

REPERCUSIONES SANITARIAS DE LA CALIDAD DEL AGUA: LOS RESIDUOS DE MEDICAMENTOS EN EL AGUA

HEALTH IMPLICATIONS OF WATER QUALITY: DRUGS RESIDUES IN WATER

Cristina Postigo Rebollo^a, Meritxell Gros Calvo^b, Maria José López de Alda Villaizán^a, Mira Petrovic^{a,c}, Antoni Ginebreda Martí^a y Damià Barceló Culleres^{a,b}

^aDepartamento de Química Ambiental, Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudio del Agua. (IDAEA), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)

^bInstitut Català de Recerca de l'Aigua (ICRA).

^cInstitució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA)

RESUMEN

Este trabajo resume varios estudios de monitorización de fármacos y drogas de abuso llevados a cabo en el medio ambiente acuático de las cuencas de los ríos Llobregat y Ebro con el fin de evaluar la calidad del agua en relación a la presencia de estas sustancias y su potencial riesgo para la salud ambiental y pública. La identificación de estos compuestos aguas abajo del punto de vertido de las plantas depuradoras apunta a la descarga de agua residual tratada como la principal fuente de emisión de estos contaminantes en el medio acuático.

El perfil de contaminación por fármacos fue bastante similar en ambas cuencas. No obstante, los índices de riesgo (HQ) calculados para los fármacos en diferentes niveles tróficos (algas, dafnidos y peces) indican que los compuestos que presentan un mayor riesgo ecotóxico en el Llobregat son el sulfametoxazol (antibiótico sulfamida) para las algas, el gemfibrozil (regulador de lípidos) para las algas y los peces, el ácido clofibrico (regulador de lípidos) y la eritromicina (antibiótico macrólido) para los dafnidos, y el ibuprofeno (analgésico anti-inflamatorio) para todos los eslabones tróficos. En el Ebro, los compuestos más problemáticos son el sulfametoxazol para las algas, y la eritromicina, el ácido clofibrico y la fluoxetina (antidepresivo) para los dafnidos.

Los niveles de drogas de abuso (y sus metabolitos) determinados en la cuenca del Ebro son aproximadamente uno y dos órdenes de magnitud más bajos respectivamente que los determinados en las aguas de salida y de entrada a las depuradoras. Sin embargo, debido a la falta de datos sobre su ecotoxicidad, no se han podido calcular índices de riesgo.

La presencia de estos compuestos (fármacos y drogas) en aguas superficiales y de bebida aun no está regulada y, por lo tanto, no constituyen parámetros de obligado control. Aún es imprescindible seguir investigando para poder evaluar su posible efecto en la salud humana.

PALABRAS CLAVE: fármacos; drogas de abuso; niveles ambientales; índices de riesgo; agua superficial; agua residual.

ABSTRACT

This manuscript summarizes the main results obtained in various monitoring studies conducted in the Llobregat and the Ebro River basins to evaluate the occurrence of pharmaceuticals and drugs of abuse in their aquatic environments and the potentially derived risks for environmental and human health. The occurrence of these compounds in surface waters, located downstream the point of discharge of sewage treatment plants (STP), points out STPs effluents as the main source of these substances in the aquatic environment.

Both river basins had similar pharmaceutical contamination patterns. However, hazard quotients (HQ) calculated for three different trophic levels (algae, daphnia and fish) pointed out sulfamethoxazol (sulfamide antibiotic) for algae, gemfibrozil (lipid regulator) for algae and fish, clofibric acid (lipid regulator) and erythromycin (macrolide antibiotic) for daphnia, and ibuprofen (analgesic anti-inflammatory) for all investigated trophic levels, as the compounds with the highest ecotoxicological risk in the Llobregat. In the Ebro River, the most problematic pharmaceuticals were sulfamethoxazol for algae, and erythromycin, clofibric acid and fluoxetine (anti-depressive) for daphnids.

Levels of drugs of abuse measured in surface waters of the Ebro River were one and two orders of magnitude lower than those observed in effluent and influent sewage waters, respectively. Lack of data about their ecotoxicity does not allow calculation of HQ for these compounds.

The presence of pharmaceuticals and drugs of abuse in surface and drinking waters is not subjected to regulation; hence, they are not considered priority pollutants to be included in monitoring programs. However, due to their possible harmful outcomes in wildlife, research on their potential effects in human health is indispensable.

KEY WORDS: pharmaceuticals; drugs of abuse; environmental occurrence; hazard quotients; surface water; sewage water.

Correspondencia: Cristina Postigo Rebollo · Departamento de Química Ambiental, Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudio del Agua, Consejo Superior de Investigaciones Científicas · Jordi Girona 18-26 · 08034 Barcelona · Tel.: 934 00 61 00 - Fax 932 04 59 04 · cprqam@cid.csic.es

INTRODUCCIÓN

La presencia de fármacos y drogas ilegales en el medio ambiente acuático, puesta de manifiesto en los últimos años, ha suscitado un gran interés tanto científico como público. La principal fuente de entrada de estas sustancias en el medio ambiente son las aguas residuales tratadas o sin tratar que se vierten a los cauces naturales, ya que su eliminación en las plantas depuradoras no es completa. Pero también el proceso de fabricación, los efluentes de hospitales, su deposición directa en el medio, y actividades agrarias y ganaderas, contribuyen a su presencia en el medio acuático.

Los fármacos y las drogas de abuso son compuestos biológicamente activos y, por lo tanto, capaces de causar efectos en los organismos vivos a ellos expuestos, como ha quedado demostrado para la carbamazepina y el diclofenaco^{1,2} y algunos antibióticos³. Sin embargo, a día de hoy, la ecotoxicología de estos compuestos no está suficientemente documentada, y aún se desconocen los posibles efectos ecotoxicológicos de muchos de ellos. Por esta razón, la presencia de estos compuestos en las aguas ambientales y en las de bebida aún no está sujeta a regulación, lo que implica que sus niveles no son de obligado control.

A continuación se presentan varios trabajos de monitorización de fármacos y drogas de abuso en el medio ambiente acuático de las cuencas de los ríos Llobregat y Ebro, realizados con el principal objetivo de evaluar la calidad del agua en relación a la presencia de estas sustancias y su potencial riesgo para la salud ambiental y pública.

MATERIALES Y MÉTODOS

ÁREAS DE ESTUDIO Y TIPOS DE MUESTRAS ANALIZADAS

Las zonas de estudio, así como la localización de los

puntos de muestreo de aguas en ambas áreas se muestran en la figura 1.

Cuenca del río Llobregat

El río Llobregat discurre a lo largo de 157 km en dirección N-SE hacia el mar Mediterráneo, captando las aguas de un área de unos 5.000 km². La cuenca de este río está densamente poblada (~3 millones de habitantes), y aproximadamente un 30% de su caudal se usa para producir agua potable. Junto a sus dos principales afluentes (el río Cardener y el río Anoia), el Llobregat es un paradigma de sobreexplotación de los ríos mediterráneos. La aportación continua de aguas residuales urbanas e industriales es la principal presión sobre la calidad de sus aguas.

La zona de estudio engloba siete puntos de muestreo: cuatro de ellos localizados en la parte media-baja del río Llobregat y tres en su afluente Anoia (Figura 1a). En estos puntos se recogieron muestras puntuales de agua en junio y noviembre de 2005 y en mayo de 2006.

Cuenca del río Ebro

El río Ebro fluye 910 km en dirección NO-SE hacia el mar Mediterráneo, donde forma un delta de más de 30.000 ha. El Ebro drena un área de 85.362 Km², en la que viven aproximadamente 2.800.000 personas. La actividad económica en esta región se basa principalmente en la agricultura; aunque también presenta zonas industrializadas en su parte centro-norte, cerca de las ciudades de Zaragoza, Vitoria, Pamplona, Logroño, Monzón y Lleida.

En esta cuenca se tomaron muestras integradas (24 horas) de agua de entrada y salida de siete estaciones depuradoras de aguas residuales (EDAR), que, entre todas, dan servicio a casi la mitad de la población que vive en la cuenca, y muestras puntuales de agua superficial aguas abajo de los puntos de vertido de las EDAR

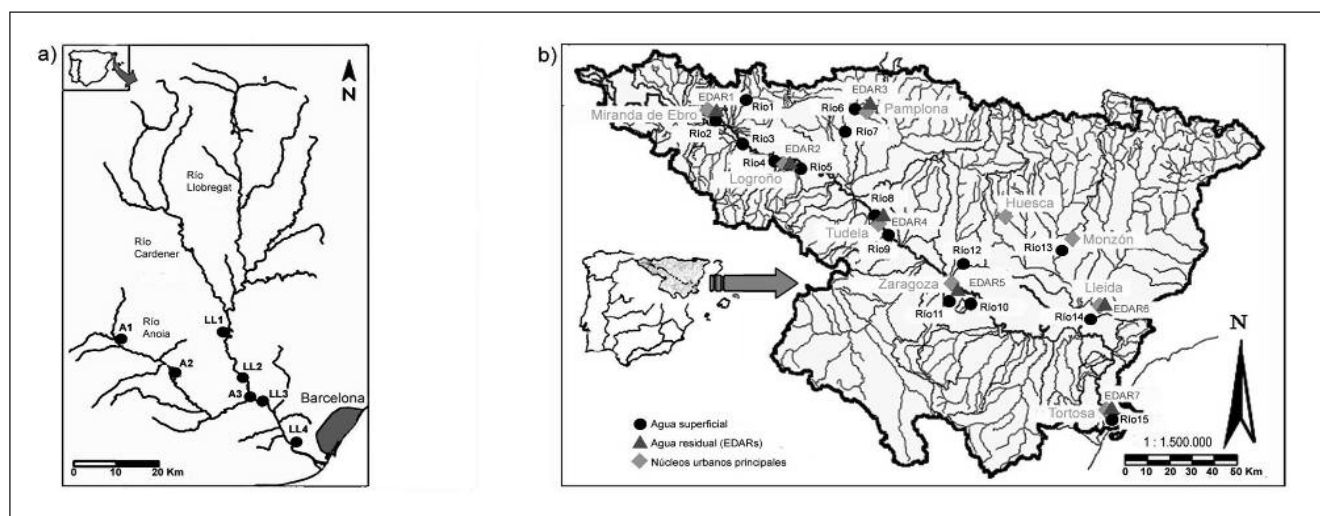


FIGURA 1. Áreas de estudio y localización de los puntos de muestreo: a) cuenca del Llobregat, b) cuenca del Ebro.

en ocho puntos del río Ebro y siete de sus afluentes (Zadorra, Arga, Huerva, Gállego, Cinca y Segre) (Figura 1b). Las campañas de muestreo se realizaron en octubre de 2007 y julio de 2008.

METODOLOGÍA ANALÍTICA

Análisis de fármacos y drogas de abuso

La presencia de fármacos y drogas de abuso en las muestras de agua se determinó mediante análisis por cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS), previa filtración y preconcentración de las muestras mediante la técnica de extracción en fase sólida (SPE).

En la cuenca del Llobregat se analizaron un total de 29 fármacos de diferentes grupos terapéuticos siguiendo la metodología desarrollada por Gros *et al.*⁴

En el Ebro se analizaron hasta 73 productos farmacéuticos, y 17 drogas de abuso y metabolitos. El análisis de fármacos se realizó siguiendo el método descrito por Gros *et al.*⁵, y el de drogas de abuso y metabolitos según el método de Postigo *et al.*⁶

Cálculo del índice de riesgo (HQ)

El índice de riesgo (HQ) es una medida que se utiliza para caracterizar el riesgo ecológico potencial de un contaminante. Según las recomendaciones de la Directiva Marco del Agua⁷, el riesgo asociado a un contaminante se debe evaluar en tres taxones pertenecientes a distintos niveles tróficos; en nuestro caso, algas, dáfnidos y peces.

El índice HQ se calculó según la expresión:

$$HQ = \frac{MEC}{PNEC}$$

donde MEC es la concentración del compuesto medida en el medio ambiente⁸, y PNEC la concentración sin efecto previsible. El valor de PNEC corresponde al menor valor de toxicidad aguda (EC_{50}) descrito en la literatura para el compuesto, dividido por un factor arbitrario de incertidumbre, en este caso 1000⁹. En aquellos casos en que no se encontraron valores de EC_{50} en la literatura, se utilizaron EC_{50} estimadas mediante ECOSAR¹⁰. Un índice HQ superior a uno indica que la sustancia en cuestión podría causar un potencial efecto negativo en el medio.

RESULTADOS

CUENCA DEL RÍO LLOBREGAT

Las concentraciones de fármacos medidas en las aguas de la cuenca del río Llobregat variaron entre 0,01 y

10 µg/L. Los mayores niveles, por encima de 5 µg/L, correspondieron a algunos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) como el ibuprofeno y el diclofenaco, a agentes reductores del colesterol, tales como el ácido clofibrico, gemfibrozil y bezafibrato y a dos antibióticos, el sulfametoxazol y la ofloxacina. Estos compuestos se detectaron, además, en la gran mayoría de las aguas analizadas; el diclofenaco, el gemfibrozil y el ibuprofeno en el 100% de ellas. Únicamente seis compuestos (azitromicina, famotidina, fluoxetina, paroxetina, mevastatina y pravastatina) se encontraron por debajo de los límites de detección en todas las aguas investigadas.

Para evaluar el riesgo ambiental que supone la presencia de estos fármacos en las aguas investigadas, se calculó el HQ de cada muestra considerando un modelo aditivo de los hq individuales de los fármacos presentes en la misma. La aportación de cada fármaco al HQ total para a) peces, b) dáfnidos y c) algas se muestra en la figura 2. Como era de esperar, cada nivel trófico mostró una sensibilidad distinta a los diversos fármacos. En el caso de los peces, el gemfibrozil, seguido del ibuprofeno y el diclofenaco, son los que más contribuyen al HQ, aunque la propifenazona y el bezafibrato también presentan un efecto significativo sobre este nivel trófico. Los dáfnidos, por otro lado, son más sensibles a la presencia de eritromicina, ibuprofeno y ácido clofibrico (este último en el punto de muestreo LL4) y, en menor medida, al diclofenaco, el acetaminofén y el sulfametoxazol. En el caso de las algas, el sulfametoxazol, seguido del ibuprofeno y del gemfibrozil son los compuestos que presentan un mayor riesgo ecotoxicológico.

Los factores de riesgo calculados para cada muestra, suponiendo un modelo aditivo de los factores de riesgo de cada fármaco presente en la misma, se muestran en la tabla 1. HQs (media de las tres campañas) por debajo de la unidad, indicativos de la no existencia de riesgo ecotoxicológico, se observaron únicamente en el punto de muestreo A1 para todos los niveles tróficos estudiados, en los puntos de muestreo LL1 y LL2 para dáfnidos y peces, y en el punto LL3 para dáfnidos. Los peores HQs se obtuvieron para el punto LL4, con valores que excedían de uno a dos órdenes de magnitud el valor límite. A2 y A3 presentaron una situación intermedia, con valores siempre por encima de 1 pero inferiores a 10. Las algas parecen ser el nivel trófico más sensible.

CUENCA DEL RÍO EBRO

Fármacos

En la figura 3 se muestra el rango de niveles, y la concentración mediana, para cada uno de los grupos terapéuticos estudiados en las aguas de entrada y salida de EDARs, respectivamente. Tal y como se puede obser-

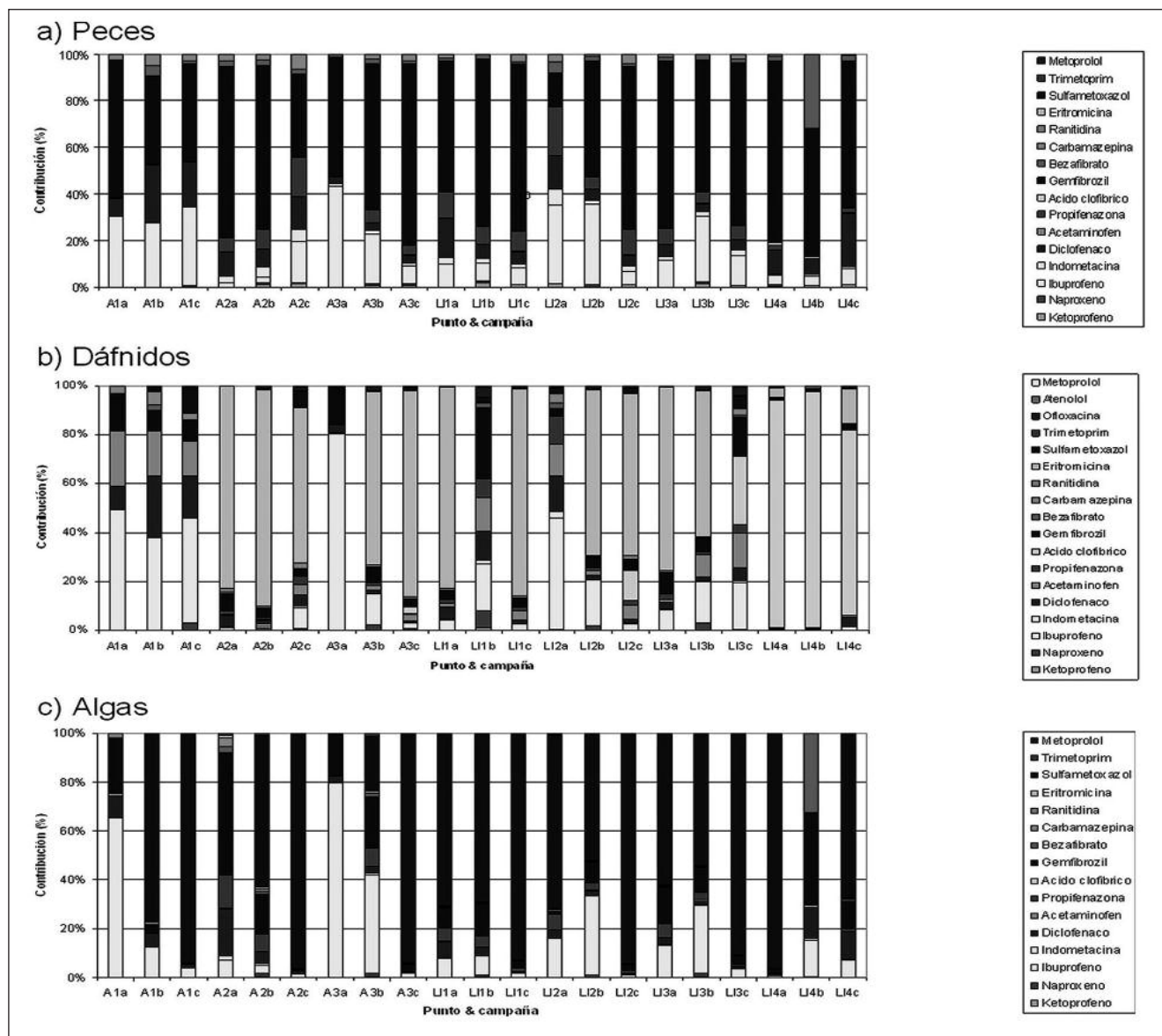


FIGURA 2. Aportación de cada fármaco a los factores de riesgo (HQ) determinados para a) peces, b) dáfnidos y c) algas en los diferentes puntos y campañas de muestreo realizadas en la cuenca del río Llobregat. Campañas de muestreo: 1) junio de 2005, 2) noviembre de 2005, 3) mayo de 2006.

TABLA 1. Factores de riesgo (HQ) para peces, dáfnidos y algas en las diferentes muestras tomadas en la cuenca del río Llobregat. Campañas de muestreo: 1) junio de 2005, 2) noviembre de 2005, 3) mayo de 2006

Campaña de muestreo		Puntos de muestreo						
		A1	A2	A3	LL1	LL2	LL3	LL4
HQ-Peces	1	0,11	3,33	4,55	0,45	0,31	0,88	11,10
	2	0,12	2,24	2,30	0,69	0,71	1,86	7,85
	3	0,11	1,34	1,88	0,73	0,59	0,89	9,22
	Media	0,11	2,30	2,91	0,62	0,54	1,21	9,39
HQ-Dáfnidos	1	0,04	3,01	1,37	0,61	0,12	0,67	77,38
	2	0,05	3,96	2,12	0,15	0,74	1,67	35,00
	3	0,05	1,58	3,57	1,19	0,76	0,33	24,49
	Media	0,04	2,85	2,35	0,65	0,54	0,89	45,62
HQ-Algas	1	0,07	1,10	3,10	0,71	0,82	0,95	103,02
	2	0,32	2,14	1,52	0,85	0,96	2,33	2,56
	3	1,15	22,82	11,36	3,88	3,90	3,88	11,51
	Media	0,51	8,69	5,33	1,81	1,89	2,39	39,03

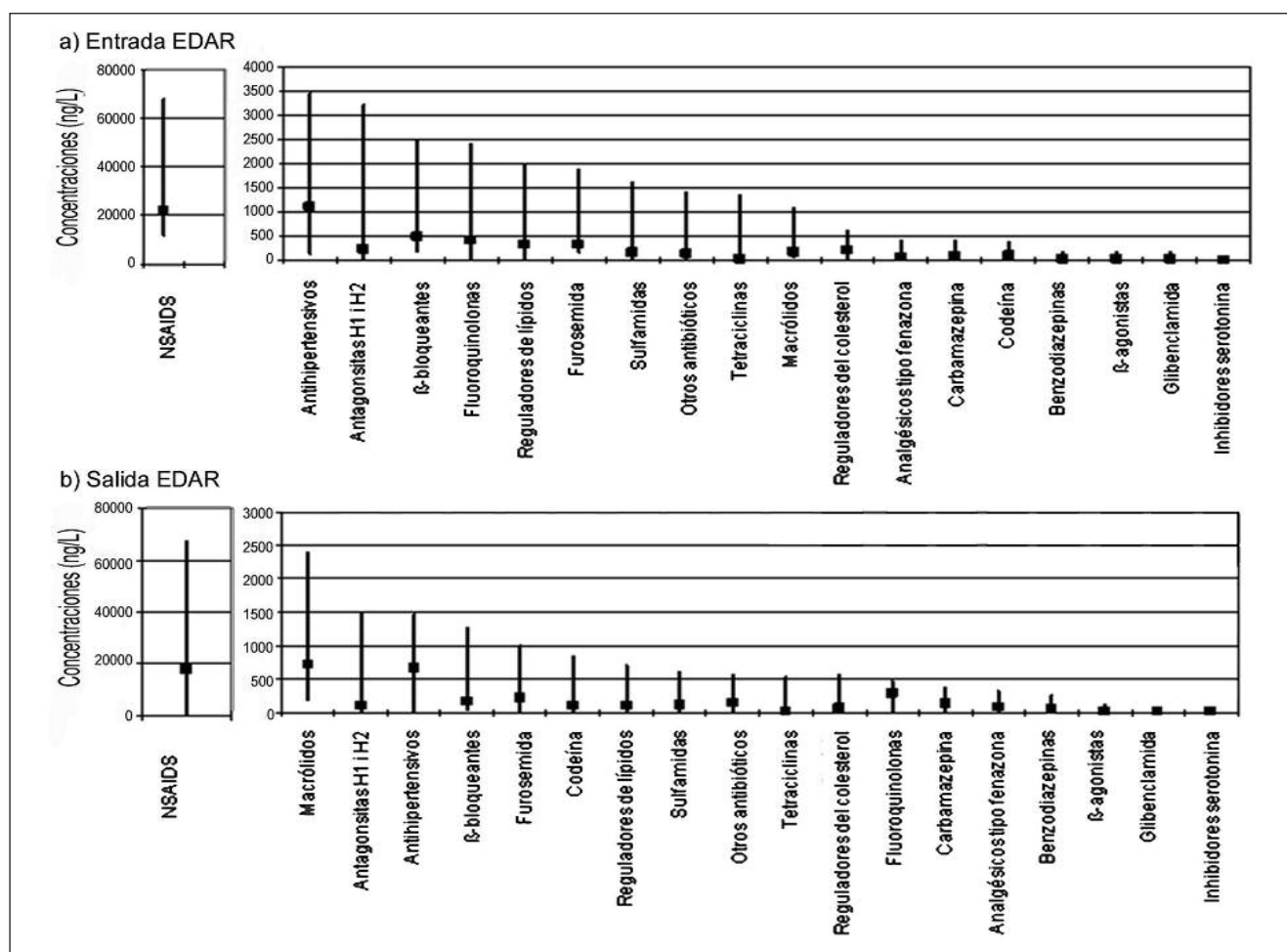


FIGURA 3. Intervalo de niveles de fármacos, y concentración mediana, detectados en a) aguas de entrada y b) salida de EDAR en la cuenca del río Ebro.

var, los compuestos detectados a mayores concentraciones fueron los analgésicos antiinflamatorios (NSAIDs), entre los cuales cabe destacar el acetaminofén o paracetamol, el ibuprofeno, el naproxeno, el ketoprofeno, el ácido salicílico y el diclofenaco (hasta casi 2 $\mu\text{g/L}$ de concentración mediana en aguas tratadas y diez veces más en las aguas de entrada); mientras que los analgésicos de tipo fenazona y los opiáceos (con la única contribución de la codeína), se detectaron a niveles considerablemente inferiores (concentraciones medianas alrededor de los 200 ng/L, tanto en aguas de entrada como de salida de EDARs).

Otros grupos detectados a niveles significativos fueron los antihipertensivos, los β -bloqueantes, los antagonistas H_2 y H_1 y los diuréticos, siendo el enalapril, el atenolol, la ranitidina, la furosemida y la hidroclorotiazida los compuestos más representativos de cada grupo, respectivamente, presentando concentraciones individuales similares en aguas de entrada y salida de hasta 1-3 $\mu\text{g/L}$.

Los reguladores de lípidos y del colesterol y los antibióticos mostraron gran ubicuidad en las muestras analizadas, siendo el bezafibrato, la pravastatina y la atorvastatina, y el sulfametoxazol, la ofloxacina, la ci-

profloxacina, la claritromicina, la azitromicina, la espiramicina, el metronidazol y el trimetoprim los compuestos más significativos, con niveles individuales entre 40 ng/L y 2 $\mu\text{g/L}$. Por otro lado, los fármacos de uso psiquiátrico, los β -agonistas y el antidiabético glibenclamida, aunque se detectaron a niveles significativamente inferiores que el resto de grupos mencionados anteriormente (Figura 3), constituyen también una de las clases más ubicuas.

En el presente estudio también se evaluó la eficacia de eliminación de cada compuesto en cada una de las EDAR. Los porcentajes de eliminación (%PE) de los compuestos más representativos dentro de cada grupo terapéutico se recogen en la tabla 2. Estos resultados se comentan en la sección de discusión.

En las aguas de río, a pesar de haberse detectado un amplio espectro de sustancias, los niveles individuales más comunes para todos ellos oscilaron entre 10 y 100 ng/L, hasta un orden de magnitud por debajo de los determinado en los efluentes de EDARs.

En la figura 4 se resumen los factores de riesgo (HQ) estimados para algunos de los fármacos más represen-

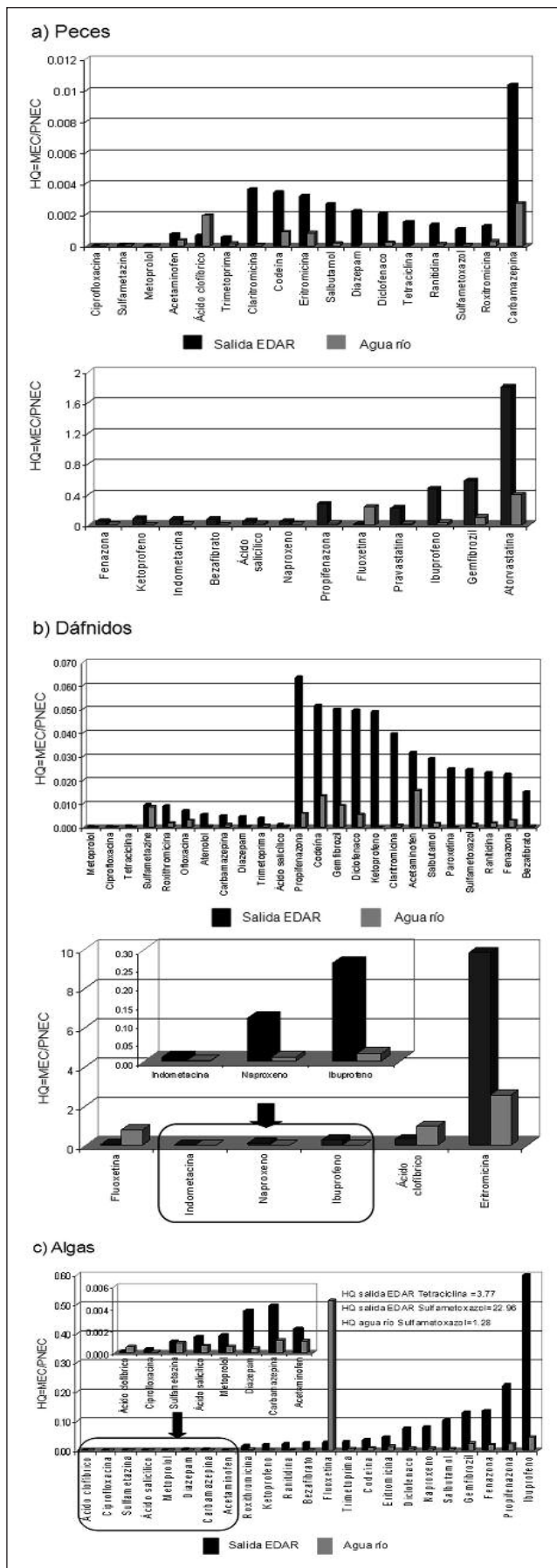


FIGURA 4. Factores de riesgo (HQ) que presentan los fármacos determinados en las aguas ambientales para a) peces, b) dáfnidos y c) algas en la cuenca del río Ebro.

TABLA 2. Intervalo de porcentajes de eliminación (%PE) y el promedio (\pm RSD) para los compuestos más representativos de cada grupo terapéutico en las EDAR investigadas en la cuenca del río Ebro

Compuestos	Intervalo % PE	% PE promedio (\pm RSD)
Sulfadiazina	[43-98]	69 (\pm 32)
Sulfametoxazol	[30-92]	74 (\pm 22)
Norfloxacina	[30-98]	57 (\pm 54)
Ofloxacina	[20-99]	40 (\pm 64)
Ciprofloxacina	[37-99]	66 (\pm 35)
Tetraciclina	[40-89]	71 (\pm 33)
Enalapril	[83-99]	96 (\pm 11)
Salbutamol	[20-99]	60 (\pm 44)
Famotidina	[30-99]	50 (\pm 59)
Ranitidina	[50-98]	66 (\pm 39)
Cimetidina	[30-99]	50 (\pm 64)
Glibenclamida	[22-75]	46 (\pm 39)
Nadolol	[25-99]	60 (\pm 51)
Atenolol	[20-97]	59 (\pm 50)
Bezafibrato	[23-99]	69 (\pm 39)
Gemfibrozil	[30-99]	67 (\pm 48)
Atorvastatina	[40-80]	58 (\pm 44)
Propifenazona	[30-87]	44 (\pm 68)
Ketoprofeno	[40-100]	69 (\pm 40)
Naproxeno	[60-100]	86 (\pm 13)
Ibuprofeno	[65-100]	91 (\pm 13)
Diclofenaco	[30-100]	58 (\pm 53)
Acetaminofen	[96-100]	99 (\pm 1)
Ácido salicílico	[82-99]	96 (\pm 8)
Furosemdida	[20-96]	50 (\pm 59)

tativos de cada grupo terapéutico. De acuerdo con los resultados mostrados en la figura 4, el orden de susceptibilidad estimada en aguas de río y efluentes de EDAR fue peces < dáfnidos < algas. No obstante, en las aguas de río algunas sustancias presentan mayor efecto en los dáfnidos que en las algas. Los valores de HQ calculados para las aguas de río indican que los niveles de fármacos detectados en estas matrices no inducen ningún riesgo significativo, excepto en el caso de la eritromicina (antibiótico macrólido), el ácido clofibrico (regulador lípidos) y la fluoxetina (antidepresivo) para los dáfnidos, y el sulfametoxazol (antibiótico sulfamida) para las algas. Por otra parte, tal y como cabía esperar, los HQ en las aguas residuales tratadas son mayores que en las aguas de río. De todas formas, en las aguas residuales, solo la atorvastatina (regulador del colesterol), presentaba cierto riesgo para los peces, la eritromicina para los dáfnidos, y el sulfametoxazol y la tetraciclina para las algas. Algunas otras sustancias presentaban valores cercanos a la unidad indicando que el margen de seguridad es estrecho.

Drogas de abuso y metabolitos

Los niveles de drogas de abuso y metabolitos presentes en las aguas de la cuenca del río Ebro, así como la frecuencia de aparición de cada analito en cada matriz de agua investigada, se resumen en la tabla 3. Los compuestos más abundantes en todos los puntos de mues-

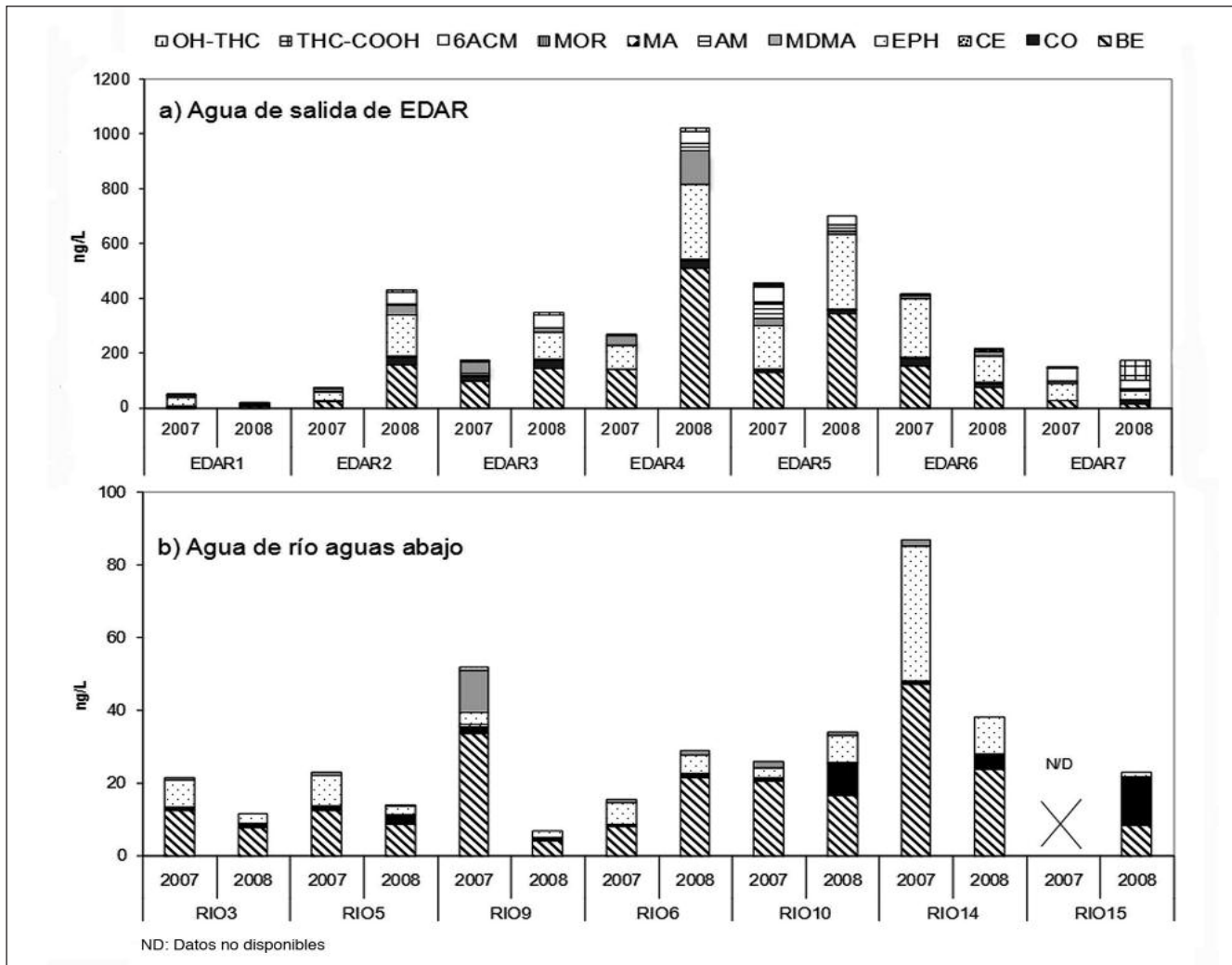


FIGURA 5. Niveles de drogas de abuso y metabolitos a) en las aguas tratadas de las EDARs estudiadas y b) en las aguas superficiales muestreadas aguas abajo del punto de vertido de las EDAR en la cuenca del río Ebro.

treo y en todos los tipos de agua investigados fueron la cocaína y su metabolito mayoritario la benzoilecgonina, y los compuestos de tipo anfetamínico efedrina y éxtasis. Las sustancias detectadas con menor frecuencia fueron los compuestos de tipo lisérgico, la heroína y su metabolito exclusivo 6acetil morfina, y el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC). En general, los niveles de drogas y metabolitos determinados en aguas de río (unos pocos ng/L) fueron uno y dos órdenes de magnitud inferiores a los determinados en las aguas de salida (ng/L) y de entrada a las EDARs ($\mu\text{g/L}$) estudiadas, respectivamente. La eliminación global de estos compuestos en las EDARs investigadas varió entre un 45 y un 95%. Algunos compuestos, como la cocaína y las anfetaminas, se eliminaron de manera muy eficiente (> 90%), mientras que otros, como el éxtasis, la metanfetamina, y los metabolitos del LSD y del THC, nor-LSD y THC-COOH, respectivamente, presentaron niveles mayores a la salida de la EDAR que a la entrada.

En la figura 5 se pueden apreciar los niveles de drogas de abuso medidos en las aguas de salida de las EDAR y los registrados en las aguas superficiales tomadas

aguas abajo del punto de vertido. El menor factor de dilución de los compuestos objeto de estudio, por debajo de 10, se observó para las aguas vertidas por la EDAR 3 en el río Arga, afluente del río Ebro (EDAR3), mientras que el mayor, que alcanza 1673, se determinó, como cabía esperar, para las aguas de salida de la EDAR 7 vertidas en el tramo bajo del río Ebro, el más caudaloso.

DISCUSIÓN

CUENCA DEL RÍO LLOBREGAT

Los valores de fármacos determinados en estas aguas fueron similares a los valores más altos descritos anteriormente en este río¹¹ y en otros ríos mediterráneos como el Ebro en España¹² y el Arc en Francia¹³, resultado de la gran presión demográfica que sufre la parte baja de la cuenca y su limitada capacidad de dilución.

Al igual que se observó en la cuenca del río Ebro, el ibuprofeno, el diclofenaco, el ácido clofibrico y sus de-

TABLA 3. Niveles (ng/L) y frecuencia de aparición de drogas de abuso y metabolitos en la cuenca del río Ebro

	Agua de entrada a EDAR			Agua de salida de EDAR			Agua de río		
	Frec. (%)	Concentración (ng/L)		Frec. (%)	Concentración (ng/L)		Frec. (%)	Concentración (ng/L)	
	n=14	Mediana	Rango	n=14	Mediana	Rango	n=28	Mediana	Rango
BE	100	1310,0	545,0-3790,0	100	114,6	4,1-510,0	100	11,4	1,4-346,0
CO	100	384,0	195,0-961,0	93	16,8	1,9-31,1	100	1,4	0,4-59,2
CE	100	18,1	5,8-49,8	71	1,5	0,2-2,7	39	0,3	0,1-6,8
EPH	100	349,0	203,0-660,0	100	91,6	2,6-276,0	100	5,4	0,7-145,0
MDMA	100	20,4	3,5-180,0	100	12,7	3,3-120,0	64	1,0	0,2-11,8
AM	93	148,0	3,3-664,0	36	25,7	0,9-57,6	7	6,8	1,6-12,1
MA	14	4,6	0,8-8,4	43	1,3	0,5-7,6	14	0,4	0,3-0,7
HER	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MOR	100	94,4	54,2-166,0	79	46,4	5,4-80,5	11	9,8	6,5-10,8
6ACM	14	2,7	1,3-4,0	-	-	-	-	-	-
LSD	-	-	-	-	-	-	43	0,2	0,1-0,7
Nor-LSD	7	4,3	4,3	14	0,4	0,4	32	0,4	0,2-0,9
O-H-LSD	-	-	-	-	-	-	4	0,3	0,3
THC	7	48,4	48,4	-	-	-	-	-	-
THC-COOH	36	18,0	10,6-21,7	36	7,9	5,4-72,8	4	5,5	5,5
OH-THC	71	7,6	2,3-90,9	7	0,4	0,4	4	0,4	0,4

BE: benzoilecgonina, CO: cocaína, CE: cocaetileno, EPH: efedrina, MDMA: éxtasis, AM: anfetamina, MA: metanfetamina, HER: heroína, MOR: morfina, 6ACM: 6-acetil morfina, LSD: dietilamida del ácido lisérgico, nor-LSD: N-demetil-LSD, O-H-LSD: 2-oxo-3-hidroxi LSD, THC: Δ^9 -tetrahidrocannabinol, THC-COOH: 11-nor-9-carboxi THC, OH-THC: 11-hidroxi THC.

rivados, el sulfametoxazol, y la ofloxacina son los compuestos más ubicuos, lo cual concuerda con su gran volumen de distribución en el mercado y su escasa biodegradación en las plantas depuradoras¹². Sin embargo, los niveles encontrados en esta cuenca son hasta un orden de magnitud mayores que los del Ebro. Por otro lado, ambos ríos coinciden en la no presencia de famotidina, paroxetina y mevastatin.

Los índices de riesgo calculados y la aportación de cada fármaco a estos índices, dependen fuertemente del valor de toxicidad descrito en la literatura para cada nivel trófico. Así, cuanto menor es la EC_{50} de un fármaco en un determinado nivel trófico, mayor es la contribución de este fármaco al índice de riesgo conjunto calculado para esa muestra y nivel trófico. La mayor sensibilidad de las algas a los fármacos observada en el río Llobregat se repite también en el Ebro.

La presencia de drogas de abuso y metabolitos también se ha investigado en esta cuenca, tanto en aguas residuales^{6,14,15}, como en aguas superficiales y aguas de bebida^{14,16}. Al igual que se observó en la cuenca del Ebro, estos compuestos no se eliminan completamente en las EDAR estudiadas, lo que favorece su presencia a niveles de unos pocos ng/L en las aguas superficiales. Exceptuando la metadona, su metabolito EDDP¹⁴ y el principal metabolito de la cocaína, la benzoilecgonina¹⁶, las concentraciones de drogas de abuso y metabolitos en las aguas del río Llobregat que se captan para la producción de agua potable se reducen hasta niveles no detectables al final del proceso de potabilización. Los niveles determinados en agua de bebida, por debajo de 3 ng/L de metadona y de EDDP y por debajo de 130 ng/L de benzoilecgonina, no representan un riesgo para la salud pública,

ya que la ingestión de 2L diarios de agua con estas concentraciones máximas de drogas a lo largo de 75 años¹⁶ representa un consumo total de 7 mg de benzoilecgonina y 0,1 mg de EDDP y de metadona, cantidades estas que resultan insignificantes si se tiene en cuenta que la benzoilecgonina es 30 veces menos activa que la cocaína y que una dosis típica de cocaína son 100 mg, y que la dosis típica de mantenimiento de la metadona es de 25 mg.

CUENCA DEL RÍO EBRO

Fármacos

Por lo que respecta a la eficacia de eliminación de las EDARs, en general se observaron tres respuestas diferentes según los compuestos: (a) un aumento de concentración tras el tratamiento (antibióticos macrólidos y los fármacos de uso psiquiátrico carbamazepina, benzodiazepinas e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), (b) una eliminación significativa (> 80%) (analgésicos no esteroideos excepto diclofenaco, y el antihipertensivo enalapril), y (c) una eliminación de poco significativa a media (< 80%), donde se incluyen el resto de fármacos investigados.

Los compuestos detectados con mayor frecuencia en las aguas de río coinciden, en gran medida, con los más ubicuos en los efluentes procedentes de las EDAR, y por lo tanto con los que presentan una eliminación media-baja. No obstante, a pesar de que los analgésicos no esteroideos se eliminan casi totalmente durante los tratamientos aplicados en las EDAR, se detectan ampliamente y a concentraciones significativas en las aguas de río debido a las elevadas cantidades que llevan las aguas residuales brutas.

Los niveles observados en las aguas superficiales, bastante inferiores a los determinados en las aguas residuales tratadas, muestran factores de dilución importantes que contribuyen a reducir los riesgos ambientales derivados de la presencia de estos compuestos para los organismos acuáticos.

La falta de datos sobre toxicidad crónica es uno de los mayores impedimentos para realizar una estimación más precisa del riesgo ambiental, ya que es más probable que los fármacos induzcan efectos crónicos que agudos. Sin embargo, el uso de los EC50, para predecir los PNEC, es una aproximación ampliamente aceptada y utilizada¹⁷.

Por otro lado, la evaluación de riesgos en relación a la presencia de compuestos farmacéuticos en las aguas se basó únicamente en los efectos toxicológicos de los compuestos individuales, sin tener en cuenta que en el medio ambiente los fármacos se encuentran en mezclas complejas de varias sustancias, hecho que debería tenerse en cuenta cuando se analizan efectos eco-toxicológicos¹⁸.

Drogas de abuso y metabolitos

La eliminación incompleta de este tipo de compuestos en las EDAR estudiadas en unos casos, junto con los altos niveles determinados para algunas drogas de abuso en las aguas residuales en otros, resulta en niveles de estos contaminantes en las aguas superficiales en el rango de ng/L. En general, los niveles de estos compuestos observados en las aguas de la cuenca del Ebro, son del mismo orden que los descritos en estudios similares llevados a cabo en Europa^{15,16,19-24} y Norteamérica^{25,26}.

Las mayores concentraciones en agua superficial, por encima de 200 ng/L, se detectaron en el río Huerva (RIO11) en ambas campañas de muestreo. Este punto de muestreo está localizado en el último tramo del río Huerva antes de confluir con el Ebro en una de las áreas más pobladas de la cuenca, Zaragoza. La creciente presión urbana sobre el río Huerva junto con su escaso caudal (14.35 m³/seg de máximo en 2008) explican estos valores tan elevados. El resto de las muestras de agua superficial analizadas presentaron niveles totales de drogas de abuso por debajo de 100 ng/L, y en su mayoría por debajo de 25 ng/L, lo cual indica la presencia de una carga constante de contaminación a lo largo del río, resultado de la compensación de las continuas aportaciones de agua residual tratada a lo largo del río con procesos naturales de eliminación de estos compuestos y caudales crecientes en dirección a la desembocadura del río, que las diluyen.

La ecotoxicidad de las drogas de abuso aún no ha sido investigada, por lo que no se pudieron calcular factores de riesgo asociados a la presencia de estos compuestos en las aguas analizadas.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se ha financiado con ayuda de los proyectos europeos AQUATERRA [GOCE 505428] y MODELKEY [GOCE 511237] y del Ministerio de Ciencia e Innovación CEMAGUA [CGL2007-64551/HID] y refleja la opinión de los autores. Cristina Postigo agradece al Fondo Social Europeo y al AGAUR (Generalitat de Catalunya) la financiación económica recibida a través de la beca predoctoral FI. Gracias también a Merck por el suministro de columnas LC y a Waters y a Spark Holland por el suministro de cartuchos SPE.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fent K; Weston AA y Caminada D Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology* 2006;76;2: 122-59.
2. Ferrari B; Mons R; Vollat B; Fraysse B; PaxÁous N; Lo Giudice R; Pollio A y Garric J Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: Are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment? *Environmental Toxicology and Chemistry* 2004;23;5: 1344-54.
3. Isidori M; Lavorgna M; Nardelli A; Pascarella L y Parrella A Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms. *Science of the Total Environment* 2005;346;1-3: 87-98.
4. Gros M; Petrovic M y Barceló D Development of a multi-residue analytical methodology based on liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) for screening and trace level determination of pharmaceuticals in surface and wastewaters. *Talanta* 2006;70;4: 678-90.
5. Gros M; Petrovic M y Barceló D Tracing pharmaceutical residues of different therapeutic classes in environmental waters by using liquid chromatography/quadrupole-linear ion trap mass spectrometry and automated library searching. *Analytical Chemistry* 2009;81;3: 898-912.
6. Postigo C; Lopez De Alda MJ y Barceló D Fully automated determination in the low nanogram per liter level of different classes of drugs of abuse in sewage water by on-line solid-phase extraction-liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry. *Analytical Chemistry* 2008;80;9: 3123-34.
7. 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, DO L 327del 22 de Diciembre
8. Santos JL; Aparicio I y Alonso E Occurrence and risk assessment of pharmaceutically active compounds in wastewater treatment plants. A case study: Seville city (Spain). *Environment International* 2007;33;4: 596-601.
9. Sanderson H; Johnson DJ; Reitsma T; Brain RA; Wilson CJ y Solomon KR Ranking and prioritization of environmental risks of pharmaceuticals in surface waters. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2004;39;2: 158-83.
10. Sanderson H; Johnson DJ; Wilson CJ; Brain RA y Solomon KR Probabilistic hazard assessment of environmentally occurring pharmaceuticals toxicity to fish, daphnids and algae by ECOSAR screening. *Toxicology Letters* 2003;144;3: 383-95.
11. Kuster M; López de Alda MJ; Hernando MD; Petrovic M; Martin-Alonso J y Barceló D Analysis and occurrence of

- pharmaceuticals, estrogens, progestogens and polar pesticides in sewage treatment plant effluents, river water and drinking water in the Llobregat river basin (Barcelona, Spain). *Journal of Hydrology* 2008;358;1-2: 112-23.
12. Gros M; Petrovic M y Barceló D Wastewater treatment plants as a pathway for aquatic contamination by pharmaceuticals in the ebro river basin (northeast Spain). *Environmental Toxicology and Chemistry* 2007;26;8: 1553-62.
 13. Comoretto L y Chiron S Comparing pharmaceutical and pesticide loads into a small Mediterranean river. *Science of the Total Environment* 2005;349;1-3: 201-10.
 14. Boleda MR; Galcerán MT y Ventura F Monitoring of opiates, cannabinoids and their metabolites in wastewater, surface water and finished water in Catalonia, Spain. *Water Research* 2009;43;4: 1126-36.
 15. Huerta-Fontela M; Galcerán MT; Martín-Alonso J y Ventura F Occurrence of psychoactive stimulatory drugs in wastewaters in north-eastern Spain. *Science of the Total Environment* 2008;397;1-3: 31-40.
 16. Huerta-Fontela M; Galcerán MT y Ventura F Stimulatory Drugs of Abuse in Surface Waters and Their Removal in a Conventional Drinking Water Treatment Plant. *Environmental Science and Technology* 2008;42;18: 6809-16.
 17. Gros M; Petrovic M; Ginebreda A y Barceló D Removal of pharmaceuticals during wastewater treatment and environmental risk assessment using hazard indexes. *Environment International* 2010;36:15-26.
 18. Pomati F; Orlandi C; Clerici M; Luciani F y Zuccato E Effects and interactions in an environmentally relevant mixture of pharmaceuticals. *Toxicological Sciences* 2008;102;1: 129-37.
 19. Boleda MR; Galcerán MT y Ventura F Trace determination of cannabinoids and opiates in wastewater and surface waters by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* 2007;1175: 38-48.
 20. Castiglioni S; Zuccato E; Crisci E; Chiabrando C; Fanelli R y Bagnati R Identification and Measurement of Illicit Drugs and Their Metabolites in Urban Wastewater by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Analytical Chemistry* 2006;78: 8421-9.
 21. Hummel D; Löffler D; Fink G y Ternes TA Simultaneous Determination of Psychoactive Drugs and Their Metabolites in Aqueous Matrices by Liquid Chromatography Mass Spectrometry *Environ Science & Technology* 2006;40: 7321-8.
 22. Kasprzyk-Hordern B; Dinsdale RM y Guwy AJ The occurrence of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs in surface water in South Wales, UK. *Water Research* 2008;42;13: 3498-518.
 23. Van Nuijs ALN; Pecceu B; Theunis L; Dubois N; Charlier C; Jorens PG; Bervoets L; Blust R; Neels H y Covaci A Cocaine and metabolites in waste and surface water across Belgium. *Environmental Pollution* 2009;157;1: 123-9.
 24. Zuccato E; Castiglioni S; Bagnati R; Chiabrando C; Grassi P y Fanelli R Illicit drugs, a novel group of environmental contaminants. *Water Research* 2008;42;4-5: 961-8.
 25. Bartelt-Hunt SL; Snow DD; Damon T; Shockley J y Hoagland K The occurrence of illicit and therapeutic pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters in Nebraska. *Environmental Pollution* 2009;157;3: 786-91.
 26. Jones-Lepp TL; Alvarez DA; Petty JD y Huckins JN Polar Organic Chemical Integrative Sampling and Liquid Chromatography-Electrospray/Ion-Trap Mass Spectrometry for Assessing Selected Prescription and Illicit Drugs in Treated Sewage Effluents. *Arch Environ Contam Toxicol* 2004;47: 427-39.