

## Contaminación por antibióticos procedente de la fabricación: directrices de la OMS para una Estrategia One Health

## Contaminação por antibióticos proveniente da fabricação: Diretrizes da OMS para uma Estratégia One Health.

### *Pollution from Antibiotics Manufacturing: WHO Guidelines to Implementing a One Health Strategy*

Dra. Inmaculada Castillo Lozano

La aparición y rápida propagación de la resistencia a los antimicrobianos, provocada por la contaminación con antibióticos, podría comprometer la eficacia de estos medicamentos a nivel mundial.

Actualmente, el problema que supone la contaminación por antibióticos proveniente de la fabricación no está regulado a pesar de tener evidencias documentadas de altos niveles de antibióticos en los residuos finales de la cadena de producción. Por otra parte, los criterios de garantía de calidad normalmente no abordan las emisiones ambientales. A nivel mundial, existe una falta de información accesible sobre el daño ambiental causado por la fabricación de medicamentos.

Diversos organismos internacionales han solicitado la publicación de unas directrices, entre ellos el Consejo Ejecutivo de la OMS, los ministros de salud del G7 y el PNUMA (Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente) y claramente, el problema necesita una regulación sólida con criterios de garantía de calidad que aborden las emisiones ambientales. Además, una vez dispensados los antibióticos, habría que reforzar a los pacientes el mensaje sobre cómo desecharlos cuando no se utilizan, por ejemplo, cuando caducan o cuando finalizan los tratamientos y no se terminan los envases.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado su primera [Guía sobre la gestión de aguas residuales y residuos sólidos en la fabricación de antibióticos](#). La publicación de la Guía tuvo lugar antes de la reunión de la Asamblea General de las Naciones Unidas sobre la resistencia a los antimicrobianos (RAM), que se celebró el 26 de septiembre de 2024.

Las orientaciones plasmadas en el documento se han elaborado en estrecha colaboración con un grupo diverso de expertos internacionales que representan

a instituciones académicas, organismos de regulación, inspectores, organizaciones internacionales como el PNUMA y otros sectores. El borrador también se ha sometido a consulta pública y se han recibido valiosas aportaciones de la industria y otras partes interesadas. La industria también ha asumido este reto a través de una iniciativa voluntaria que puede actualizarse en algunas áreas para alinearse con las nuevas orientaciones.

El objetivo de esta Guía es proporcionar una base científica independiente para la determinación e inclusión de objetivos en los acuerdos, tratados, reglamentos o normativas que obligan a los países, industrias o instituciones a cumplir con ciertos estándares o medidas para prevenir la contaminación por antibióticos y, por ende, la resistencia a los mismos.

Si bien la guía no es vinculante en sí misma, proporciona una base para la coherencia en cualquier política para mejorar la transparencia y evitar así que se adopten soluciones que no sean lo suficientemente efectivas para abordar el problema de manera integral.

Los principales destinatarios de estas orientaciones son: los organismos reguladores (nacionales o regionales) encargados de supervisar la fabricación de productos farmacéuticos o la gestión de aguas residuales y desechos sólidos en los países o regiones que producen estos medicamentos; los equipos o agencias que adquieren antibióticos para uso humano, animal y vegetal; las entidades responsables de los programas de sustitución de medicamentos genéricos y de las decisiones de financiación y reembolso; las auditoras y las entidades de inspección independientes; los actores de la industria en todas las etapas de la cadena de producción de antibióticos; los inversores en el sector; y los servicios de gestión de residuos y aguas residuales que se encargan de los desechos de antibióticos.

Los objetivos y áreas de interés que se incluyen en estas recomendaciones se centran en la salud humana (para reducir el riesgo de aparición y propagación de la resistencia a los antibióticos), así como en los riesgos ecotoxicológicos que suponen para la vida acuática la presencia de antibióticos, ya sean de uso humano, animal o vegetal. Se incluyen todas las etapas de fabricación, desde la producción de ingredientes farmacéuticos activos (API) hasta su formulación en productos terminados, incluido el envasado primario. Las recomendaciones se aplican tanto a desechos líquidos como sólidos, con un enfoque principal en los efluentes líquidos, escorrentías y vertidos en el terreno. Son necesarias evaluaciones independientes para los fabricantes que produzcan más de un API o producto terminado.

Las orientaciones también incluyen las mejores prácticas para su implementación, con ejemplos que han demostrado ser efectivos en otros sectores e iniciativas lideradas por la industria. Es importante aplicar las recomendaciones de manera gradual y hacer mejoras según sea necesario. Se enfatiza la necesidad de asegurar que haya suficientes antibióticos de calidad disponibles en todo el mundo, garantizando un suministro global, y que las personas puedan acceder a ellos de manera justa y asequible. Se proponen diferentes estrategias que se pueden trabajar para facilitar el acceso a los antibióticos. Esto incluye establecer plazos realistas para cumplir con las normativas y ofrecer incentivos para fomentar el uso adecuado de antibióticos.

En el modelo conceptual se establece cómo se deben implementar y cumplir las medidas para controlar la contaminación por antibióticos durante su fabricación. Está diseñado de acuerdo con las funciones de los respectivos actores, para garantizar que los objetivos se establezcan, cumplan y revisen de manera clara, independiente y verificable. Este modelo se complementa con anexos técnicos que, en conjunto, permiten una implementación basada en la ciencia, verificable y transparente, técnicamente viable y aplicable de forma universal.

El modelo se divide en tres funciones principales que explican quiénes son los responsables y qué deben hacer.

En primer lugar, el público objetivo (reguladores, fabricantes y otros interesados), tendrán la responsabilidad de adoptar y adaptar las directrices a nivel nacional o regional y asegurarse de que estas se conviertan en reglas obligatorias con el propósito de garantizar que las orientaciones se incluyan en leyes y regulaciones que las industrias deben seguir.

En segundo lugar, las instalaciones de fabricación de antibióticos tendrán la responsabilidad de desarrollar

y llevar a cabo planes que gestionen y reduzcan los riesgos de contaminación durante la fabricación de los antibióticos, con el propósito de evaluar y monitorizar continuamente el proceso de fabricación para asegurar que los objetivos de control de contaminación se cumplan y que toda la información esté disponible para las autoridades y sean públicas.

En tercer lugar, los auditores externos que serán entidades independientes que verifican el cumplimiento y cuya responsabilidad sea revisar los planes de gestión de riesgos de las fábricas, verificar si están cumpliendo los objetivos y certificar los resultados. Con el propósito de asegurarse de que las fábricas realmente están siguiendo las reglas y manejando adecuadamente los residuos.

La Guía se divide en diferentes secciones que detallan los objetivos y las acciones que se deben llevar a cabo. También hay anexos que proporcionan información técnica para ayudar a implementar estas acciones de manera efectiva.

La Sección 3 se enfoca en la evaluación de los objetivos para controlar la contaminación por antibióticos en el efluente líquido (aguas de desecho), el tratamiento de bacterias resistentes a los antibióticos, los desechos sólidos y la descarga cero de líquidos.

Se establecen diferentes niveles y métodos de evaluación para controlar la presencia de antibióticos y bacterias resistentes en los efluentes líquidos, desechos sólidos y garantizar que se implementen las medidas adecuadas para minimizar la contaminación. Se ofrecen directrices específicas sobre cómo monitorizar y evaluar cada etapa del proceso para asegurar el cumplimiento de los objetivos de calidad ambiental y salud pública. Respecto a la evaluación de los niveles de antibióticos en efluentes líquidos, se establecen dos niveles de control de calidad, uno más estricto, para la concentración de antibióticos en los efluentes líquidos que salen de las plantas de producción. Los métodos de evaluación propuestos son los cálculos de balance de masa o análisis químicos, para determinar si los efluentes cumplen con los límites permitidos de concentración de antibióticos (PNECs).

Además, se evalúan los impactos en la resistencia y los efectos ecológicos, y se proponen lugares para el tratamiento de aguas residuales y puntos de muestreo.

Para la evaluación de las bacterias resistentes a los antibióticos en el efluente líquido se recomienda utilizar procesos de tratamiento terciario o avanzado. Se sugiere evitar el tratamiento antimicrobiano de las aguas residuales con altas concentraciones de antibióticos y se aconseja la desinfección si es necesario. Los métodos de

evaluación incluyen la verificación de la instalación de la tecnología y el monitoreo operativo.

En cuanto a la evaluación de desechos sólidos, se establece que estos deben ser incinerados o tratados adecuadamente para eliminar los residuos de antibióticos. Para procesos de fermentación, se debe lograr la eliminación de al menos el 99 % de los ingredientes activos (APIs), y para otros procesos, al menos el 80 %. La evaluación se realiza mediante el monitoreo y auditoría de las tecnologías de tratamiento.

Por su parte, la descarga cero de líquidos (ZLD) implica que todo el desecho líquido se contenga hasta que se eliminen todos los antibióticos. Se sugiere la evaluación de las tecnologías ZLD a través de auditorías internas y monitoreo operacional.

La Sección 4 se enfoca en la implementación de un plan de gestión de riesgos en las instalaciones de fabricación para controlar la liberación de antibióticos al medio ambiente. Los planes deben ser monitoreados y auditados regularmente, y se requiere la comunicación y transparencia de los resultados hacia auditores y el público para asegurar que los objetivos de control de la contaminación se cumplan de manera eficaz y transparente.

Los puntos clave de esta sección son la implementación de planes de gestión de riesgos por parte de las instalaciones de fabricación que deben incluir auditorías internas para asegurar que los objetivos se cumplan de manera constante. Estos planes pueden ser independientes o incorporarse a otros ejercicios de gestión de riesgos y documentación.

El proceso sigue un enfoque basado en el análisis de peligros y puntos críticos de control (HACCP). Los fabricantes deben hacer públicos los resultados.

Los pasos clave del plan de gestión de riesgos son establecer un equipo para preparar e implementar dicho plan; mapear el sistema de producción y los flujos de desechos para comprender el proceso; identificar los peligros relacionados con la liberación de antibióticos en el ambiente; verificar la efectividad de los controles existentes y mejorar el sistema si es necesario; definir la monitorización operativa de las medidas de control y los límites críticos, realizar auditorías internas para evaluar el desempeño del sistema y el cumplimiento de los objetivos; preparar procesos de apoyo, como procedimientos operativos estándar y planes de respuesta a emergencias; establecer procesos de capacitación y comunicación internos para el personal y, por último, garantizar la transparencia pública y la comunicación con los usuarios, compradores y el público. Todo ello revisando y actualizando la información cuando proceda.

La Sección 5 destaca la necesidad de auditorías externas para garantizar que los fabricantes cumplan con los planes de gestión de riesgos y los objetivos de control de la contaminación por antibióticos. Se requiere un enfoque transparente y estandarizado para asegurar la comparabilidad y calidad de los resultados a nivel mundial.

La auditoría externa garantizará la implementación sólida de los planes de gestión de riesgos y verificará el desempeño de los fabricantes frente a los objetivos establecidos. Los fabricantes deben proporcionar sus planes de gestión de riesgos y resultados de auditorías internas a auditores externos. Se facilita un anexo que detalla el contenido y la frecuencia de las revisiones. Los auditores deben tener experiencia en la gestión de riesgos ambientales específicos de la industria y trabajar con una agencia de vigilancia de terceros o un proveedor de servicios de auditoría. Por su parte, los auditores de terceros tienen la potestad de realizar muestreos y análisis directos de la calidad del efluente si encuentran deficiencias o inconsistencias en el plan de gestión de riesgos o en los resultados de auditorías internas.

En la sección 6 se enfatiza que, aunque se definen objetivos fundamentados en la evidencia científica más robusta, el enfoque para alcanzarlas debe ser gradual, permitiendo a los fabricantes adaptarse sin comprometer el suministro de medicamentos.

Los aspectos clave incluyen la adaptación a contextos específicos, entre ellos clarificar los roles y responsabilidades específicos. Los recursos y capacidades de los fabricantes y la accesibilidad a tecnologías y servicios de gestión de residuos. Establecer cronogramas para aumentar las capacidades de reguladores y fabricantes, teniendo en cuenta las distinciones entre productores genéricos y de marca. Seleccionar niveles de mejora progresiva, la velocidad de implementación y los costos asociados, incentivando a quienes implementen las prácticas antes. La efectividad de los métodos de análisis químico es fundamental para medir el avance.

El documento también menciona que la guía se actualizará en base a la experiencia de implementación y nueva investigación, considerando potencialmente incluir aspectos relacionados con otros antimicrobianos.

Además, se subraya que su desarrollo fue supervisado por un comité de expertos de la OMS y sometido a varias rondas de revisión y consultas públicas.

Por último, hay que mencionar que se incluyen secciones y anexos que proporcionan información técnica adicional, como PNEC (*Predicted No Effect Concentration*) para la selección de resistencias y efectos ecológicos, opciones avanzadas para el tratamiento de

aguas residuales, tecnologías de tratamiento de desechos sólidos, cálculos de balance de masa, muestreo y análisis químicos y auditorías.

Resumiendo, el documento se presenta como una guía detallada y estructurada para la implementación de prácticas de gestión de riesgos en la fabricación de antibióticos, con el objetivo de asegurar el cumplimiento de estándares de manera verificable y transparente.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. WHO. Guidance on wastewater and solid waste management for manufacturing of antibiotics. Geneva: World Health Organization; 2024 [actualizado el 3 de septiembre de 2024; citado el 23 de septiembre de 2024] Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240097254>.