQ cuando la medida estaba por debajo de éste

(2) En Barcelona la estación de muestreo de la EDAR está aguas abajo de la del MR

ERM: Eritromicina; AZM: Azitromicina; CLM: Claritromicina; AMX: Amoxicilina; CPF: Ciprofloxacino

5.3.3 Porcentajes de cada antibiótico en 2019 en EDAR y MR

Se han analizado los resultados de 2019 como porcentajes para cada localizador, de manera que cada barra es un 100% y los diferentes colores representan el porcentaje de cada antibiótico (figura 5-5). De esta manera, se identifica el antibiótico predominante en cada localización y tipo de punto de muestreo.

EDAR. Los cinco antibióticos están representados en 5 de las 16 EDAR (aproximadamente un 30% del total de EDAR). La azitromicina es el antibiótico predominante en las EDAR de Valencia, Alicante, Zaragoza, Córdoba, Oviedo, Badajoz, Madrid, Barcelona y Murcia. Sin embargo, el ciprofloxacino es el antibiótico predominante en las EDAR de las localizaciones de Bierzo Bajo, Vitoria y Valladolid, mientras que es el menos predominante en Zaragoza, Oviedo, Córdoba y Toledo.

En general, en las EDAR predominan la azitromicina y el ciprofloxacino, aunque en algunos casos predomina porcentualmente la amoxicilina (León, Valladolid, Ourense, Teruel).

Tanto en las depuradoras como en los ríos los antibióticos más encontrados son la azitromicina y el ciprofloxacino.

MR. En general, se observa menor variedad de antibióticos en MR (figura 5-6). Los antibióticos mayoritarios en porcentaje son de nuevo azitromicina y ciprofloxacino. También se observa un predominio porcentual de la claritromicina. Sólo en dos de los 20 MR (localizadores de Albacete y Toledo) están representados los cinco antibióticos por encima de sus LOQ (un 10% de las muestras).

Figura 5-5. Porcentaje en la EDAR de cada uno de los cinco antibióticos medidos por localizador en 2019

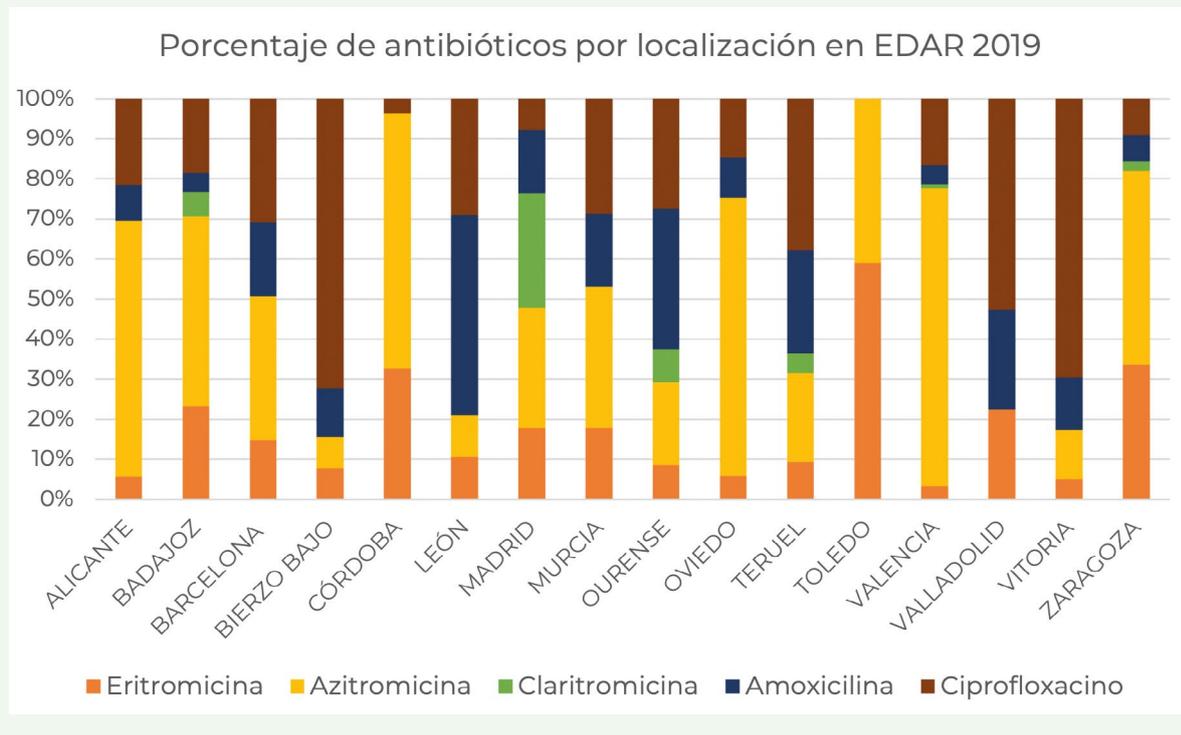
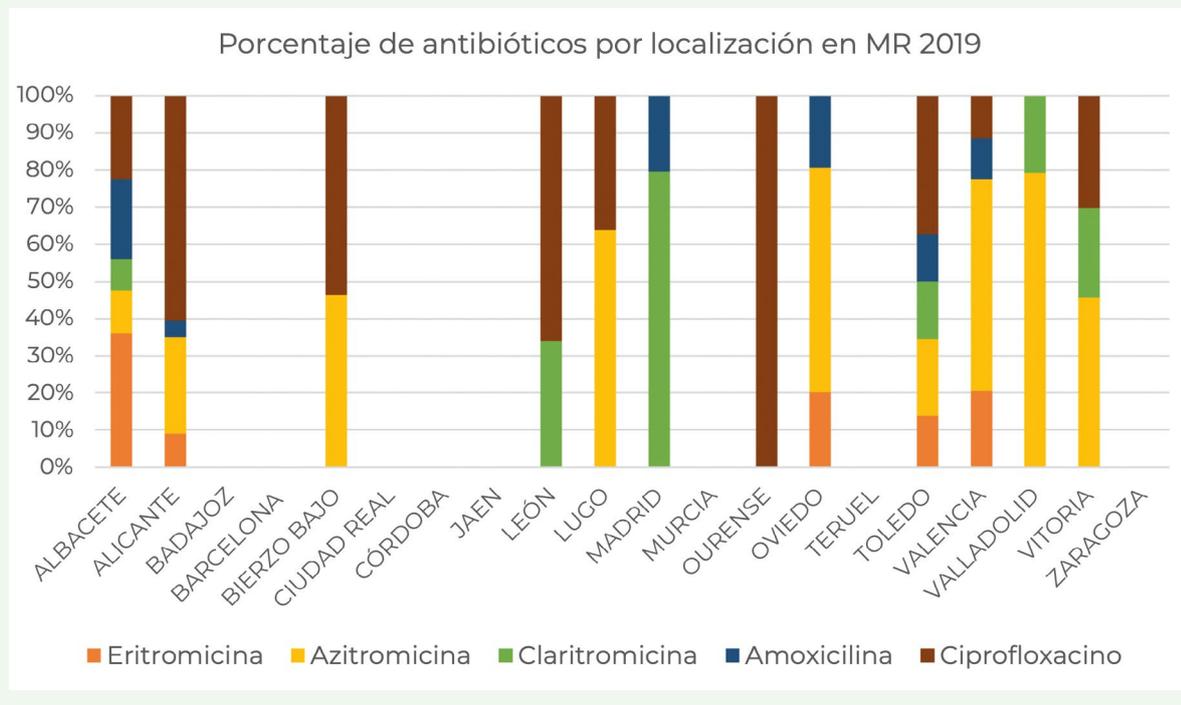


Figura 5-6. Porcentaje en el MR de cada uno de los antibióticos medidos por localizador en 2019. Los localizadores sin barra registran concentraciones <LOQ para todos los antibióticos.



5.3.4 Residuos de antibióticos en MR sin muestreo en EDAR

En cuatro localizadores se tomó muestra solo en MR: Ciudad Real, Jaén, Lugo y Albacete. En 2018, en todos ellos la concentración estuvo por debajo del LOQ excepto en el caso de la azitromicina en Albacete, donde se obtuvo una concentración de 86 ng/L.

En 2019 las concentraciones estuvieron por debajo del LOQ para todos los antibióticos en Ciudad Real y Jaén, mientras que sí se cuantificaron en Lugo y Albacete. En el MR del localizador de Albacete se cuantificaron más de 800 ng/L totales de residuos de antibióticos, estando representados todos los analizados.

5.4. DISCUSIÓN

El uso de los antibióticos como medicamentos de uso humano supone también la liberación de estos al medio ambiente a través de la excreta humana. Entre el 10 y el 90% de la dosis de antibióticos que se usan en los tratamientos se metabolizan y el resto (que puede ser hasta un 90% de la dosis) se expulsa inalterado a través de la excreta, en su forma activa (Serwecińska, L., 2020). También pueden llegar a la EDAR restos de antibióticos que se eliminan en los hogares incorrectamente (restos que se tiran por el inodoro o la pila en lugar de llevarlos al punto SIGRE).

En este informe se ha hecho un ejercicio de interpretación de los datos en relación a variables que pueden intervenir en los resultados de los muestreos. Este análisis puede orientar futuras acciones de vigilancia ambiental.

En una EDAR el agua se somete a tratamiento para la reducción de la contaminación hasta límites aceptables para el cauce receptor (ver Anexo I en este documento para más información). La concentración de antibióticos que se mide en el efluente de la EDAR es

el resultado de la acción del tratamiento sobre las aguas residuales.

Para este informe, hemos contado con medidas realizadas una vez al año en España para cumplir los objetivos de vigilancia de las sustancias de la lista de Observación de la DMA, obtenidos por el MITECO (DG del Agua) en el efluente de las EDAR y en MR. Estos datos son una foto fija del momento de muestreo, no habiéndose podido incluir datos de muestreos más recientes ya que en el momento de escribir este informe no se disponía de ellos. Para tres antibióticos (macrólidos) se cuenta con medidas en dos años sucesivos, 2018 y 2019, tomadas en diferentes épocas del año.

En este informe se ha hecho un ejercicio de interpretación de los datos en relación a variables que pueden intervenir en los resultados de los muestreos. Este análisis puede orientar futuras acciones de vigilancia ambiental.

5.4.1 Fechas de muestreo

Los datos de muestreo estudiados en este informe, obtenidos en primavera y otoño y solo para macrólidos (sin datos de amoxicilina y ciprofloxacino), no reflejan claramente la tendencia de consumo estacional de los antibióticos.

Parece aconsejable llevar a cabo el seguimiento en medioambiente coincidiendo con los picos de mayor consumo de antibióticos.

Los datos de consumo en salud humana en España indican picos en el primer trimestre del año (invierno) con la estacionalidad más visible para los antibióticos más consumidos. Por tanto, parece aconsejable llevar a cabo el seguimiento en aguas residuales y EDAR, al menos, coincidiendo con el período de mayor consumo.

5.4.2 Relación con las propiedades físico-químicas de los antibióticos

En el informe 1.1 del PRAN-MA, (2021) se repasan las propiedades físico-químicas (FQ) de los antibióticos: amoxicilina, azitromicina, levofloxacina, clortetraciclina, colistina, doxiciclina, enrofloxacino, lincomicina, neomicina, oxitetraciclina, sulfadiacina, tiamulina y tilosina y cómo pueden afectar a su destino y comportamiento medioambiental. Alguno de ellos es o ha sido objeto de seguimiento en la lista de observación de la DMA y ese fue uno de los motivos de su inclusión en ese informe.

La amoxicilina es uno de los antibióticos de mayor consumo tanto en uso humano como veterinario y es inestable al contacto con materia orgánica. Se encuentra una concentración mucho menor en MR que en EDAR. Esto concuerda con el hecho de que no es el mayoritario en cuanto a total absoluto ni porcentual en los muestreos, es decir, existe relación entre sus propiedades físico-químicas y su presencia ambiental.

Es fundamental conocer las propiedades físico-químicas de los antibióticos analizados para poder interpretar los resultados.

En cuanto a la azitromicina, es un antibiótico que según sus propiedades físico-químicas (Informe 1.1 y Pubchem, consultado en febrero de 2023) es una molécula poco móvil y poco soluble en agua, y es previsible que se asocie a materia orgánica. La azitromicina liberada en el agua residual urbana podría quedar, en parte, absorbida a la materia orgánica durante el tratamiento del agua en la EDAR. En estos casos los lodos de depuradora, muy ricos en materia orgánica, podrían ser un vector de entrada del antibiótico a suelo al usarse como enmienda orgánica en agricultura. La molécula también se puede absorber a la materia orgánica del curso de agua en el MR. La concentración en MR supera la de EDAR en 2018 en 3 casos y en 2019 en 4 de 16 casos.

La situación es similar para eritromicina y claritromicina, (Pubchem, consultado en febrero de 2023) aunque estas moléculas tienen predeciblemente una movilidad algo mayor y quedarían menos retenidas en materia orgánica.

En cuanto al ciprofloxacino, su tendencia a disolverse en solventes orgánicos es menor, pero tiende a adsorberse a materia orgánica (Pubchem, consultado en febrero de 2023) y podría quedar algo retenido en ella. Según los datos de Pubchem es una sustancia que puede llegar a degradarse un 70% en lodos de EDAR. Hay 3 casos (León, Alicante y Toledo) donde la concentración de ciprofloxacino en MR supera a la de la EDAR. De esos 3 localizadores, en 2 de ellos (Alicante y Toledo) no hay vertidos registrados entre EDAR y MR por lo que el ciprofloxacino que se mide en MR puede tener origen en vertidos aguas arriba de la EDAR o en aportes por lixiviación o escorrentía (ver apartado 5.4.3).

5.4.3 Otros aportes

El origen de los antibióticos medidos para cumplimentar la Lista de Observación es el consumo en salud humana. Sin embargo, se pueden considerar aportes de otras fuentes. Los medicamentos veterinarios son fundamentales para garantizar el bienestar animal y la seguridad alimentaria (Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo). Por lo tanto, los antibióticos se utilizan para tratar enfermedades de animales de abasto y mascotas. Los alimentos obtenidos de animales en Europa se someten a controles muy rigurosos para garantizar que son seguros para los consumidores (Reglamento 470/2009 y sus derivados). Pero en cuanto al medioambiente, los antibióticos suministrados a los animales pueden entrar a éste a través de su excreta, que puede contener gran parte de la sustancia activa sin alterar. Los antibióticos en la excreta de los animales tratados, pueden alcanzar masas de agua de forma indirecta.

Según datos de Eurostat, España es el primer país de la UE en población de cerdos (casi 35 millones) con un 24% del total de la UE y el cuarto en población de vacuno (más de 5 millones) con un 9% del total de la UE. En cuanto a aves, España es el cuarto productor de carne de aves con más de un 12% del total europeo (según Eurostat, accedido en marzo de 2023). La excreta de los animales productores de alimentos se gestiona de forma diferente según el tipo de explotación. Los animales en régimen extensivo depositan la mayor parte de su excreta en suelo agrario, mientras que los animales en régimen intensivo la depositan en el interior de las instalaciones, de donde se recogen para su posterior almacenaje y gestión. El uso de la excreta de animales mantenidos en régimen intensivo como fertilizante orgánico está regulado (Código agrario) cumpliendo determinadas condiciones también sujetas a regulación (RD 47/2022 contra la contaminación difusa producida por nitratos y RD 1051/2022 para la nutrición sostenible). El estiércol puede contener residuos de antibióticos y estos pueden movilizarse a través del agua (lixiviación o escorrentía) o ser adsorbidos a partículas orgánicas, entrando a cursos de agua como materia en suspensión y sedimento. La excreta de los animales mantenidos en régimen extensivo se deposita en el campo directamente, donde estaría sujeta a procesos de degradación y lavado.

Para poder interpretar datos de presencia de antibióticos en el medioambiente no pueden descartarse otras fuentes como el uso veterinario.

En entornos urbanos de la Unión Europea (EU por sus siglas en inglés) y del Área Económica Europea (EEA por sus siglas en inglés) se estima una mascota por cada tres habitantes (FEDIAF, 2020). En estos casos, la excreta

puede quedar depositada directamente en el suelo urbano (si no se recoge) o unirse al conjunto de residuos urbanos. La vía de entrada al agua de los antibióticos suministrados a mascotas de excretas que no se recogen es a través del lavado por lluvia o riego hacia la red de saneamiento o el subsuelo o por entrada de la excreta disgregada y arrastrada, en forma de partículas de materia orgánica en suspensión, a los cursos de agua.

El patrón de uso de los antibióticos en veterinaria debe regirse por los principios de uso prudente y las guías existentes (La Agencia Europea de Medicamentos -EMA-, estableció el grupo de expertos *ad hoc* -AMEG- para proporcionar esa guía). Como se indica más arriba, de entre los antibióticos medidos en la lista de observación de la DMA, se aconseja el uso de los macrólidos de forma menos restringida que el ciprofloxacino y la amoxicilina. En el caso especial de las mascotas, que suponen tratamientos puntuales e individualizados, pueden administrarse antibióticos más restringidos por cascada de prescripción para tratar enfermedades para las que no se disponga de medicamentos autorizados. (Reglamento 2019/6).

5.4.4 Factores que afectan a la concentración de los antibióticos en el muestreo

Se esperaría una disminución de la concentración en MR aguas abajo de la EDAR debido al efecto de dilución del efluente y a los procesos físico-químicos de reparto y degradación de las sustancias. Sin embargo, el caudal de la masa de agua y otras condiciones edafoclimáticas tendrán influencia en las concentraciones medidas en MR. Además; pueden existir aportes intermedios de estas sustancias entre el efluente de la EDAR y el punto de muestreo en MR, tales como vertidos u otro tipo de aporte (lixiviación y escorrentía).

De lo expuesto, parece que hay que tener en cuenta determinados factores que pueden afectar a la concentración de antibióticos en las muestras:

- Consumo de antibióticos
- Eficiencia de la EDAR
- Contaminación que proviene de aguas arriba
- Propiedades físico-químicas de la molécula
- Caudal del curso de agua
- Condiciones edafo/climáticas del lugar
- Vertidos existentes próximos a la toma de muestra



PRAN

6. CONCLUSIONES

En cuanto a este muestreo, los antibióticos de mayor consumo son los que se detectan en EDAR con mayor frecuencia y en mayores concentraciones. Así, ciprofloxacino, azitromicina y amoxicilina aparecen en la práctica totalidad de las EDAR, mientras que claritromicina aparece con escasa frecuencia y a baja concentración. La amoxicilina, pese a ser el antibiótico más consumido de los estudiados aparece en menor concentración que el ciprofloxacino o la azitromicina, probablemente debido a su elevada biodegradabilidad (Informe 1.2 PRAN). Es llamativo el caso de la eritromicina que, pese a su bajo consumo, aparece con elevada frecuencia y en concentraciones significativas en comparación con otros antibióticos de consumo similar. En la mayoría de los casos, la presencia de los antibióticos en MR es menor que en EDAR, aunque, en todos los casos y para todos los años analizados, hay ocasiones en los que las concentraciones en MR superan las concentraciones en EDAR.

No obstante, este análisis de los datos de EDAR y MR está limitado por factores que deben ser tenidos en cuenta en el futuro, como son los picos de emisión, las características de la EDAR, las propiedades de la sustancia activa, presencia de antibióticos aguas arriba (especialmente en zonas densamente pobladas) o el caudal de los ríos a los que vierte la EDAR.

La Lista de Observación de la DMA aporta datos muy valiosos para la vigilancia de antibióticos en el compartimento ambiental de las aguas superficiales continentales y en estaciones de tratamiento de aguas residuales.

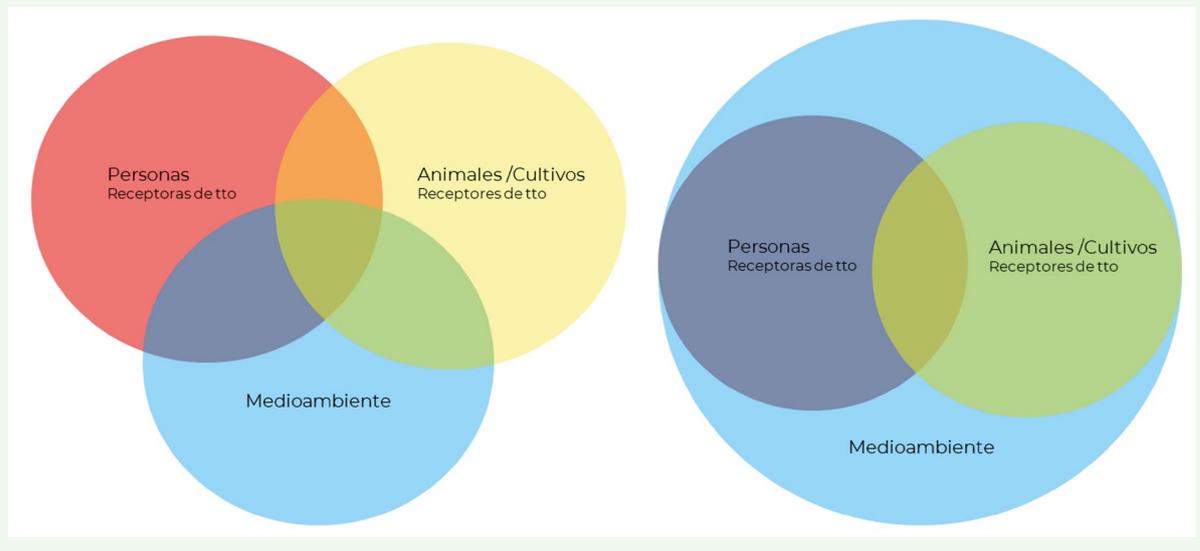
Los lodos de depuradora contienen un sistema de microorganismos adecuado y adaptado al material que reciben. La exposición continua a antibióticos puede derivar en la generación de fenotipos de resistencia en depuradoras que se pueden diseminar a través de las masas de agua. No se conoce con detalle qué riesgo para los tratamientos clínicos plantean las bacterias medioambientales con fenotipos de resistencia. La posibilidad de adquirir esas bacterias sólo se podría dar en entornos en que haya una interacción entre ambiente y seres vivos susceptibles de recibir tratamiento con antimicrobianos, pero solo plantearía un riesgo en el caso de que dicho individuo necesitase dicho tratamiento. Se está estudiando cómo puede afectar la adquisición de resistencias a antibióticos a la estructura y a la función del medioambiente. Los genes de resistencia existían antes de la era post-antibiótica y probablemente cumplen un papel biológico en homeostasis y la evolución de las comunidades bacterianas que comparten ecosistema (Baquero, F., 2013).

Parecería que las bacterias resistentes sólo pudieran circular entre humanos, animales y cultivos si los individuos que las portan interaccionasen entre sí. Las bacterias resistentes a los antimicrobianos en el medioambiente no tendrían relevancia desde el punto de vista de la clínica allí donde no hubiese interacción con personas ni animales/cultivos susceptibles de recibir tratamiento, porque en una visión simplista, si no hay interacción directa no hay transmisión. Pero hay que tener en cuenta que la transmisión ocurre no solo en el medio en que se desarrollan las actividades de los individuos, sino también a

través de dicho medio (hay muchos ejemplos de transmisión por medio de elementos medioambientales en el Informe 1.1 del PRAN-MA, 2021). Es decir, el medioambiente debe entenderse en una concepción amplia que incluye no solo los parajes naturales, sino

también todos los escenarios donde se desarrollan las actividades de personas y animales. Esto se ilustra en la figura 6-1. En un mundo cada vez más global, se espera una interacción cada vez mayor con más oportunidades de exposición a bacterias resistentes.

Figura 6-1. El medioambiente como actor y escenario de la transmisión de la resistencia a los antimicrobianos.



Evaluar el riesgo de fracaso terapéutico en el tratamiento con antibióticos debido a la exposición ambiental a bacterias resistentes es un objetivo muy importante para la comunidad científica y reguladora. Aún no hay una metodología armonizada pero la vigilancia del estado de los compartimentos ambientales, en concreto la vigilancia de las concentraciones de antibióticos, es un primer paso para conocer en qué entorno nos movemos, a qué podríamos estar expuestos (humanos y animales) y qué riesgo supone esa exposición.

La experiencia adquirida con la monitorización de las aguas residuales durante la pandemia de SARS-Cov-2 (toma de muestras, análisis y manejo de datos) servirá también para mejorar los esquemas de muestreo y agilizar la gestión de los datos sobre las resistencias y los antibióticos en el medioambiente (Ministerio de Sanidad, 2021). El programa de la Comisión Europea UEproSalud ("EU4Health" en inglés) para 2023 (Decisión de ejecución de la Comisión Europea, 2022)

incluye financiación para la implementación de esta estrategia.

Al igual que existen ya redes de vigilancia para resistencias en el ámbito de la medicina humana y veterinaria (EARS-net; EARS-vet, 2021 y EARS-vet JAMRAI, 2021), se está trabajando en el establecimiento de redes para la explotación y optimización de datos de monitoreo de antibióticos no solo en masas de agua, sino también en suelos (LUCAS Survey, 2021; EU4Health Programme, 2022) y en otros compartimentos y diseñando nuevos objetivos de vigilancia tales como genes indicadores de resistencia (Global Tricycle Surveillance, 2021).

La colaboración entre distintos entes de la administración y el trabajo de expertos multidisciplinares ya está en marcha y será de gran ayuda para dar respuesta a las cuestiones pendientes sobre el papel del medioambiente en las resistencias a los tratamientos con antibióticos.



PRAN

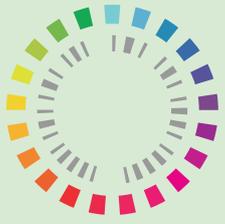
7. ANEXO I: Información técnica sobre el tratamiento de aguas residuales en EDAR

La **EDAR** se define como una instalación en la que se realiza el tratamiento de aguas residuales urbanas previamente a su vertido conforme a la Directiva 91/271/CEE. Los tratamientos de las aguas que se pueden llevar a cabo en las depuradoras son los siguientes:

- Tratamiento primario: tratamiento de las aguas residuales urbanas mediante proceso físico-químico que incluya sedimentación de semisólidos (SS) u otros procesos en los que se reduzca la Demanda Biológica de Oxígeno (DBO) en un 20 % y los SS en un 50 % (artículo 2.g del Real Decreto-Ley 11/1995).
- Tratamiento secundario: tratamiento de las aguas residuales urbanas mediante tratamiento biológico con sedimentación secundaria u otro proceso que respete los requisitos de la legislación (artículo 2.h del Real Decreto-Ley 11/1995).
- Tratamiento adecuado: tratamiento de las aguas residuales urbanas mediante cualquier proceso o sistema de eliminación que permita cumplir los objetivos de calidad en el medio receptor previstos en el ordenamiento jurídico aplicable (artículo 2.i del Real Decreto-Ley 11/1995).

La Directiva 91/271/CEE obliga a que las aguas residuales urbanas procedentes de aglomeraciones urbanas de más de 2.000 habitantes-equivalentes (he) que viertan en aguas dulces o estuarios y las de más de 10.000 he que viertan a aguas costeras reciban un tratamiento secundario o un proceso equivalente (artículo 4). El concepto de “1 habitante-equivalente” se utiliza como unidad de medida para establecer la carga contaminante del agua residual bruta (antes de la depuración de la misma) para vertidos de naturaleza urbana (o industriales cuyo vertido sea de naturaleza orgánica biodegradable). Queda definida en el Real Decreto-ley 11/1995 como “carga orgánica biodegradable con una demanda bioquímica de oxígeno (DBO₅), de 60 gramos de oxígeno por día”, y sería el equivalente a la carga generada al día por una persona en una vivienda normal.

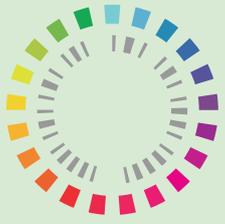
Una **EDAR** tiene además otro objetivo igualmente importante: tratar los fangos producidos en los procesos de depuración del agua residual, a fin de conseguir un producto que cumpla con las condiciones exigidas para el destino que se les vaya a dar (vertedero, uso agrícola, compostaje, etc.).



PRAN

8. ANEXO II: Información sobre los puntos de muestreo (suministrada por MITECO, DGA)

La información se encuentra disponible en la web del PRAN como archivos independientes a este documento. El Anexo IIA cuenta con un resumen de los datos suministrados por la DGA y el Anexo IIB es un anexo exhaustivo con todos los datos tal y como se recibieron de la DGA.



PRAN

9. BIBLIOGRAFÍA

- Plan de Acción europeo «Una sola salud» para luchar contra la resistencia a los antimicrobianos. Comunicación de la Comisión al Consejo y al Parlamento Europeo, 2017. Bruselas, 29.6.2017.COM(2017) 339 final.
- Informe 1.1 del PRAN-MA, 2021. Plan Nacional Frente a la Resistencia a los Antibióticos Medioambiente (PRAN-MA) 2022. “INFORME 1.1: Estudio de las principales fuentes de emisión, rutas de dispersión y vías de exposición a los antimicrobianos, bacterias resistentes y genes de resistencia antimicrobiana para personas y animales.” https://www.resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/2022-06/1.1_informe-pran-ma_fuentes-de-emision.pdf
- Directiva 2000/60/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de octubre de 2000, por la que se establece un marco comunitario de actuación en el ámbito de la política de aguas. Diario Oficial nº L 327 de 22/12/2000 p. 0001 - 0073
- Directiva 91/271/CEE del Consejo, de 21 de mayo de 1991, sobre el tratamiento de las aguas residuales urbanas. Diario Oficial nº L 135 de 30/05/1991 p. 0040 – 0052
- Real Decreto Legislativo (RDL) 1/2001 de 20 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Aguas. «BOE» núm. 176, de 24/07/2001.
- Real Decreto (RD) 125/2007, de 2 de febrero, por el que se fija el ámbito territorial de las demarcaciones hidrográficas. «BOE» núm. 30, de 03/02/2007.
- Real Decreto (RD) 126/2007 de 2 de febrero, por el que se regulan la composición, funcionamiento y atribuciones de los comités de autoridades competentes de las demarcaciones hidrográficas con cuencas intercomunitarias. «BOE» núm. 30, de 3/02/2007, pág. 5120-5122
- RD 29/2011 de 14 de enero, por el que se modifican el Real Decreto 125/2007, de 2 de febrero, por el que se fija el ámbito territorial de las demarcaciones hidrográficas, y el Real Decreto 650/1987, de 8 de mayo, por el que se definen los ámbitos territoriales de los Organismos de cuenca y de los planes hidrológicos. «BOE» núm. 13, de 15 de enero de 2011, páginas 4766 a 4769
- RD 1626/2011 Real Decreto 1626/2011, de 14 de noviembre, por el que se establece la composición, estructura y funcionamiento del Consejo del Agua de la Demarcación Hidrográfica del Cantábrico Occidental y por el que se modifica el Real Decreto 126/2007, de 2 de febrero, por el que se regulan la composición, funcionamiento y atribuciones de los comités de autoridades competentes de las Demarcaciones Hidrográficas con cuencas intercomunitarias. «BOE» núm. 295, de 8/12/2011, pág. 130070-130076
- Código de Aguas Normativa Estatal. https://www.boe.es/biblioteca_juridica/codigos/codigo.php?id=032_Codigo_de_Aguas_Normativa_Estatal&tipo=C&modo=2
- Código de Aguas Normativa Autonómica. https://www.boe.es/biblioteca_juridica/

[codigos/codigo.php?id=139_Codigo_de_Aguas_Normativa_Autonomica&tipo=C&modo=2](https://codigos.codigo.php?id=139_Codigo_de_Aguas_Normativa_Autonomica&tipo=C&modo=2)

- Directiva 2013/39/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de agosto de 2013, por la que se modifican las Directivas 2000/60/CE y 2008/105/CE en cuanto a las sustancias prioritarias en el ámbito de la política de aguas Texto pertinente a efectos del EEE. OJ L 226, 24.8.2013, p. 1–17
- Decisión de Ejecución (UE) 2015/495 de la Comisión, de 20 de marzo de 2015, por la que se establece una lista de observación de sustancias a efectos de seguimiento a nivel de la Unión en el ámbito de la política de aguas, de conformidad con la Directiva 2008/105/CE del Parlamento Europeo y del Consejo [notificada con el número C(2015) 1756] OJ L 78, 24.3.2015, p. 40–42.
- Enfoque estratégico de la Unión Europea en materia de productos farmacéuticos en el medio ambiente. Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo y al Comité Económico y Social Europeo. Bruselas, 11.3.2019. COM(2019) 128 final
- Plan de Acción europeo «Una sola salud» para luchar contra la resistencia a los antimicrobianos. Comunicación de la Comisión al Consejo y al Parlamento Europeo. Bruselas, 29.6.2017. COM(2017) 339 final
- Decisión de Ejecución (UE) 2018/840 de la Comisión, de 5 de junio de 2018, por la que se establece una lista de observación de sustancias a efectos de seguimiento a nivel de la Unión en el ámbito de la política de aguas, de conformidad con la Directiva 2008/105/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, y se deroga la Decisión de Ejecución (UE) 2015/495 de la Comisión. C/2018/3362. OJ L 141, 7.6.2018, p. 9–12
- Decisión de Ejecución (UE) 2020/1161 de la Comisión de 4 de agosto de 2020 por la que se establece una lista de observación de sustancias a efectos de seguimiento a nivel de la Unión en el ámbito de la política de aguas, de conformidad con la Directiva 2008/105/CE del Parlamento Europeo y del Consejo. C/2020/5205. OJ L 257, 6.8.2020, p. 32–35
- Decisión de Ejecución (UE) 2022/1307 de la Comisión de 22 de julio de 2022 por la que se establece una lista de observación de sustancias a efectos de seguimiento a nivel de la Unión en el ámbito de la política de aguas, de conformidad con la Directiva 2008/105/CE del Parlamento Europeo y del Consejo. C/2022/5098. OJ L 197, 26.7.2022, p. 117–120
- Directiva 91/271/CEE del Consejo, de 21 de mayo de 1991, sobre el tratamiento de las aguas residuales urbanas. OJ L 135, 30.5.1991, p. 40–52
- Real Decreto-ley 11/1995, de 28 de diciembre, por el que se establecen las normas aplicables al tratamiento de las aguas residuales urbanas. «BOE» núm. 312, de 30/12/1995.
- 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. «BOE» núm. 77, de 29 de marzo de 1996, páginas 12038 a 12041
- Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council concerning urban wastewater treatment (recast). 2022. Brussels, 26.10.2022 COM(2022) 541 final 2022/0345 (COD)
- Real Decreto 849/1986, de 11 de abril, por el que se aprueba el Reglamento del Dominio Público Hidráulico, que desarrolla los títulos preliminar I, IV, V, VI y VII de la Ley 29/1985, de 2 de agosto, de Aguas. «BOE» núm. 103, de 30/04/1986.

- Manual para la gestión de vertidos. Autorización de vertido. D. G. del Agua. Ministerio de Medio Ambiente. 2007. ISBN: 978-84-8320-403-0. NIPO: 310-07-041-9
- Informe CNV Autorizaciones de Vertido 2019. Dominio Público Hidráulico. Dirección General del Agua, Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico. [autorizaciones-vertido-dph-2019_tcm30-520756.pdf](https://www.miteco.gob.es/tcm30-520756.pdf) (miteco.gob.es)
- Plan Nacional Resistencia Antibióticos. <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/vigilancia>
- Serwecińska, L. Antimicrobials and Antibiotic-Resistant Bacteria: A Risk to the Environment and to Public Health. *Water* 2020, 12(12), 3313; <https://doi.org/10.3390/w12123313> Pubchem, consultado en febrero de 2023.
- Pubchem, consultado en febrero de 2023. Propiedades fisicoquímicas de la azitromicina. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Azithromycin#section=LogP>.
- Pubchem, consultado en febrero de 2023. Propiedades fisicoquímicas de la eritromicina. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Erythromycin#section=Artificial-Pollution-Sources>.
- Pubchem, consultado en febrero de 2023. Propiedades fisicoquímicas de la claritromicina. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Clarithromycin#section=Environmental-Fate>. Consultado en febrero de 2023
- Pubchem, consultado en febrero de 2023. Propiedades fisicoquímicas del ciprofloxacino <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ciprofloxacin#section=Solubility>
- Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE. «DOUE» núm. 4, de 7 de enero de 2019, páginas 43 a 167 (125 págs.)
- Reglamento (CE) 470/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de mayo de 2009, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la fijación de los límites de residuos de las sustancias farmacológicamente activas en los alimentos de origen animal, se deroga el Reglamento (CEE) 2377/90 del Consejo y se modifican la Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y el Reglamento (CE) 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo (Texto pertinente a efectos del EEE). OJ L 152, 16.6.2009, p. 11–22
- Eurostat, consultado el 10/03/2023. Datos sobre población de cerdos y vacuno. [Livestock population in numbers - Products Eurostat News - Eurostat \(europa.eu\)](https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&plugin=1&code=sdg-12-6-1&plugin=1)
- Eurostat, consultado el 10/03/2023. Datos sobre población de aves. [Poultry statistics - Statistics Explained \(europa.eu\)](https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&plugin=1&code=sdg-12-6-1&plugin=1) y [Publications - Agriculture - Eurostat \(europa.eu\)](https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&plugin=1&code=sdg-12-6-1&plugin=1) accedido el 10 de marzo de 2023
- Código de Derecho Agrario (VI) Animales y explotaciones ganaderas. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado. https://www.boe.es/biblioteca_juridica/codigos/codigo.php?id=293_Codigo_de_Derecho_Agrario_VI_Animales_y_explotaciones_ganaderas&tipo=C&modo=2
- Real Decreto 47/2022, de 18 de enero, sobre protección de las aguas contra la contaminación difusa producida por los nitratos procedentes de fuentes agrarias. «BOE» núm. 17, de 20 de enero de 2022, páginas 5664 a 5684.
- Real Decreto 1051/2022, de 27 de diciembre, por el que se establecen normas para la nutrición sostenible en los suelos agrarios. «BOE» núm. 312, de 29 de diciembre de 2022, páginas 188873 a 188916.

- FEDIAF. 2020. The European Pet Food Industry. Facts and Figures 2020 European Overview. <https://www.nvg-diervoeding.nl/assets/files/fediaf-facts-and-figures-2020.pdf>.
- Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group (AMEG) de la Agencia Europea de Medicamentos. <https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-domains/cvmp/antimicrobial-advice-ad-hoc-expert-group-ameg>
- Baquero, F., Tedim, A.P. and T. Coque, 2013. Antibiotic resistance shaping multi-level population biology of bacteria. *Frontiers in Microbiology, Sec. Antimicrobials, Resistance and Chemotherapy*, Vol 4, article 15. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00015>
- Ministerio de Sanidad, 2021. Vigilancia epidemiológica ambiental de las aguas residuales: SARS-CoV-2. Ministerio de Sanidad Dirección General de Salud Pública 2022. NIPO en línea: 133-22-087-7. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/saludAmbLaboral/calidadAguas/AGUAYCOVID19/Informe_HEBAR_2021_Accesibilidad.pdf
- Decisión de ejecución de la Comisión Europea, 2022. Commission implementing decision of 21.11.2022 on the financing of the Programme for the Union's action in the field of health ('EU4Health Programme') and the adoption of the work programme for 2023, Brussels, 21.11.2022 C(2022) 8510 final, y su Anexo I: Brussels, 21.11.2022 C(2022) 8510 final ANNEX 1. 2023 [EU4Health Work Programme](https://health.ec.europa.eu/publications/2023-eu4health-work-programme_en) (europa.eu) (acceso mayo 2023)
- EARS-Net. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-data>
- EARS-Vet, 2021. Building the European Antimicrobial Resistance Surveillance network in veterinary medicine (EARS-Vet). R. Mader, P. Damborg , J-P. Amat , B Bengtsson , C. Bourély , E. M Broens , L. Busani , P. Crespo-Robledo, M.-E. Filippitzi , W. Fitzgerald, H. Kaspar, C. Muñoz Madero, M. Norström, S. Nykäsenoja, K. Pedersen, L. Pokludova, A. Margrete Urdahl, A. Vatoopoulos, C. Zafeiridis , J-Yves Madec1, on behalf of EU-JAMRAI. *Eurosurveillance*, Volume 26, Issue 4, 28/Jan/2021
- EARS-Vet JAMRAI I, 2021. EU JAMRAI I. Policy Brief. Red Europea de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana en Medicina Veterinaria (EARS-Vet). https://eu-jamrai.eu/wp-content/uploads/2021/03/201116_EUJAMRAI_policy-brief_WP7_EARS-Vet_Spanish.pdf.
- LUCAS Survey, 2021. LUCAS Survey: Jones, A, Fernandes-Ugalde, O., Scarpa, S., & Eiselt, B. LUCAS 2022, EUR 30331 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg., 2021, ISBN 978-92-76-21079-5, doi:10.2760/74624, JRC121253
- EU4Health Programme, 2022. ANNEX to the Commission Implementing Decision of 21.11.2022 on the financing of the Programme for the Union's action in the field of health ('EU4Health Programme') and the adoption of the work programme for 2023. https://health.ec.europa.eu/publications/2023-eu4health-work-programme_en
- Global Tricycle Surveillance, 2021. WHO integrated global surveillance on ESBL-producing E. coli using a "One Health" approach: implementation and opportunities. *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS)*, 2021. ISBN: 978-92-4-002140-2.



Plan Nacional
Resistencia
Antibióticos



MINISTERIO
DE SANIDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios