



Plan Nacional Resistencia Antibióticos



Destino y comportamiento ambiental de antimicrobianos y su relevancia en la resistencia

PRAN Medioambiente
Fase 1.2



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: mayo 2022
NIPO: 134-22-002-2

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) 2022. INFORME 1.2: Destino y comportamiento ambiental de antimicrobianos y su relevancia en la resistencia



1. Plan nacional frente a la resistencia a los antibióticos medioambiente (pran-ma)	5
2. Resumen ejecutivo	7
3. Introducción	10
3.1. Rutas de emisión de los antibióticos al medioambiente	12
3.2. Compartimentos ambientales	12
3.3. Factores que afectan a la distribución medioambiental	13
4. Objetivos	14
5. Metodología	16
5.1. Propiedades fisicoquímicas y de destino y comportamiento ambiental	17
5.1.1. Fuentes de datos ambientales	17
5.1.2. Parámetros ambientales estudiados	17
5.2. Datos del estudio	19
5.2.1. Origen de los datos	19
5.2.2. Priorización de las sustancias activas	19
5.2.3. Categorización de los parámetros ambientales estudiados	22
6. Resultados	23
6.1. Categorización de los antibióticos en función de sus propiedades	24
6.2. Estimación de la presencia medioambiental	25
7. Conclusiones	28
8. Referencias	31

Autores

Grupo de trabajo de resistencias en el medioambiente del PRAN

CARAPETO GARCÍA, Ricardo

Coordinación del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN). Medioambiente

HARO CASTUERA, Amparo

Técnico evaluador de Riesgos Ambientales del Departamento de Medicamentos Veterinarios (AEMPS)

DE LA CASA RESINO, Irene

Jefa de Servicio de Evaluación de Riesgos Ambientales del Departamento de Medicamentos Veterinarios (AEMPS)

MARTÍNEZ LAMPARERO, Ana

Asesor No Clínico del Servicio de Evaluación Fármaco-toxicológica del Departamento de Medicamentos de Uso Humano (AEMPS)

GRACIA MONEVA, Belén

Jefa de Área de Preclínica del Departamento de Medicamentos de Uso Humano (AEMPS)

Revisores

LÓPEZ NAVAS, Antonio

Coordinación del PRAN. Salud humana

MUÑOZ MADERO, Cristina

Coordinación del PRAN. Sanidad animal

ALONSO IRUJO, Laura

Unidad de coordinación del PRAN. Comunicación

VILLAR GÓMARA, Laura

Unidad de coordinación del PRAN. Salud humana

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.



1. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos Medioambiente (PRAN-MA)



1. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos Medioambiente (PRAN-MA)

La aparición y propagación de bacterias resistentes (ARB) y de genes de resistencia (ARG) 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:

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

Con el fin de cumplir con los objetivos planteados se desarrolló un plan de trabajo a llevar a cabo en el periodo 2019-2022, dividido en 3 fases:

- **Fase 1 (2019-2021):** centrada en la 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.

- Fase 1.1: estudio de las principales fuentes de emisión de bacterias y genes de resistencia.
- Fase 1.2: estudio del destino y comportamiento ambiental de los antibióticos.
- **Fase 2 (2022):** 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 (2023):** se estudiarán metodologías 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 anualmente con expertos en la materia a abordar en cada momento.

Este informe se corresponde con la fase 1.2 del plan de trabajo del PRAN-MA en la que se estudia el destino y comportamiento ambiental de determinados antibióticos. Se encuentra enmarcado dentro de la línea estratégica de vigilancia del PRAN. Han participado 5 expertos pertenecientes a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

2. Resumen ejecutivo

2. Resumen ejecutivo

El uso de los antibióticos supone un aumento de su presencia en suelos y aguas superficiales y subterráneas con consecuencias en la aparición, amplificación y diseminación de resistencias con relevancia clínica. La investigación y el interés sobre este fenómeno se ha intensificado en los últimos años, como demuestra la inclusión de antibióticos en la lista de vigilancia de contaminantes de la Directiva Marco de Agua (DMA). Al tratarse de moléculas orgánicas, los antibióticos tienen unas propiedades intrínsecas que influyen en su interacción con los distintos compartimentos ambientales y que nos dan información sobre su posible localización. Conocer bien el comportamiento ambiental de los antibióticos puede ser muy útil en la lucha contra las resistencias.

Se han analizado datos sobre propiedades intrínsecas de varios antibióticos usando la información de ESAC-Net¹ y ESVAC², de los expedientes de autorización de medicamentos basados en antibióticos (preservando la confidencialidad gracias a un sistema de categorías) y de bases de datos públicas, con el objetivo de comprender su comportamiento, movimiento y presencia en el MA.

La vía por la cual los antibióticos llegan al medioambiente nos da una idea de cuáles van a ser sus propiedades intrínsecas más relevantes a fin de predecir la exposición a los mismos. Los medicamentos de uso humano (MUH) se emiten al medioambiente principalmente a través de aguas residuales y efluentes de depuradoras, pudiendo llegar al suelo por aplicación de lodos activos usados como enmienda agrícola. Los medicamentos de uso veterinario (MUV) pueden emitirse al medioambiente de formas diversas, pero mayoritariamente por aplicación directa de excretas de

animales tratados al suelo agrícola o al agua cuando el tratamiento se aplica al agua o al alimento en acuicultura.

En la evaluación de riesgo ambiental de medicamentos se consideran cuatro compartimentos ambientales relacionados entre sí: agua, sedimento, suelo y biota. Los antibióticos no suelen acumularse en la biota, debido a sus propiedades farmacocinéticas. La distribución de los antibióticos en los otros tres compartimentos va a depender de sus propiedades intrínsecas (dictadas por la estructura y composición molecular) y de factores extrínsecos, que pueden ser ambientales (e.g. materia orgánica del suelo o pH del agua), agronómicos (e.g. tipo de cultivo en que se aplica la enmienda agrícola, tipo de laboreo) y climáticos (e.g. régimen de precipitaciones, temperatura ambiental).

Las propiedades intrínsecas son muy útiles en la evaluación de riesgo ambiental de los medicamentos y se determinan mediante ensayos realizados según estándares internacionalmente aceptados, como las guías de la OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos).

La autorización de comercialización de un medicamento en Europa incluye una evaluación de riesgos para el MA realizada según las guías de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés). Si se identifica cualquier riesgo que no puede mitigarse se lleva a cabo una evaluación del beneficio de disponer del medicamento frente a los riesgos asociados a su uso, es decir, un balance beneficio/riesgo (B/R). No obstante, el procedimiento de autorización de MUH no tiene en cuenta los riesgos para el MA en dicho balance B/R, mientras que para la autorización de los MUV ese riesgo sí se incluye en el balance B/R.

¹European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network

²European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption

En el presente informe se han estudiado un total de 13 de antibióticos (amoxicilina, oxitetraciclina, clortetraciclina, doxiciclina, sulfadiacina, tiamulina, neomicina, tilosina, lincomicina, enrofloxacino, colistina, azitromicina y levofloxacino) en base a sus propiedades fisicoquímicas y de destino y comportamiento ambiental. Dichos antibióticos han sido elegidos según los criterios de consumo en medicina humana y veterinaria y también según su criticidad. Asimismo, se ha considerado su inclusión en la lista de vigilancia de la Directiva Marco de Agua (DMA) de la Unión Europea (tablas 6 y 7).

Las propiedades fisicoquímicas y de destino y comportamiento ambiental son una fuente de información muy importante para explicar cómo los antibióticos se reparten entre los distintos compartimentos ambientales y por ese motivo se incluyen en la evaluación de riesgo ambiental que acompaña al expediente de autorización de nuevos medicamentos. En cuanto a los MUH los parámetros más significativos para predecir la exposición al MA de los antibióticos son solubilidad en agua, coeficiente de adsorción a materia orgánica (K_{oc}), constante de Henry, constante de partición octanol-agua (K_{ow}) y biodegradabilidad rápida. Para los MUV son solubilidad en agua, K_{oc} y semivida en suelo y estiércol (DT_{50}).

De forma muy resumida se puede decir que la solubilidad en agua nos informa de la distribución en el sistema hidrológico, la K_{oc} lo hace sobre la tendencia de la sustancia a adsorberse a partículas de suelo, la semivida nos informa de la persistencia de las sustancias en un compartimento (suelo, estiércol o agua), la K_{ow} indica el potencial de la sustancia activa para atravesar membranas celulares o acumularse en tejido graso de seres vivos, la constante de Henry da idea de la transferencia de moléculas de la fase acuosa a la fase gaseosa (volatilidad) y, por último, los test de biodegradabilidad rápida investigan los efectos para los microorganismos presentes en lodos de depuradoras. Los valores de cada uno de esos

parámetros se pueden encuadrar en categorías establecidas por la Farmacopea Europea (Ph. Eur.) y la FAO (*Food and Agriculture Organisation of the United Nations*).

En el ámbito clínico, el mayor uso de un antibiótico implica un mayor potencial de desarrollar resistencias debido a que los patógenos están más expuestos y más presionados selectivamente. Pero en el MA, dicho incremento de uso en clínica no implica directamente una mayor presión selectiva en los compartimentos ambientales. En cambio, las propiedades intrínsecas de los antibióticos sirven para estimar dónde ocurrirá esa presión, ya que permiten hacer una predicción sobre la exposición de cada compartimento ambiental. Por ejemplo, la amoxicilina es el antibiótico más consumido tanto en medicina humana como en veterinaria. Sin embargo, es muy inestable en estiércol y apenas alcanza el suelo. De esta forma, en el texto se repasan las propiedades intrínsecas de las 13 moléculas y cómo pueden influir en la exposición ambiental.

Al contar con datos sobre factores intrínsecos y extrínsecos de los antibióticos se puede predecir la exposición y así guiar la planificación de muestreos. Los valores de las propiedades intrínsecas de antibióticos obtenidos a partir de ensayos hechos siguiendo guías normalizadas como las de la OCDE son fiables y robustos. Sin embargo, no siempre se cuenta con datos de la calidad deseable. Por lo tanto, se hace necesario una buena caracterización de las propiedades intrínsecas de los antibióticos para cuantificar la exposición y predecir los compartimentos más expuestos (suelo, lodo de depuradora, etcétera) o, lo que es lo mismo, para predecir dónde puede ocurrir la presión selectiva que contribuya a la aparición, amplificación y diseminación de resistencias con relevancia clínica.

3. Introducción

3. Introducción

Una vez consumidos los antibióticos, éstos y/o sus metabolitos se excretan principalmente a través de orina o heces (BIO Intelligent Service, 2013). Esto conlleva la liberación al MA de moléculas activas o productos metabolizados que aún conservan actividad biológica y pueden tener impacto sobre el MA y sus microorganismos. Una vez en el MA, las moléculas sufren distintos procesos físicos y químicos que condicionan su presencia y su distribución por los distintos compartimentos ambientales (suelo, agua, sedimento, biota). La presencia de residuos antibióticos en estos compartimentos medioambientales es un factor determinante en el mantenimiento, amplificación y difusión de genes de resistencia en el MA desde donde, por contaminación de alimentos o exposición directa, pueden afectar a la salud humana y animal.

Por este motivo en los últimos años se están intensificando los esfuerzos por conocer la presencia medioambiental de residuos de antimicrobianos. El vigente plan de acción frente a las resistencias a antimicrobianos de la UE (*EU Action on Antimicrobial Resistance*) reconoce la importancia de la monitorización de los antibióticos en el MA y se marca como objetivo reforzar la monitorización ambiental de antimicrobianos.

Dentro de estos esfuerzos globales de monitoreo, la DMA (Directiva 2000/60/EC) establece una Lista de Observación de sustancias entre las que desde 2015 se incluyen los antibióticos del grupo de los macrólidos: eritromicina, claritromicina y azitromicina (Decision (EU) 2015/495). En la revisión de la Lista de Observación llevada a cabo en 2018, se propuso continuar la vigilancia de los antibióticos

incluidos en 2015 y añadir dos antibióticos más, la amoxicilina y la ciprofloxacina (Decision (EU) 2018/840). Cuando una sustancia tiene datos de vigilancia fiables y se puede estimar con ellos el riesgo para el compartimento acuático, si este es preocupante, se establecen niveles estándares de referencia para esa sustancia y se regula en consecuencia (Directiva 2000/60/EC).

La Estrategia de la Unión Europea de Medicamentos en el MA de la Comisión Europea (COM(2019)128) también quiere reforzar y expandir la monitorización de sustancias activas en el MA incluyendo más compartimentos ambientales (p. ej. el suelo) y más analitos (es decir, más sustancias activas, genes de resistencia y bacterias resistentes).

Además de este interés reforzado por parte de la Administración, hay numerosos proyectos de investigación a nivel mundial enfocados en la búsqueda de antimicrobianos en distintos compartimentos ambientales. Un ejemplo de esto es la recopilación de datos publicados de presencia ambiental de antibióticos en distintos compartimentos ambientales realizada por la Agencia Alemana de MA (UBA; PHARMS-UBA, 2021). De hecho, la búsqueda con las palabras clave: “antimicrob* environment*” en el buscador ISI Web of Science devuelve 127 resultados en el año 2000, con un incremento progresivo hasta 2019, donde la búsqueda devuelve 2242 resultados.

3.1 Rutas de emisión de los antibióticos al medioambiente

Tras su administración, la fracción excretada (bien inalterada o bien metabolizada) de los medicamentos es emitida al MA por el paciente o animal tratado. Las vías de emisión son distintas en función de qué consideremos MUH o MUV.

En el caso de los MUH la emisión al MA tras su uso se hace principalmente a través de las aguas residuales de núcleos urbanos, tras la eliminación por la excreta. Estas aguas pasan por un proceso de tratamiento en estaciones depuradoras donde se someten generalmente a tratamiento primario y secundario de depuración. En el primero se usan métodos físicos de separación de gruesos, partículas y grasa. El segundo se realiza mediante lodos activos compuestos por materia orgánica y microorganismos que, entre otras cosas, transforman y disuelven compuestos biodegradables en moléculas más sencillas. Los efluentes líquidos obtenidos en el proceso de depuración son vertidos al medio acuático de forma continua, mientras que la fracción sólida (lodos) es empleada en España mayoritariamente (80%) como enmienda agrícola (MITECO, 2021) y por tanto llega al suelo en determinados momentos del año.

En el caso de los MUV las rutas de emisión difieren dependiendo de que se trate de MUV para animales terrestres o MUV para animales acuáticos.

Los MUV empleados en animales terrestres llegan al MA tras la utilización como fertilizante de los desechos (excreta) producidos en las granjas. En las explotaciones intensivas el estiércol se almacena durante un tiempo antes de ser empleado sobre el campo de cultivo. En la mayoría de los casos el estiércol se emplea directamente sobre el suelo, sin ningún tipo de tratamiento (MANEV, 2015). Se trata de una emisión discontinua ya que el depósito de abono se realiza en determinados momentos del año.

Los MUV empleados en animales acuáticos llegan al MA de manera directa en las explotaciones acuícolas marinas (“en abierto”) cuando el tratamiento se aplica al agua o al alimento. Esta sería también una emisión discontinua ya que se realiza sólo cuando se requiere un tratamiento en los animales. Por otra parte, en explotaciones acuícolas continentales (“cerradas”) la emisión se produce a través de los efluentes de las granjas desde donde llega a aguas superficiales y sedimento.

Tanto en MUH como en MUV existen rutas adicionales de emisión como pueden ser la eliminación de medicamentos no empleados, los vertidos desde plantas de fabricación de medicamentos y de sustancias activas, la excreción directa de animales criados en extensivo o la emisión al agua de baño de medicamentos administrados por vía tópica. Un análisis detallado de todas las vías de emisión al MA se ha llevado a cabo en el informe del PRAN de fase 1.1 (PRAN-MA, 2022).

3.2 Compartimentos ambientales

En la evaluación de riesgos ambientales de medicamentos se consideran cuatro compartimentos ambientales: agua, sedimento, suelo y biota. Todos estos compartimentos ambientales están relacionados entre sí de tal manera que los flujos y equilibrios de los contaminantes entre cada compartimento quedan definidos no solo por la cantidad de contaminante, sino por sus características y las del compartimento al que llegan.

Podemos asumir que los antibióticos tienen poca tendencia a bioconcentrarse en la biota dado que los datos farmacocinéticos facilitados en los expedientes de autorización indican que, generalmente, son moléculas con semividas en plasma muy breve y cuya depleción en tejido graso es habitualmente rápida. Por este motivo los compartimentos ambientales de mayor importancia para estudiar la exposición en el medioambiente serían agua, sedimento y suelo.

3.3 Factores que afectan a la distribución medioambiental

La distribución de una sustancia activa una vez que llega al MA, va a depender de factores tanto extrínsecos como intrínsecos a la propia sustancia activa.

Entre los factores **extrínsecos** nos encontramos:

- Factores ambientales: por ejemplo, la cantidad de materia orgánica o de arcillas en un suelo puede condicionar la movilización de sustancias con alta afinidad por materia orgánica o de sustancias ionizables. Otro ejemplo es el pH del agua, que puede afectar a la solubilidad o a la lipofilicidad de sustancias ionizables. La temperatura y humedad del suelo condicionarán su degradación a través de reacciones químicas bióticas (microorganismos del suelo) o abióticas.
- Factores agronómicos: por ejemplo, el tipo de cultivo condicionarán la época del año en que se aplique un estiércol o lodo de depuradora. El laboreo del cultivo también puede afectar al destino ambiental de la sustancia. Un laboreo profundo tras la aplicación del estiércol facilitará el transporte vertical de la sustancia activa mediante la lixiviación y el drenaje hasta niveles freáticos (aguas subterráneas). El transporte horizontal mediante escorrentía será el más importante si la labor es más superficial o hay ausencia de laboreo. La presencia de bandas vegetales interpuestas entre el cultivo y una corriente de agua limitará la llegada de la sustancia activa al agua por escorrentía.
- Factores climáticos: las sustancias activas se desplazan por los distintos compartimentos dependiendo de su distribución entre agua y suelo, por lo que

la presencia de precipitaciones y su cantidad condicionarán la escorrentía, drenaje y lixiviación. Además, las condiciones climáticas en una misma zona geográfica varían a lo largo del año (pluviometría, temperaturas) impactando sobre parámetros como la movilización de la sustancia activa o su degradación en el MA.

Los factores **intrínsecos** a la sustancia activa son consecuencia de su estructura química y de sus propiedades físico-químicas y de destino y comportamiento ambiental. Durante el proceso de evaluación del riesgo ambiental dichas propiedades se determinan mediante ensayos realizados de acuerdo con estándares internacionalmente aceptados, como las guías OCDE.

4. Objetivos

4. Objetivos

La distribución de cada sustancia activa en los distintos compartimentos ambientales depende en gran medida de factores intrínsecos de cada antimicrobiano. En este trabajo se analizan los factores inherentes que tienen mayor influencia en la distribución medioambiental de un grupo de antibióticos priorizados con el objeto de estimar los compartimentos ambientales preferentes para cada sustancia activa estudiada.

Para alcanzar el objetivo fijado se seguirán los siguientes pasos:

- Establecer una lista de sustancias activas prioritarias para la evaluación de sus parámetros fisicoquímicos y de comportamiento medioambiental.
- Determinar qué parámetros fisicoquímicos y de destino y comportamiento ambiental pueden ser más relevantes para entender el comportamiento y movimiento de las sustancias activas entre los distintos compartimentos ambientales.
- Revisar los estudios de propiedades fisicoquímicas y destino y comportamiento ambiental empleados para la autorización de MUH y MUV de las sustancias activas priorizadas.
- Establecer un sistema de categorías cualitativas para cada parámetro estudiado de manera que los resultados de los estudios sean confidenciales.
- Determinar, para cada sustancia activa, en cuál de las categorías cualitativas se enmarca cada parámetro.

- Vincular las propiedades fisicoquímicas y de destino y comportamiento ambiental a la distribución potencial de cada sustancia activa por cada compartimento ambiental.

En esta revisión queremos poner de relieve la importancia de contar con parámetros fisicoquímicos y de destino y comportamiento ambiental para los antimicrobianos, porque atañen y explican cómo las sustancias se reparten en los distintos compartimentos ambientales.

5. Metodología

5. Metodología

5.1 Propiedades fisicoquímicas y de destino y comportamiento ambiental

5.1.1 Fuentes de datos ambientales

La autorización de los medicamentos en Europa y en España implica, entre otros requisitos, la evaluación de riesgo para el MA (Directiva 2001/82/CE; Directiva 2001/83/CE). Los requisitos técnicos de esas evaluaciones están recogidos en documentos guía que se pueden encontrar en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

La evaluación de riesgo ambiental de MUH está dirigida por la guía y el documento de preguntas y respuestas de la EMA (EMA, 2006; 2016) y puede consistir en justificar la ausencia de evidencia de riesgo con una revisión bibliográfica apropiada. Por otro lado, los riesgos para el MA de los MUH no se tienen en cuenta en el balance entre los beneficios y los riesgos (B/R), lo cual influye directamente en la disponibilidad de datos medioambientales en las evaluaciones.

En el caso de los MUV la evaluación de riesgo ambiental está dirigida por las guías VICH GL6 (2000), VICH GL38 (2005) y la guía de soporte de la EMA a las dos guías anteriores (EMA, 2009). Estos documentos indican claramente que las propiedades medioambientales de las sustancias activas incluidas en los medicamentos veterinarios deben estar caracterizadas en los expedientes de autorización si se sobrepasa un nivel umbral de exposición (100 µg/kg). Cuando se identifica un riesgo que no es posible mitigar es preciso realizar una evaluación del beneficio que aporta el uso del medicamento y establecer un balance entre los beneficios

y los riesgos (B/R). Si la utilidad terapéutica del medicamento así lo indica, el medicamento puede ser autorizado.

5.1.2 Parámetros ambientales estudiados

Los parámetros recopilados para cada una de las sustancias seleccionadas han sido elegidos por ser claves a la hora de estimar la presencia de sustancias activas en cada compartimento ambiental. Se pretende arrojar más luz sobre el comportamiento de las sustancias activas en el MA e identificar en qué compartimentos ambientales se prevé una mayor cantidad de sustancia activa y, por tanto, mayor presión selectiva sobre los genes de resistencias en esos compartimentos.

Los parámetros se han seleccionado teniendo en cuenta las ecuaciones que modelan el reparto de las moléculas en el MA, según las guías aplicables para MUH y MUV.

Para los MUH: solubilidad, coeficiente de adsorción a materia orgánica (K_{oc}), constante de Henry, coeficiente partición octanol-agua (K_{ow}) y biodegradabilidad rápida en depuradora.

Para los MUV: solubilidad, coeficiente de adsorción a materia orgánica (K_{oc}) y semivida en suelo y en estiércol (DT_{50}).

A continuación, describiremos el papel que algunas de estas propiedades pueden tener en el destino y comportamiento medioambiental para facilitar la interpretación de los resultados posteriores.

Solubilidad

La solubilidad en agua puede definirse como la máxima cantidad de soluto que puede disolver-

se en agua pura a una determinada temperatura (generalmente 20°C).

De manera general puede afirmarse que las sustancias más solubles se distribuirán con mayor rapidez y facilidad por el sistema hidrológico.

Coefficiente de adsorción a materia orgánica (K_{oc})/coeficiente de distribución (K_d)

El coeficiente de distribución (K_d) da información sobre la tendencia que tiene la sustancia estudiada a adsorberse a las partículas del suelo. El proceso de adsorción se revierte mediante la desorción. Para determinar este coeficiente se realiza un ensayo experimental en el que la sustancia cuyo coeficiente de adsorción queremos conocer se añade a una solución suelo:agua. Una vez alcanzado el equilibrio entre adsorción y desorción se separan las fases de la solución suelo:agua y se mide la concentración de sustancia en una y otra fase. El K_d es la relación entre la concentración de sustancia en la fracción sólida y la concentración de la sustancia en la fracción líquida. Por tanto, un valor elevado de K_d indica que la sustancia tiene tendencia a unirse a los sólidos por lo que su movilidad en el suelo sería reducida. Una sustancia con una K_d baja indicaría lo contrario: que la sustancia tiene poca tendencia a unirse a los sólidos y que por tanto su movilidad en el suelo sería elevada.

De todos los constituyentes del suelo se asume que el carbono orgánico es el que más influye en la adsorción de las sustancias al suelo. Por este motivo, la K_d se suele transformar en el coeficiente de adsorción normalizado a carbono orgánico (K_{oc}), para lo cual se multiplica la K_d por el contenido en carbono orgánico del suelo empleado en el ensayo de laboratorio. En este trabajo emplearemos la K_{oc} en lugar de la K_d .

Degradación/semivida química

El tiempo de desaparición/degradación 50 (DT_{50}) se define como el tiempo en el que la concentración de la sustancia se reduce en un 50%. Es un parámetro que da información de la persistencia de la sustancia en el MA.

Este parámetro se puede calcular en distintas matrices, siendo las más frecuentes en medicamentos veterinarios el suelo y el purín/estiércol.

Coefficiente de partición octanol/agua (K_{ow})

Es un valor que nos informa del potencial de la sustancia activa para atravesar membranas celulares o para acumularse en tejido graso de seres vivos. Este valor puede cambiar con el estado de ionización de la molécula y la temperatura. Cuanto mayor es el valor, más lipofílica es la sustancia. Es un indicativo de que es necesario investigar otras características de la molécula porque puede tener potencial de bioacumulación en tejidos grasos.

En el caso de que la sustancia se emita a través de agua y pase por una planta de tratamiento de aguas residuales, este parámetro da idea de cuanta sustancia queda adsorbida en los lodos de la depuradora y cuanta queda en el efluente de la planta de tratamiento, entrando en los cursos fluviales.

Constante de Henry

Es un valor que da idea de la transferencia de moléculas de la fase acuosa a la fase gaseosa (volatilidad). Se utiliza en las ecuaciones de cálculo de concentración en efluentes de depuradoras ya que durante el tratamiento de las aguas residuales puede darse volatilización de la fase disuelta.

Este parámetro junto con la K_{ow} determinan cuánta sustancia pasa a efluente, aire y lodo en su tránsito por la planta de tratamiento de aguas residuales (ECHA 2016).

Biodegradabilidad rápida

Los test experimentales en biodegradabilidad rápida investigan si la sustancia es perjudicial para los microorganismos de los lodos de depuradoras. Además, pueden dar información sobre la posibilidad de que se degrade en metabolitos más sencillos durante su tratamiento. Una sustancia puede no pasar el test de biodegradabilidad rápida y, sin embargo, el resultado puede indicar que es biodegradable por los microorganismos de los lodos activos (biodegradabilidad inherente; OCDE, 1992).

Otros

La hidrólisis en agua o en sistemas agua-sedimento también son datos indicativos de la persistencia en compartimentos ambientales y sería deseable contar con ellos, pero no son obligatorios para obtener una autorización de comercialización de un antibiótico (Directiva 2001/83/CE).

5.2 Datos del estudio

5.2.1 Origen de los datos

Para realizar este trabajo se han empleado las siguientes fuentes de datos:

1. Proyectos ESAC-Net y ESVAC: gestionados respectivamente por el ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) y la EMA se encargan de recoger y analizar la información de ventas y consumo de antimicrobianos que los Estados Miembro de la Unión Europea (EEMM) les aportan.
2. Expedientes de autorización de MUH y MUV: los expedientes de autorización contienen valiosa información sobre el destino y comportamiento ambiental de la sustancia activa que contiene el medicamento. Para evitar la publicación

de datos confidenciales se han empleado los valores medios de varios expedientes. Este resultado medio, además, ha sido transformado en un descriptor cualitativo que abarca un determinado rango de valores. El descriptor cualitativo es el empleado en este trabajo, de tal manera que no es posible asociar ningún valor concreto a un expediente específico.

3. Bases de datos públicas que contienen información de propiedades fisicoquímicas y de destino y comportamiento ambiental: PubChem, Veterinary Substance Database (VSDB), Universidad de Hertfordshire, ECHA Search for Chemicals.

5.2.2 Priorización de las sustancias activas

Debido a la gran cantidad de antimicrobianos autorizados, es necesario establecer criterios de priorización para buscar datos de las sustancias activas de mayor relevancia. El principal criterio de priorización escogido ha sido el de los datos de consumo o ventas, dado que lo esperable es que los antibióticos más consumidos sean los que llegan en mayor cantidad al MA (excluyendo el efecto del metabolismo y de la degradación en el estiércol). Los datos de consumo han sido obtenidos de los proyectos ESAC-Net (MUH), ESVAC (MUV) y PRAN.

5.2.2.1 Medicamentos de uso humano (MUH)

Para el caso de los antimicrobianos de uso humano, los datos de consumo de que disponemos se obtuvieron a partir de la página web del PRAN en marzo de 2019, y son de uso intra y extrahospitalario (o comunitario) en España. Estos datos vienen expresados en DHD, que son dosis diaria definida (DDD) por mil habitantes y por día. La definición de DDD es la dosis diaria de mantenimiento media prevista para un medicamento y una vía de administración determinada en su principal indicación terapéutica

en adultos. Así, sería la cantidad de fármaco que un paciente adulto estándar recibiría cada día de un determinado tratamiento para una determinada infección. Es un valor fijado y actualizado cada año por la OMS. El perfil de antibióticos más consumidos es diferente para el uso intra y extrahospitalario, aunque la amoxicilina es el antibiótico más consumido en los

dos ámbitos. Debido a la ausencia de datos evaluados en expedientes de autorización, se eligieron tres sustancias para profundizar sobre su presencia ambiental usando datos bibliográficos de fuentes contrastadas (PubMed y Universidad de Hertfordshire): amoxicilina, azitromicina y levofloxacino.

Tabla 1. Relación de antimicrobianos de uso humano priorizados para estudio de comportamiento ambiental.

Sustancia activa	Grupo
Amoxicilina	Penicilinas de espectro extendido
Azitromicina	Macrólidos
Levofloxacina	Fluoroquinolonas

En ambos entornos, levofloxacino y azitromicina son antibióticos pertenecientes a las clases con la DHD más alta. En el ámbito extrahospitalario (o comunitario) los grupos terapéuticos a los que pertenecen la amoxicilina, (tanto por sí sola como combinada con inhibidores de la betalactamasa), azitromicina y levofloxacino suman más de un 60% de las DHD de todos los grupos antibióticos consumidos en este entorno, de acuerdo con los datos públicos de la página web del PRAN (PRAN, 2019).

Además, amoxicilina y azitromicina están representadas en la lista de observación de sustancias de 2018 de la DMA, siendo este otro de los criterios de priorización en nuestro estudio. Como se ha indicado anteriormente, el objetivo de la DMA es obtener datos fiables de concentración de estas sustancias en agua para poder evaluar su riesgo eco-toxicológico y regular acciones en consecuencia.

Con ello, justificamos la elección y el interés en la amoxicilina al ser el antimicrobiano de mayor

consumo (sólo o en combinación con inhibidores de betalactamasas) en los dos ámbitos (intra y extrahospitalario) en conjunto. Además, es una sustancia muy conocida y estudiada de la que se disponen muchos datos a nivel medioambiental.

En cuanto al levofloxacino, pertenece al grupo de las fluoroquinolonas, y el interés añadido de esta sustancia es que es un antibiótico de importancia crítica y máxima prioridad según la clasificación de la OMS (OMS, 2017).

5.2.2.2 Medicamentos de uso veterinario (MUV)

El proyecto ESVAC se nutre de los datos de ventas de medicamentos aportados por los propios titulares de autorización de la comercialización. Anualmente, se recopilan todos los principios activos excepto las preparaciones dermatológicas y para órganos de los sentidos por considerarse que su contribución al total es

irrelevante. También están excluidos el óxido de zinc y los coccidiostáticos ionóforos.

El proyecto ESVAC ofrece los resultados de ventas en miligramos por PCU (mg/PCU o Population Correction Unit). Las PCU se calculan multiplicando el número de animales por el kilogramo estándar o peso medio de la especie de la que está hablando. Así, es un valor relacionado con la cantidad de cabezas de ganado existente en cada país. El valor de la PCU se emplea para poder comparar las ventas totales de cada sustancia activa entre distintos países, siendo el mismo para un país y año dados. Por tanto, los valores que aparecen en el proyecto ESVAC nos permiten ordenar las sustancias activas por cantidad vendida sin necesidad de realizar ninguna conversión.

Los informes disponibles de la red ESVAC agregan los datos de ventas de sustancias activas

por grupo (tetraciclinas, anfenicoles, sulfonamidas, por ejemplo) para proteger los datos confidenciales de ventas de cada sustancia activa. Los más vendidos en 2016 (último año disponible a la fecha de consulta de la base de datos ESVAC para la realización de este trabajo) fueron las tetraciclinas, las penicilinas y las sulfonamidas. Sin embargo, se necesitaban los datos de ventas por sustancia activa para poder priorizar las que pudieran suponer una mayor exposición al MA. La **tabla 2** presenta los datos de ventas de antibióticos por sustancia activa más vendidos en España en 2016. Para no vulnerar la confidencialidad de los datos, no se menciona el porcentaje del total que supone cada sustancia activa ni su volumen de ventas. El conjunto de los antibióticos presentes en la lista supone el 90% de las ventas de MUV.

Tabla 2. Relación de antimicrobianos de uso veterinario priorizados para estudio de comportamiento ambiental.

Sustancia activa	Grupo terapéutico
Amoxicilina	Penicilinas de espectro extendido
Clortetraciclina	Tetraciclinas
Colistina	Polimixinas
Doxiciclina	Tetraciclinas
Enrofloxacino	Fluoroquinolonas
Lincomicina	Lincosamidas
Neomicina	Otros aminoglucósidos
Oxitetraciclina	Tetraciclinas
Sulfadiazina	Sulfonamidas
Tiamulina	Pleuromutilinas
Tilosina	Macrólidos

5.2.3 Categorización de los parámetros ambientales estudiados

Debido a que el origen de los datos es, en muchos casos, la información confidencial aportada por los solicitantes para la autorización de

medicamentos, no se presentarán a continuación datos numéricos. Los datos procedentes de distintas fuentes y la media obtenida para cada parámetro se han encuadrado en categorías no numéricas.

Solubilidad en agua: se emplean las categorías descritas por la Farmacopea Europea (Ph. Eur., 2021).

Tabla 3. Categorías de solubilidad según Farmacopea Europea.

Término descriptivo	Solubilidad (g/l)
Muy soluble	> 1000
Libremente soluble	1000 – 100
Soluble	100 – 33
Moderadamente soluble	33 – 10
Poco soluble	10 – 1
Muy poco soluble	1 – 0,1
Prácticamente insoluble o insoluble	< 0,1

Degradación (DT₅₀) y adsorción en suelo (K_{oc}): se emplea nomenclatura FAO (FAO, 2000).

Tabla 4. Categorías de degradación en suelo según FAO.

Término descriptivo	DT ₅₀ (días)
Fácilmente degradable	< 20
Bastante degradable	20-60
Poco degradable	60-180
Muy poco degradable	>180

Tabla 5. Categorías de adsorción al suelo según FAO (FAO, 2000).

Término descriptivo	K _{oc} (L/kg)
Muy móvil	< 10
Móvil	10-100
Moderadamente móvil	100-1000
Poco móvil	1000-10.000
Difícilmente móvil	10.000-100.000
Inmóvil	> 100.000

6. Resultados

6. Resultados

6.1 Categorización de los antibióticos en función de sus propiedades

En base a los datos obtenidos, los antibióticos se han categorizado en función de su solubili-

dad, degradación en suelo (DT₅₀) y coeficiente de adsorción (K_{oc}) (tablas 6 y 7). La categorización se ha hecho atendiendo a la media de valores en los casos en que había más de un valor para un parámetro.

Tabla 6. Datos de destino y comportamiento de los antibióticos seleccionados en medicina humana.

Antimicrobiano (uso humano)	Solubilidad	Adsorción	Log k _{ow} *	Biodegradabilidad en planta depuradora
Amoxicilina	Poco soluble	Móvil	0,87	Biodegradabilidad inherente
Azitromicina	Prácticamente insoluble	Muy móvil	4,02	Sin datos
Levofloxacina	Prácticamente insoluble	Muy móvil	2,1	Sin datos

*Los datos de Log k_{ow} provienen de bases de datos públicas (PubChem, Veterinary Substance Database (VSDB), Universidad de Hertfordshire, ECHA Search for Chemicals).

Tabla 7. Datos de destino y comportamiento de los antibióticos seleccionados en medicina veterinaria.

Antimicrobiano (uso veterinario)	Solubilidad	Adsorción	Degradación en suelo
Amoxicilina	Poco soluble	Móvil	Fácilmente degradable
Ácido Peniciloico de amoxicilina (*)	Soluble	Móvil	Fácilmente degradable
Oxitetraciclina	Muy poco soluble	Difícilmente móvil	Poco degradable
Clortetraciclina	Muy poco soluble	Inmóvil	Poco degradable
Tiamulina	Soluble	Moderadamente móvil	Poco degradable
Sulfadiazina	Soluble	Difícilmente móvil	Bastante degradable
Sulfadiazina	Prácticamente insoluble	Moderadamente móvil	Bastante degradable
Neomicina	Libremente soluble	Inmóvil	Muy poco degradable
Colistina	Soluble	Poco móvil	Muy poco degradable
Enrofloxacina	Soluble	Inmóvil	Poco degradable
Lincomicina	Muy poco soluble	Móvil	Rápidamente degradable
Tilosina	Poco soluble (aumenta al disminuir el pH)	Poco móvil	Poco degradable

*El ácido peniciloico de amoxicilina es el metabolito mayoritario de la misma eliminado al MA.

6.2 Estimación de la presencia medioambiental

A raíz de la información recopilada, se puede hacer una reflexión sobre la distribución medioambiental de los antimicrobianos estudiados y, por tanto, estimar el papel que puedan jugar en cuanto a la selección de fenotipos resistentes en el MA.

Este trabajo es una revisión de datos de los expedientes evaluados en la AEMPS completada con datos bibliográficos. En algunos casos se han incluido datos de metabolismo y excreción que se pueden encontrar en fichas técnicas públicas ("CIMA. Buscador de medicamentos de uso humano de la Agencia Española de Medicamentos (AEMPS)"; CIMAVET. Buscador de Medicamentos Veterinarios de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)"). Con esta revisión queremos enfatizar que, desde el punto de vista medioambiental, los criterios de priorización en la búsqueda de antimicrobianos determinantes en la selección de resistencias no pueden ser los mismos que se emplean en el ámbito clínico. En clínica la aparición de resistencias viene determinada fundamentalmente por el consumo de antimicrobianos. En el MA, sin embargo, también se deben considerar las propiedades intrínsecas de las moléculas y los factores extrínsecos que, de manera conjunta, determinarán su distribución medioambiental.

Por ejemplo, la amoxicilina se degrada rápidamente en estiércol y es por ello que se espera que su presencia en los compartimentos ambientales sea menor. De esta manera, su presencia y, por tanto, efecto en el MA no irá intrínsecamente ligada a su uso como MUV.

De esta manera y con los datos con los que contamos, podemos revisar cada antibiótico.

Amoxicilina

Este antibiótico es poco soluble, móvil y fácilmente degradable. De acuerdo a los datos de ventas y uso tanto en medicina veterinaria como

en humana, sería el antibiótico que más esperaríamos encontrar en el MA.

En relación con el uso como MUH, los expedientes de autorización no suelen incluir datos de degradación en medio acuático. La tasa de hidrólisis, la degradación en agua/sedimento o los ensayos de biodegradabilidad fácil son datos necesarios para predecir el destino y el comportamiento de los antibióticos de uso humano debido a su emisión a través de las aguas residuales. Sin embargo, la literatura científica describe que los antibióticos betalactámicos son biodegradables en medio acuático gracias a la manifestación de actividad de genes de resistencia, ya que sirven para degradar el principio activo (Alexy, Kumpel, and Kummerer 2004; Reis et al. 2020). La información de la base de datos de la ECHA indica que la amoxicilina tiene biodegradabilidad inherente. Esto significa que se puede degradar en sistemas bióticos acuáticos, incluido el lodo de depuradora. De acuerdo con la tabla del apéndice A.16-2 de la guía REACH R.16 (ECHA, 2016), el paso por la planta de tratamiento de la amoxicilina resulta en una emisión de un 59% de la misma hacia el agua del efluente, siendo el resto degradado.

Al disminuir la concentración local de antibiótico, los determinantes de resistencia no se expandirán debido a que el fenotipo resistente es menos necesario y así dichos determinantes tenderán a quedar representados de forma mínima en la población de microorganismos. En un lodo de depuradora este escenario es más complejo ya que la emisión de amoxicilina es continua a partir de consumo humano y los microorganismos de los lodos reciben una exposición constante.

A pesar de ser el antibiótico más consumido, en veterinaria su emisión a partir de estiércol es previsiblemente muy baja ya que se degrada con rapidez. En su lugar encontramos mayoritariamente un producto (ácido peniciloico de amoxicilina) que, al no tener anillo beta-lactámico, carece de actividad antimicrobiana y es fácilmente degradable. El ácido peniciloico de

amoxicilina es una sustancia esperable en la fase móvil (acuosa) de suelo.

Los microorganismos de estiércol y suelo están sometidos a una exposición discontinua y, en estos ámbitos, sería esperable una dilución permanente de los determinantes de resistencia a amoxicilina tras la eliminación de la sustancia.

Oxitetraciclina y Clortetraciclina

Los datos con que contamos nos indican que son moléculas que se adsorben con fuerza a la materia orgánica presente en el suelo y que son poco solubles. Una vez aplicado el estiércol a los cultivos, tanto la oxitetraciclina como la clortetraciclina presentes se desplazarán con dificultad al compartimento acuático, tendiendo a permanecer en el suelo donde, además, podrían acumularse tras sucesivas aplicaciones dada la baja degradabilidad de ambos compuestos. La escasa fracción desplazada a aguas superficiales se movería rápidamente al sedimento de los ríos.

Doxiciclina

Su solubilidad varía según el pH del medio. En suelo es poco móvil y bastante degradable. Se excreta mayoritariamente por las heces sin degradar. Esta molécula se encontrará adsorbida en materia orgánica tanto en suelo como en estiércol. Al igual que la oxitetraciclina y la clortetraciclina es poco móvil en suelo, pero, al ser muy soluble, no se puede descartar que su distribución en el compartimento acuático sea mayor que en el caso de las tetraciclinas mencionadas.

Sulfadiacina

La molécula es prácticamente insoluble, moderadamente móvil en suelo y con una biodegradabilidad en suelo muy variable según el tipo de suelo receptor (desde muy

degradable a persistente), pero en estiércol no se degrada o queda transformada en residuos no extraíbles. Se excreta un 50% a través de orina. En este caso, el destino y comportamiento dependerá sobre todo del comportamiento en el suelo, donde se ha visto que se transforma en metabolitos solubles y queda como residuo no extraíble o se incorpora en las rutas metabólicas de la biota del suelo en la que queda como materia orgánica no extraíble. Esperaríamos encontrarla mayoritariamente en el compartimento suelo o en el sedimento tras la escorrentía.

Tiamulina

Es una molécula soluble y moderadamente móvil, aunque el rango de datos de adsorción a suelo es muy variable (móvil o poco móvil dependiendo de la naturaleza del suelo). Los datos de degradación en suelo también son muy variados y dependen del suelo ensayado, con una media geométrica que la clasifica como poco biodegradable. La molécula se excreta en un 60% por las heces. Dada la variedad de datos, es difícil predecir el comportamiento medioambiental y los compartimentos en que se espera encontrarla.

Neomicina

Es una molécula libremente soluble en agua, inmóvil en suelo, de la que no se ha podido establecer experimentalmente una semivida de degradación en suelo debido a su gran afinidad a la materia orgánica del mismo que hace casi imposible seguir los requisitos del ensayo aplicable (OECD, 2002). Se excreta prácticamente toda la dosis vía heces de forma inalterada. Se puede sugerir que la molécula se encontrará en exclusiva en el compartimento suelo, aunque, en casos de lluvia torrencial, podría pasar al compartimento acuático tanto adsorbida a materia orgánica como solubilizada en el agua de lluvia.

Tilosina

La tilosina es poco soluble en agua, aunque cambia a libremente soluble conforme disminuye el pH. Es poco móvil en suelo. Su degradabilidad también depende del tipo de suelo pasando de poco a bastante biodegradable. Según estos datos, en suelos ácidos la tilosina tendría más tendencia a encontrarse en el compartimento acuático. En suelos más básicos la solubilidad disminuye, permanecería más tiempo asociada al suelo y cabría esperar una mayor degradación y menor presencia en agua.

Lincomicina

La lincomicina es muy poco soluble en agua. En suelo es móvil y rápidamente degradable. Cabría esperar el transporte de lincomicina a través del arrastre de sólidos por escorrentía hacia aguas superficiales. No se espera una presencia continuada debido a su degradabilidad.

Enrofloxacin

El enrofloxacin es soluble en agua y muy poco móvil en suelo. Además, es poco degradable, pudiendo ser persistente en suelo. En condiciones de alta humedad y poca materia orgánica, sería probable encontrarlo en el agua del poro del suelo, desde donde pasaría al compartimento acuático. Sin embargo, en condiciones de baja humedad y dada su afinidad por la materia orgánica y su persistencia en suelo, lo encontraríamos principalmente en éste.

Colistina

La colistina es soluble en agua y poco móvil en suelo. Es muy poco degradable siendo muy persistente en suelo y en estiércol. Es decir, su exposición estaría condicionada por factores geoclimáticos, aunque los depósitos finales serían esperables en suelo y se esperaría un aumento de la exposición en aquellos que reciben periódicamente estiércoles de animales medicados.

Azitromicina y levofloxacin

Son moléculas con poca afinidad por la materia orgánica y prácticamente insoluble en agua, con la diferencia de que la azitromicina es soluble en solventes orgánicos. No tenemos datos de su biodegradabilidad en depuradora. Considerando un peor caso de no biodegradabilidad, de acuerdo a las tablas del apéndice A.16-2 de la guía R.16 de REACH se espera que la levofloxacin pase en un 99% al agua y que el 1% restante quede adsorbido a lodo. Para la azitromicina la situación sería algo diferente, quedando un 79% en agua de efluente y un 21% adsorbido a lodo.

7. Conclusiones

7. Conclusiones

Los datos sobre factores intrínsecos y extrínsecos de los antibióticos sirven para predecir la exposición en los distintos compartimentos ambientales y, por tanto, la probabilidad de riqueza de fenotipos resistentes con relevancia clínica en dichos compartimentos. Esta información puede ser de gran utilidad para la planificación de muestreos.

En los expedientes de solicitud de autorización de antibióticos de uso humano, en ocasiones se justifica la ausencia de datos ambientales originales refiriéndose a la ausencia de datos publicados en bases de datos o en otras referencias. Las justificaciones son normalmente aceptadas desde el punto de vista regulatorio, sin embargo, en lo concerniente a la caracterización de las sustancias, sería deseable contar con datos obtenidos a partir de ensayos realizados según procedimientos normalizados y que hayan sido evaluados por agencias reguladoras. Los antibióticos no suelen estar afectados por ninguna otra normativa de sustancias químicas, con lo que es muy difícil encontrar esos datos en otras fuentes. Los datos experimentales de trabajos de investigación no suelen reportar o cumplir todos los requisitos regulatorios y, al no estar siempre normalizados, la comparación entre diferentes fuentes de información no es inmediata. La profundización sobre el papel del medioambiente en las resistencias a los antibióticos implica la necesidad de datos intrínsecos, obtenidos de forma uniforme y comparable, de las sustancias activas.

La ruta principal de exposición y, por tanto, la probabilidad de seleccionar resistencias es diferente entre antimicrobianos de uso veterinario y humano. Los primeros constituyen una emisión puntual, y una vez retirado el tratamien-

to antimicrobiano, se espera que los determinantes de resistencia se diluyan. Sin embargo, hay moléculas de antibióticos que permanecerán preferentemente en determinados compartimentos ambientales. La entrada principal en el medioambiente es a través del estiércol (excepto para la acuicultura, que merecería consideración aparte, y para las mascotas, cuya emisión es notablemente inferior). Para los de uso humano, la emisión es continua a través de las aguas residuales. Los datos de hidrólisis y de degradación en agua/sedimento, así como los estudios de degradación por lodos, nos servirán para predecir cuánto antibiótico llega realmente a la depuradora y si la exposición del lodo es relevante. Si esta exposición es relevante, los lodos estarían enriquecidos en microorganismos resistentes.

La amoxicilina, sola o en combinación con inhibidores de betalactamasas, es el antibiótico más consumido tanto en medicina humana como en veterinaria. En el caso de la amoxicilina de uso humano sería deseable contar con datos de hidrólisis y degradación en sistemas agua-sedimento y lodos obtenidos a partir de ensayos normalizados, sobre todo para predecir el grado de exposición en lodos de depuradoras que pueden estar constantemente expuestos a este antibiótico. En el caso de que se espere una exposición a través del compartimento acuático, se hace necesario tomar conciencia de la transmisión de resistencias a través de esa vía (aguas de baño, etcétera) y tratar de obtener los valores de los parámetros que condicionan la exposición, tales como datos de hidrólisis y degradación en sistemas agua-sedimento.

La amoxicilina de uso veterinario no parecería una amenaza grave en cuanto a presión selec-

tiva de resistencias en suelos agrícolas fertilizados con estiércol, puesto que se degrada rápidamente en el mismo y, en consecuencia, es esperable la dilución de los determinantes de resistencia. Sin embargo, se trata del antibiótico más consumido y, por tanto, es comprensible que se realice su monitorización en la Lista de Observación de la DMA.

La información generada en este trabajo puede ser de utilidad tanto para las autoridades encargadas de la monitorización oficial como para investigadores interesados en estudiar la presencia de antibióticos en el MA. Tradicionalmente el foco se ha colocado en los antibióticos más utilizados porque se entiende que, a nivel clínico, son los que pueden ocasionar mayor probabilidad de resistencias terapéuticas. Sin embargo, al menos para las resistencias que se puedan generar en el MA, la exposición está marcada no solo por la cantidad de material emitido sino también por las características intrínsecas de la molécula que determinan su interacción con el entorno.

8. Referencias

- Alexy, R., T. Kumpel, and K. Kummerer. 2004. Assessment of degradation of 18 antibiotics in the Closed Bottle Test. *Chemosphere* 57 (6): 505-512. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2004.06.024>. <Go to ISI>://WOS:000223994300009.
- BIO Intelligence Service, 2013. Study on the environmental risks of medicinal products. Final Report prepared for Executive Agency for Health and Consumers. https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/environment/study_environment.pdf.
- CIMA, 2021. Buscador de medicamentos de uso humano de la Agencia Española de Medicamentos (AEMPS). <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. Acceso en octubre 2021.
- CIMAVET, 2021. Buscador de Medicamentos Veterinarios de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). <https://cimavet.aemps.es/cimavet/publico/home.html>. Acceso en octubre 2021.
- COM(2019)128, 2019. COMUNICACIÓN DE LA COMISIÓN AL PARLAMENTO EUROPEO, AL CONSEJO Y AL COMITÉ ECONÓMICO Y SOCIAL EUROPEO. Enfoque estratégico de la Unión Europea en materia de productos farmacéuticos en el medio ambiente. Dirección General de Medio Ambiente. [https://ec.europa.eu/transparency/documents-register/detail?ref=COM\(2019\)128&lang=es](https://ec.europa.eu/transparency/documents-register/detail?ref=COM(2019)128&lang=es).
- 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. DOCE nº 78 de 12/03/2015 p. 40-45.
- 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. DOCE nº 141 de 7/6/2018 p. 9-12.
- 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. DOCE nº 327 de 28/12/2000 p. 1-73.
- Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios. Diario Oficial nº L 311 de 28/11/2001 p. 0001 - 0066.
- Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. Diario Oficial nº L 311 de 28/11/2001 p. 0067 - 0128.
- ECHA, 2016. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.16: Environmental exposure assessment. V. 3.0. ECHA-16-G-03-EN.
- EMA, 2006. Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4447/00 corr 21*.

- EMA, 2016. Questions and answers on 'Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use'. EMA/CHMP/SWP/44609/2010 Rev. 1.
- EMA, 2019. Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38. EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1- Corr.1.
- FAO, 2000. Appendix 2. Parameters of pesticides that influence processes in the soil. En: Pesticide Disposal Series 8. Assessing Soil Contamination. A Reference Manual. FAO Information Division Editorial Group (Ed.). Rome. Food & Agriculture Organization of the United Nations (FAO).
- MANEV, 2015. Evaluation of manure management and treatment technology for environmental protection and sustainable livestock farming in Europe (LIFE09 ENV/ES/000453).
- MITECO, 2021. Lodos de depuración de aguas residuales. <https://www.miteco.gob.es/fr/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/prevencion-y-gestion-residuos/flujos/lodos-depuradora/Default.aspx>. Acceso en noviembre de 2021.
- OECD, 1992. Test No. 301: Ready Biodegradability. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 3, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264070349-en>.
- OECD, 2002. Test No. 307: Aerobic and Anaerobic Transformation in Soil. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 3, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264070509-en>.
- OECD, 2021. OECD Guidelines for the testing of chemicals. <http://www.oecd.org/env/ehs/testing/oecdguidelinesforthetestingofchemicals.htm>. Acceso en junio de 2021.
- OMS, 2017. Lista OMS de antimicrobianos de importancia crítica para la medicina humana (5° revisión)." <https://www.who.int/foodsafety/publications/cia2017es.pdf?ua=1>.
- Ph. Eur, 2021. European Pharmacopoeia 10.0 - General notices. https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/European_Pharmacopoeia/The_European_Pharmacopoeia/European_Pharmacopoeia_10th_Edition/Index/european_pharmacopoeia_10.0_english_index.pdf. Acceso en octubre 2021.
- PHARMS-UBA, 2021. Database - Pharmaceuticals in the environment. <https://www.umweltbundesamt.de/en/database-pharmaceuticals-in-the-environment-0>. Acceso en noviembre de 2021.
- PRAN, 2019. Plan Nacional de Resistencias a antibióticos. <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion//vigilancia/mapas-de-consumo>. Acceso en febrero de 2019.
- PRAN-MA, 2022. INFORME 11: 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.
- 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. Official Journal of the European Union L4 de 07/01/2019, p. 43-167.
- Reis, A. C., B. A. Kolvenbach, O. C. Nunesb, and P. F. X. Corvini. 2020. Biodegradation of antibiotics: The new resistance determinants - part II. New Biotechnology 54: 13-27. <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2019.08.003>.
- VICH GL38, 2005. Environmental impact assessments for veterinary medicinal products. Phase II. CVMP/VICH/790/2003.
- VICH GL6, 2000. Environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products Phase I. CVMP/VICH/592/1998.



Plan Nacional
Resistencia
Antibióticos



MINISTERIO
DE SANIDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios