

# **Degradación de compuestos farmacéuticos en EDAR de la Región de Murcia con sistema de aireación prolongada y seguridad en el empleo de agua regenerada en agricultura**

**Isabel María Martínez-Alcalá<sup>a</sup>, José Manuel Guillén Navarro<sup>a</sup>, Agustín Lahora Cano<sup>b</sup>, Mariano González García<sup>a</sup>, Francisco Pedrero Salcedo<sup>c</sup>, Juan José Alarcón Cabañero<sup>c</sup>, Carmen Fernández López<sup>a</sup>.**

<sup>a</sup> Universidad Católica de San Antonio (UCAM), Campus de los Jerónimos, N-135 Guadalupe 30.107 (Murcia).

<sup>b</sup> Entidad de Saneamiento y Depuración de Aguas Residuales de la Región de Murcia (ESAMUR), Complejo de Espinardo - Ctra. N-301 C/Santiago Navarro, 4 1ª Planta Espinardo 30.100 (Murcia).

<sup>c</sup> Centro de Edafología y Biología Aplicada del Segura (CEBAS), Campus de Espinardo, N-25 Espinardo 30.100 (Murcia).

La creciente preocupación por la presencia de contaminantes emergentes en aguas y sobre las repercusiones que dicha presencia pueda acarrear al medio ambiente y a la salud humana, ha dado lugar al incremento de investigaciones sobre cómo se puede llegar a mejorar su eliminación del agua. Entre estos compuestos se encuentran algunos fármacos ampliamente consumidos, como los antiinflamatorios no esteroideos. En este trabajo, se ha analizado la presencia de cuatro fármacos (diclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno) en los influentes y efluentes de varias EDAR de la Región de Murcia con sistema de aireación prolongada y a su vez, se ha determinado la eficiencia de eliminación de estos fármacos en función de los tiempos de retención hidráulica empleados en las EDAR. También se ha calculado el volumen de agua regenerada necesario para alcanzar la menor dosis terapéutica establecida para cada uno de ellos y en uno de los efluentes se estudió la posible acumulación de dichos elementos en cultivos hortícolas representativos de la Región.

**Palabras clave:** Contaminantes emergentes, fármacos, EDAR, eficiencias de eliminación.

## **1. Introducción**

Desde hace varios años, diversos estudios realizados en aguas de todo el mundo están dando señales de alarma debido a la presencia de los que se han venido a llamar “contaminantes emergentes”. Dichos contaminantes, son sustancias cuya presencia en el agua no es nueva, pero sí son nuevos los sistemas de detección y análisis que los muestran incluso en las aguas de consumo. Tienen efectos sobre el medio ambiente y la salud humana poco conocidos, por lo que se hace necesaria una mayor investigación sobre su presencia, sus vías de eliminación y degradación y también sobre los efectos que determinadas concentraciones puedan generar a corto, medio y largo plazo. Entre estas sustancias se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos diclofenaco (DCF), ibuprofeno (IBP), ketoprofeno (KTF) y naproxeno (NPX), que se encuentran entre los grupos de fármacos más prescritos y consumidos en el mundo, con cifras que alcanzan hasta un 10% del total de prescripciones, sin contar con el porcentaje que supone la automedicación, ya que, en muchos países como España, se pueden dispensar sin necesidad de receta médica.

A lo largo del mundo, se tienen datos muy dispares con respecto a su consumo, encontrándonos con valores para DCF de hasta 86 toneladas al año en Alemania (2001), para IBP de 345 toneladas al año en Alemania (2001), para NPX de 35 toneladas al año en Inglaterra (2000) y para KTF de 1,4 toneladas al año en Finlandia (2002) [1]. Tan sólo en España, para un fármaco como el IBP existen a día de hoy más de 60 empresas que comercializan su principio activo y se venden al año más de 46,7 millones de cajas, como si cada habitante hubiera comprado una caja entre junio de 2013 y mayo de 2014. El DCF es uno de los antiinflamatorios no esteroideos más ampliamente

recetado en todo el mundo [2]. El resto de fármacos de los seleccionados para este estudio no alcanzan cuotas tan altas como el IBP, pero son también ampliamente consumidos.

Estos fármacos se emplean para el tratamiento de procesos dolorosos de intensidad leve y/o moderada, tratamiento de la fiebre y procesos reumáticos e inflamatorios. Tras ser consumidos, suelen ser rápidamente excretados por el organismo y son sospechosos de provocar alteraciones en seres humanos y en el medio ambiente en general [3]. Las heces y la orina que los contienen se introducen en las EDAR, donde lo normal es que sean degradados tan solo parcialmente, ya que las EDAR aún no cuentan con sistemas de eliminación específicos para estos contaminantes emergentes. Por este motivo, se ha querido hacer un estudio a lo largo de diversas EDAR de la Región de Murcia con sistemas de aireación prolongada que cuentan con diferentes tiempos de retención hidráulica para determinar si un tiempo de retención es más efectivo que otro a la hora de producir una mayor degradación de estos fármacos. También se ha evaluado la cantidad de fármaco que queda en el agua de los efluentes de las EDAR por si en el caso de ser ingerida pudiera presentar algún tipo de problemática para la población. Por otro lado, además se han analizado cultivos hortícolas regados con el agua regenerada procedente de una de ellas.

## 2. Objetivos

El principal objetivo de este estudio fue identificar y cuantificar la presencia de cuatro antiinflamatorios no esteroideos (DCF, IBP, KTF, NPX) en los influentes y efluentes de diferentes EDAR de la Región de Murcia con sistemas de aireación prolongada. De esta manera se quiere evaluar la eliminación de estos fármacos en función del tiempo de retención hidráulico empleado por cada una de las EDAR. También se pretende evaluar la posibilidad de que los efluentes de las EDAR puedan tener concentraciones de fármacos que superen la mínima dosis terapéutica establecida, en el hipotético caso de que se llegara a consumir directamente esa agua. Además, se analizó la presencia de estos fármacos en diferentes especies hortícolas regadas con agua regenerada procedente de una de las EDAR estudiada con el fin de determinar si estos fármacos terminan siendo concentrados por estas especies que finalmente son consumidas por la población.

## 3. Descripción de las instalaciones y metodología

### 3.1. EDAR objeto de estudio

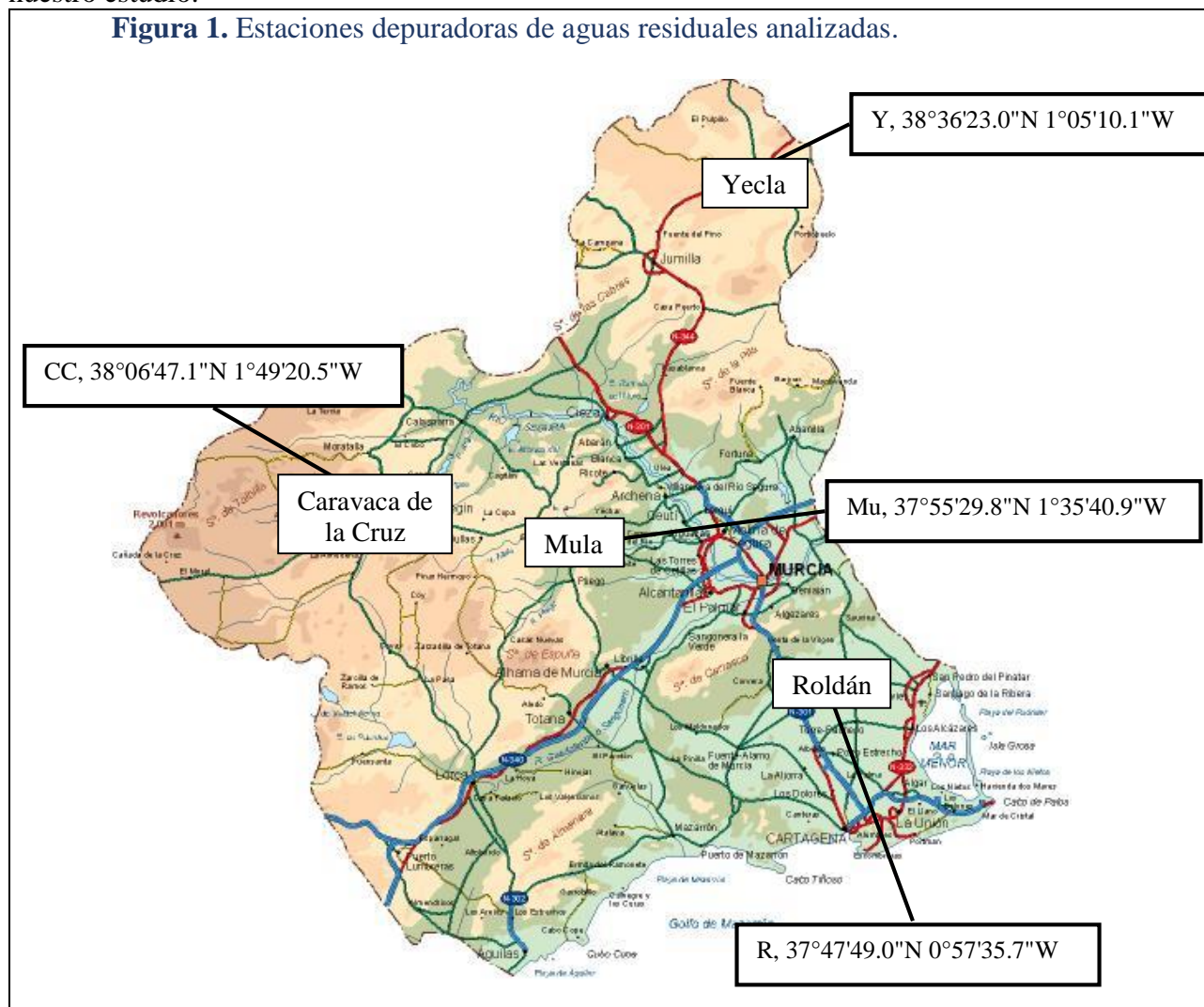
Las EDAR seleccionadas cuentan con un sistema de tratamiento de aguas residuales mediante aireación prolongada con fangos activos (EAAS). Este sistema es recomendable para EDAR de baja carga por su mayor simplicidad mecánica. La materia orgánica sedimentable (que permanece en el agua residual) se oxida biológicamente en el tanque de aireación junto con la materia disuelta y en suspensión. En la **Tabla 1** se pueden observar las características de las EDAR analizadas, que representan los principales sistemas de tratamiento de aguas residuales dentro de la Región de Murcia.

EDAR	Tipos de tratamiento	TRH (días)	Caudal entrada (m <sup>3</sup> /día)
Caravaca de la Cruz (CC)	EAAS + C + F + SF + UV	2,25	4.183
Mula (Mu)	EAAS + C + F + SF + UV + Chl	3,11	2.414
Roldán (R)	EAAS + C + F + SF + UV	2,34	1.433
Yecla (Y)	EAAS + C + F + SF + UV	4,33	4.423

EAAS: Aireación Prolongada; C: Coagulación; F: Flocculación; SF: Filtros de arena; UV: Ultravioleta; Chl: Cloración. TRH: Tiempo de Retención Hidráulica. TRS: Tiempo de Retención Celular.

En la **Figura 1** se muestra un mapa de Murcia donde se encuentran las EDAR empleadas en nuestro estudio.

**Figura 1.** Estaciones depuradoras de aguas residuales analizadas.



### 3.2. Especies de plantas y tejidos analizados.

Las especies de plantas y los tejidos analizados fueron las siguientes (Tabla 2). Las plántulas que fueron suministradas por semilleros Mar Menor, se plantaron en enero de 2016. Las plantas fueron regadas íntegramente con agua regenerada procedente de la EDAR de Roldán mediante hidroponía. Sus tejidos fueron recolectados desde febrero hasta abril que fueron cosechadas y recogidas también sus raíces.

**Tabla 2.** Especies de plantas y tejidos analizados.

Planta	Partes analizadas
Lechuga Iceberg var. Gitana	Hoja/Raíz
Lechuga Mini Romana var. Jabera	Hoja/Raíz
Lechuga Hoja de Roble var. Kiprien	Hoja/Raíz
Perejil var. Parsley	Hoja/Tallo/Raíz
Col Picuda var. Duchy	Hoja/Raíz
Brocoli var. Parthenon	Hoja/Flor/Raíz
Calabacín var. Black star	Hoja/Fruto/Raíz

### 3.3. Muestras y métodos de análisis

En todas las EDAR seleccionadas se tomaron muestras de aguas desde junio de 2013 hasta mayo de 2016. Se recogieron tanto a la entrada (influyente) como a la salida (efluente) 3 muestras homogéneas y representativas del caudal de recepción (N=2). Con el fin de no modificar las propiedades fisicoquímicas o biológicas del agua, las muestras se transportaron al laboratorio en neveras portátiles aproximadamente a 4°C. Una vez en el laboratorio, se procedió a la filtración y acidificación de las mismas para someterlas al procedimiento de extracción de fármacos [4].

Las muestras vegetales se recogieron entre febrero y abril de 2016. Se tomaron 3 muestras homogéneas de cada uno de los tejidos que se pretendía analizar (N=3). Dichas muestras fueron liofilizadas y molidas antes de ser procesadas para realizar la extracción de fármacos de las mismas según la metodología [5].

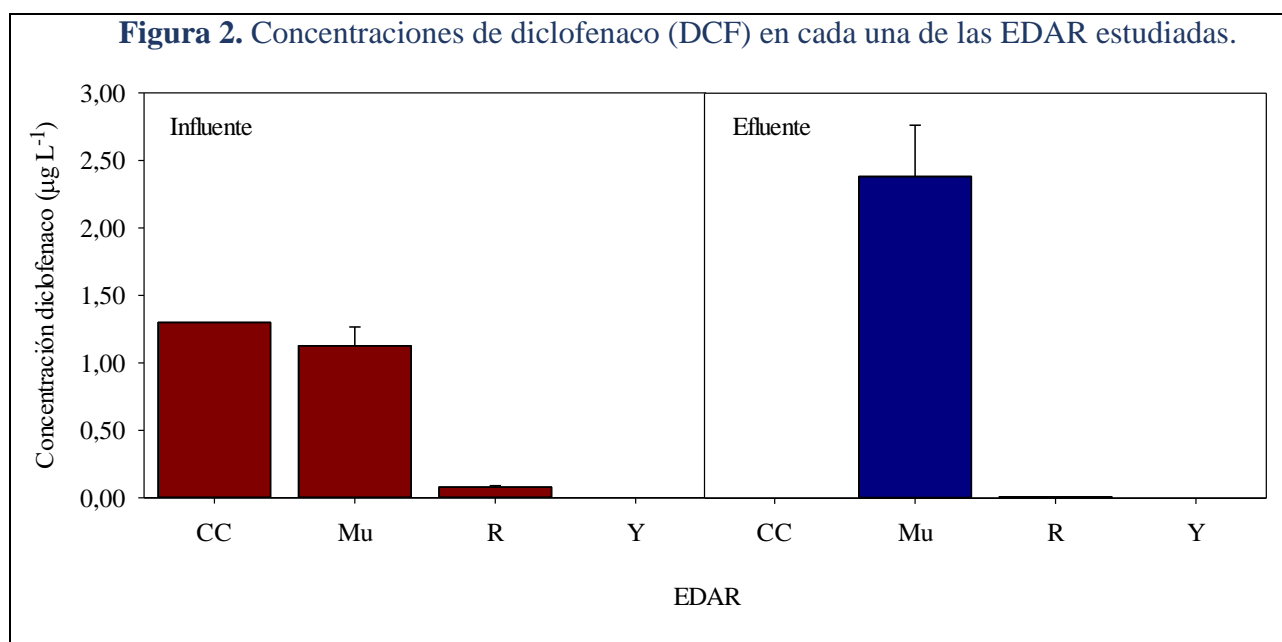
Tras estas preparaciones, se procedió al acondicionamiento de cartuchos SPE para hacer una extracción en fase sólida de los fármacos. Una vez conseguidos los extractos de dichos fármacos, se procedió a su posterior determinación por cromatografía líquida.

## 4. Resultados y discusión

### 4.1. Concentraciones de fármacos en agua

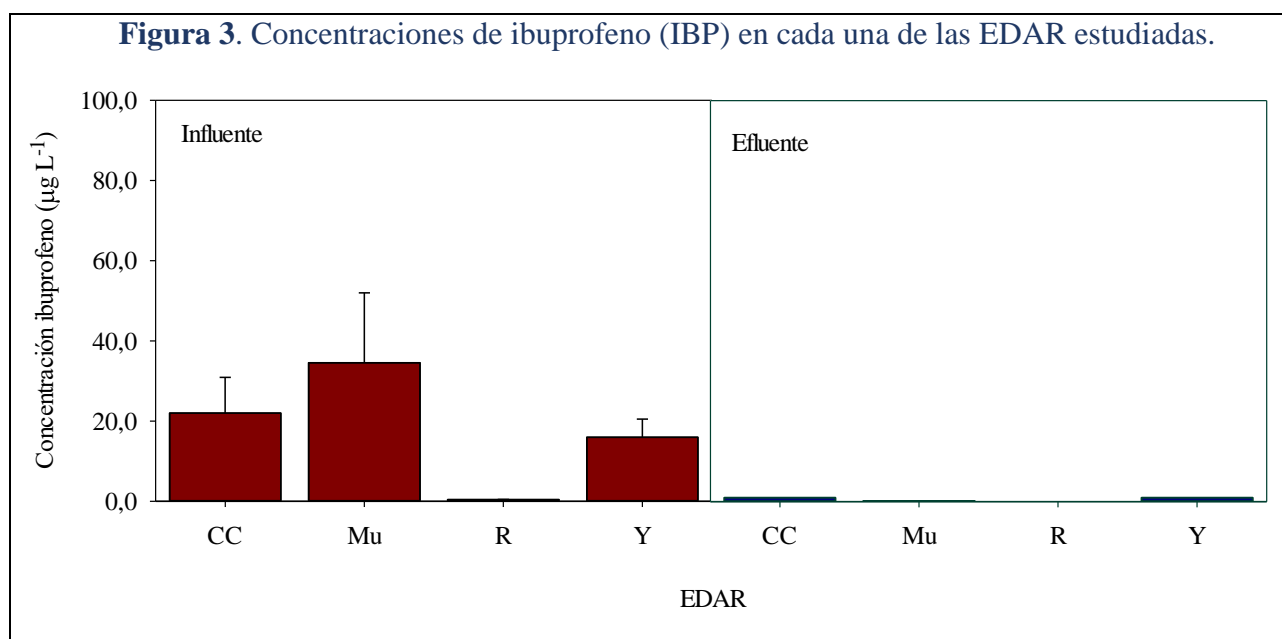
Las concentraciones de DCF en el influente y en el efluente de las EDAR estudiadas se muestran en la **Figura 2**. Con los resultados obtenidos, se calcularon los porcentajes de eliminación en cada una de las EDAR. En la mayoría de las depuradoras analizadas se produjo una degradación del fármaco, con porcentajes de eliminación cercanos al 100%. Aunque en la EDAR de Mula, la degradación de DCF fue negativa (-111%). Este tipo de comportamiento ya ha sido referenciado con anterioridad por la comunidad científica en diferentes estudios realizados. La explicación de este fenómeno se debe principalmente a las propias características del fármaco, que tiene una degradabilidad bastante baja [1], y a que los diferentes tiempos de retención hidráulica dentro de la EDAR parecen influir bastante en su degradación. Por lo visto, las tasas de degradación se mejoran bastante cuando dichos tiempos son superiores a ocho días [6]. Una mayor edad de los fangos, suele en general, mejorar la biodegradación de los fármacos [7]. En el caso de la EDAR de Mula el tiempo de retención hidráulico era intermedio (3,11 d) con respecto a las demás EDAR estudiadas, con lo cual, parece que otros parámetros operacionales de la planta deben estar dando lugar a esa nula degradación del fármaco.

**Figura 2.** Concentraciones de diclofenaco (DCF) en cada una de las EDAR estudiadas.



Por otro lado, teniendo en cuenta que la concentración máxima de DCF encontrada en el efluente de la EDAR de Mu ( $2,38 \mu\text{g L}^{-1}$ ) y la menor dosis terapéutica establecida para este fármaco ( $100 \text{ mg día}^{-1}$ ) se observa que, en el peor escenario de que accidentalmente esa agua pudiera ser consumida, solo se superaría dicha dosis empleando unos 42.017 L de dicho efluente. En cuanto al medio ambiente, se han observado daños en células de hígado y riñón en especies de peces más vulnerables a partir de concentraciones de  $1 \mu\text{g L}^{-1}$  de DCF [8], concentración que se sobrepasa en el caso de la EDAR de Mu.

Para el IBP se encontraron concentraciones en los influentes que variaron de 16 a  $35 \mu\text{g L}^{-1}$ , mientras que en los efluentes fueron de 0,20 a  $1,00 \mu\text{g L}^{-1}$ . Comparando las concentraciones a la entrada de las EDAR con las encontradas en la salida, puede observarse como todos los sistemas estudiados presentan muy buenas tasas de eliminación para este fármaco, con valores de 95,0 a cerca del 100%.

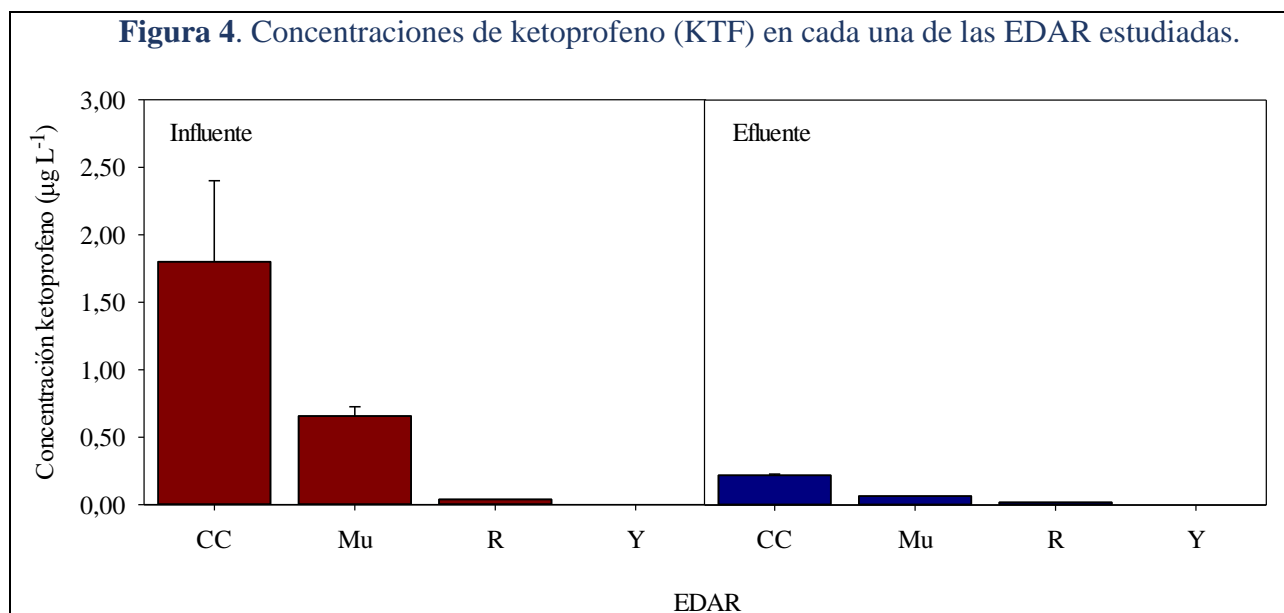


Se analizó estadísticamente la influencia del tiempo de retención hidráulico empleado por las EDAR en el porcentaje de eliminación de IBP, pero no se obtuvieron diferencias significativas entre los diferentes tratamientos. Al ser las degradaciones de IBP tan altas en las EDAR, poca cantidad del fármaco terminaría siendo vertida al medio ambiente (máximo de  $1,00 \mu\text{g L}^{-1}$ ). Por otra parte, teniendo en cuenta que la menor dosis terapéutica de IBP es de  $800 \text{ mg día}^{-1}$ , se pudo estimar que, para superar dicha dosis, un individuo debería tomar más de 800.000 L de ese efluente al día. Además, existe poca información sobre concentraciones de ibuprofeno que puedan resultar perjudiciales para los organismos. En organismos sensibles empleados para realizar ensayos ecotoxicológicos, como es el caso de *Daphnia magna*, se necesitan concentraciones muy altas de este fármaco para que se pueda producir la muerte del 50% de la población empleada en el estudio de toxicidad. Siendo la dosis letal  $DL_{50}$  de  $9,06 \text{ mg L}^{-1}$  [9], muy por encima de las concentraciones encontradas en todos los efluentes que han sido estudiados en la Región de Murcia.

Las concentraciones de KTF encontradas en los influentes y los efluentes de las depuradoras estudiadas fueron bastante bajas. En algunas, las concentraciones fueron menores a los límites de detección de los equipos empleados en su determinación ( $0,02 \mu\text{g L}^{-1}$ ), como fue el caso de la EDAR de Y. No obstante, las concentraciones obtenidas se parecen bastante a las encontradas en otras depuradoras estudiadas por otros investigadores [1]. Los porcentajes de eliminación de KTF fueron del 87,8 al 100%, indicando altas tasas de degradación del fármaco. No obstante, parece que la degradación de KTF es bastante sensible a perturbaciones externas, como por ejemplo las lluvias y también se ha observado que el porcentaje máximo de degradación ocurre durante el tratamiento primario [10].

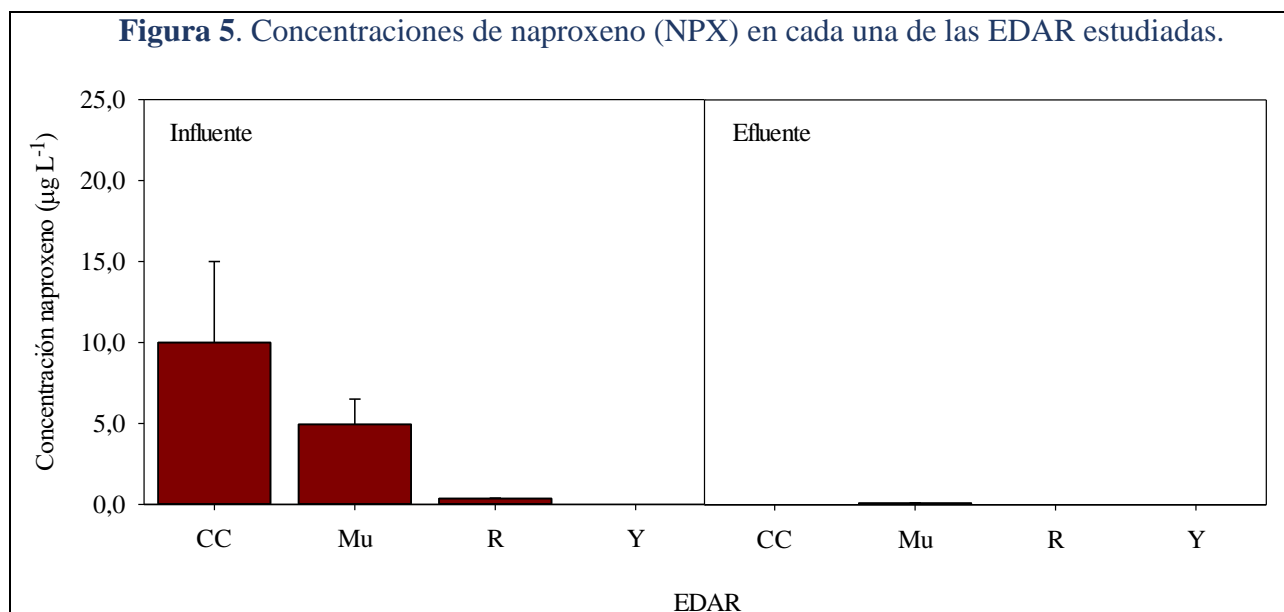
La concentración máxima de KTF encontrada en un efluente fue de  $0,07 \mu\text{g L}^{-1}$  en la EDAR de Mu. Con esa concentración, para que un individuo llegara a superar la mínima dosis terapéutica de este fármaco ( $48 \text{ mg día}^{-1}$ ), debería beber al día más de  $685.714 \text{ L}$  del agua regenerada procedente de esa EDAR.

**Figura 4.** Concentraciones de ketoprofeno (KTF) en cada una de las EDAR estudiadas.



El NPX tal y como puede observarse en la **Figura 5**, se detectó a la entrada de las EDAR con concentraciones de hasta  $9,98 \mu\text{g L}^{-1}$ , pero tras los diferentes procesos de depuración se detectaron valores máximos de  $0,18 \mu\text{g L}^{-1}$ . Se pudo observar que los porcentajes de eliminación de NPX fueron bastante altos (mayores del 98%), por lo que puede decirse que la eliminación de este fármaco fue prácticamente completa. Además, la concentración máxima detectada en los efluentes ( $0,10 \mu\text{g L}^{-1}$ ), no es considerada como peligrosa para el consumo humano, ya que la menor dosis terapéutica es de  $500 \text{ mg día}^{-1}$ , lo cual indica que para alcanzar la dosis mínima se tendrían que beber al día unos  $5.000.000 \text{ L}$  de ese efluente. Conviene recordar, que estos efluentes se emplean principalmente para riego agrícola y en ningún caso son destinados para consumo humano.

**Figura 5.** Concentraciones de naproxeno (NPX) en cada una de las EDAR estudiadas.





#### 4.2. Concentraciones de fármacos en especies hortícolas

La **Figura 6**, muestra una fotografía de la plataforma experimental del CEBAS-CSIC situada en el interior de la depuradora de Roldán-Balsicas. Dependiendo del tipo de tejido que se quería recoger se llegaron a realizar varias recolecciones (en el caso de las hojas, tallos y frutos de las diferentes especies, se realizaron hasta tres recolecciones, mientras que, para las raíces, sólo se realizó una recolección al final de la cosecha).

**Figura 6.** Foto del invernadero de Roldán.



Las concentraciones de los fármacos obtenidas fueron en su mayor parte por debajo de los límites de detección empleados por el equipo de análisis, tan sólo se superaron estos niveles para las hojas de lechugas, perejil y col en IBP, con concentraciones de 11,8; 15,4; 8,67; 5,77 y 87,4 ng g<sup>-1</sup> peso seco para lechuga iceberg; lechuga mini romana; lechuga hoja de roble; perejil y col picuda, respectivamente. Las concentraciones de DCF detectadas en hoja de col picuda fueron como máximo de 35,5 ng g<sup>-1</sup> en peso seco. En el caso de KTF y NPX no se detectaron en ninguna de las muestras analizadas. Las concentraciones obtenidas, no supondrían ningún riesgo en el caso de ser ingeridas, puesto que, como se ha mencionado en el anterior apartado, son bastante menores que las dosis mínimas terapéuticas aconsejadas. Por ejemplo, para superar dichas dosis en el caso de la col picuda, que es la que presenta mayores concentraciones se tendrían que consumir 9.153 kg (peso seco) para superar los niveles de IBP, mientras que, para superar los niveles establecidos para DCF, serían necesarios 2.816 kg (peso seco).

## 5. Conclusiones

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos IBP, KTF y NPX son eliminados en porcentajes superiores al 80%, en todas las EDAR estudiadas, Sin embargo, el fármaco DCF, no es degradado en ninguna de las EDAR de estudio.

En este trabajo de investigación se pretendía, además, evaluar si los diferentes tiempos de retención hidráulica empleados, tenían alguna repercusión en cuanto a la mayor o menor tasa de degradación de los fármacos. No obstante, el problema que llevan asociados este tipo de estudios, es que las EDAR utilizan diferentes parámetros operacionales (edad del fango, condiciones redox, pH, etc.) que afectan en gran medida a la degradación de los fármacos y que dificultan el establecimiento de unas conclusiones claras y precisas en este punto.

Conviene aclarar que las concentraciones de estos fármacos en el agua a la salida de las EDAR y en las especies regadas con aguas regeneradas son, en general, bastante bajas, por lo que hasta el momento no existe información de que puedan resultar perjudiciales para el hombre y/o el medio ambiente. Se ha observado que para alcanzar las dosis mínimas terapéuticas para cada uno de los compuestos farmacéuticos se deberían beber y/o consumir al día cantidades ingentes de estos efluentes y/o vegetales, hecho que es del todo imposible. No obstante, se debe tener cuidado cuando la eliminación se basa simplemente en las concentraciones encontradas en el influente y en el efluente, ya que las vías de degradación que se encuentran actuando en el proceso son desconocidas, al igual que algunos de los productos intermedios que pueden llegar a formarse. Por tanto, conviene seguir investigando a este respecto para poder así dilucidar los procesos a los que se dan lugar en las EDAR y en el medio ambiente y que afectan la degradación de estos compuestos.

## Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a la Entidad de Saneamiento y Depuración de Aguas Residuales de la Región de Murcia (ESAMUR) la financiación recibida a través de los proyectos: Estudio comparativo de contaminantes emergentes y prioritarios en distintas EDAR de la Región de Murcia: alternativas de mejora (SVN.00A.2013.1). Determinación cualitativa y cuantitativa de diclofenaco y otros compuestos farmacéuticos en la EDAR de Mula y Alcantarilla (Murcia): aproximación por balance de masas (CV.00A.2015.2). Evaluación de la degradación, sorción y balance de masas de productos farmacéuticos durante el tratamiento de aguas residuales (CV.00A.2015.4).

Al Dpto. de Riego del CEBAS-CSIC por su colaboración en el ensayo mediante sus recursos materiales y humanos. También queremos agradecer a Antonio José García García el mantenimiento y recolección de las especies vegetales en el invernadero de Roldán.

## Bibliografía

[1] Ziylan, A.; Ince, N.H. (2011). The occurrence and fate of anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals in sewage and fresh water: treatability by conventional and non-conventional processes. *Journal of Hazardous Materials*, núm. 187, págs. 24-36.

[2] McGettigan P, Henry D. (2013). Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Medicine*, 10(2): e1001388.

[3] Ezechiáš, M.; Janochová, J.; Filipová, A.; Křesinová, Z.; Cajthaml, T. (2016). Widely used pharmaceuticals present in the environment revealed as in vitro antagonists for human estrogen and androgen receptors. *Chemosphere*, núm. 152, págs. 284-291.

[4] Vanderford, B. J.; Pearson, R. A.; Rexing, D. J.; Snyder, S. A. (2003). Analysis of endocrine disruptors, pharmaceuticals, and personal care products in water using liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Analytical chemistry*, núm. 75, págs. 6265-6274.

[5] Wu, X.; Ernst, F.; Conkle, J. L.; Gan, J. (2013). Comparative uptake and translocation of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) by common vegetables. *Environment international*, núm. 60, págs. 5-22.



- [6] Nikolaou, A.; Meric, S.; & Fatta, D. (2007). Occurrence patterns of pharmaceuticals in water and wastewater environments. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, núm. 387, págs. 1225-1234.
- [7] Tiwari, B.; Sellamuthu, B.; Ouarda, Y.; Drogui, P.; Tyagi, R. D.; Buelna, G. (2016). Review on Fate and Mechanism of removal of pharmaceutical pollutants from wastewater using biological approach. *Bioresource Technology*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biortech.2016.11.042>.
- [8] Triebkorn, R.; Casper, H.; Heyd, A.; Eikemper, R.; Köhler, H.R.; Schwaiger, J. (2004). Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac: Part II. Cytological effects in liver, kidney, gills and intestine of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquatic Toxicology*, núm. 68, págs. 151-166.
- [9] Halling-Sørensen, B.; Nielsen, S.N.; Lanzky, P.F.; Ingerslev, F.; Lützhøft, H.H.; Jørgensen, S.E. (1998). Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment-A review. *Chemosphere*, núm. 36, pág. 357-393.
- [10] Tauxe-Wuersch, A.; De Alencastro, L.F.; Grandjean, D.; Tarradellas, J. (2005). Occurrence of several acidic drugs in sewage treatment plants in Switzerland and risk assessment. *Water Research*, núm. 39, págs. 1761-1772.