

REUTILIZACIÓN INDIRECTA: ¿ATENCIÓN NATURAL O RIESGO PARA LA SALUD? PRIMEROS RESULTADOS DEL PROYECTO FATEPHARM

G. Teijón Ávila^{1*}, A. de Santiago Martín¹, R. Meffe¹, M. V. Martínez Hernández¹, C. Alonso Alonso¹, I. López-Heras¹,
L. Nozal², I. de Bustamante^{1&2}

¹Grupo Soil and Water Quality in the Environment. Instituto IMDEA Agua, Avenida Punto Com 2, 28805, Alcalá de Henares, Madrid, España. e-mail: gloria.teijon@imdea.org, web: <http://www.soilwaterquality.es>

²Centro de Química Aplicada y Biotecnología (CQAB). Universidad de Alcalá. Ctra. Madrid-Barcelona (A-2), Km 33, 28871, Alcalá de Henares (Madrid). e-mail: leonor.nozal@uah.es

³Departamento de Geología, Geografía y Medio Ambiente, Universidad de Alcalá, Ctra. A-II km33, 600. Alcalá de Henares, Madrid, España. e-mail: irene.bustamante@uah.es, web: <http://www3.uah.es/filtrosverdes/>

RESUMEN

En las aguas superficiales localizadas aguas abajo de grandes ciudades se detectan frecuentemente fármacos y productos de transformación (PTs). La reutilización indirecta de este recurso en el riego de cultivos requiere estudiar la posible propagación de la contaminación desde la fuente al receptor. En la zona de estudio, situada aguas abajo de Madrid, el agua de los ríos Jarama y Manzanares es utilizada para el riego de cultivos intensivos, principalmente de maíz. Se realizaron campañas de muestreo de agua de riego, suelo y planta. En cada matriz, se analizó un grupo de fármacos y PTs. Los resultados muestran que el patrón del contenido en fármacos y PTs en el agua de riego no coincide con el de la concentración en el suelo ni en la mazorca, indicando que niveles bajos en agua pueden enmascarar contenidos altos en otros compartimentos ambientales. En conclusión, el riesgo asociado a la ingesta de fármacos es despreciable.

ABSTRACT

In the surface water downstream large cities, pharmaceuticals and transformation products (TPs) are frequently detected. The indirect reuse of this resource in the irrigation of crops requires the study of the possible spread of contamination from the source to the receptor. In the study area, located downstream from the city of Madrid, the water of Jarama and Manzanares rivers is used to irrigate intensive crops, mainly represented by corn. Sampling campaigns to collect water, soil and plants have been carried out. In each matrix, a group of pharmaceuticals and TPs was analyzed. The results show that the pattern of pharmaceutical and TPs content in the irrigation water neither coincide with the concentration in the soil nor in the corn, indicating that low levels in water can hide high contents in other environmental compartments. In conclusion, the risk associated with the dietary uptake of pharmaceuticals was predicted to be low.

de los cuales se encuentran los fármacos. La entrada en el medioambiente a través del vertido de efluentes de las Estaciones Depuradoras de Aguas Residuales (EDARs) implica que estas sustancias migren largas distancias hasta llegar al medio receptor. En muchos casos se generan productos de transformación (PTs), que pueden ser más solubles y polares que los compuestos originales y, por ende, más móviles (García-Galán et al., 2011).

Según el informe final de la Comisión Europea, elaborado por investigadores de la Universidad Técnica de Múnich (EC, 2017), el uso de los recursos hídricos superficiales con un elevado caudal procedente de efluentes urbanos puede definirse como reutilización indirecta. En el caso del riego de cultivos con un agua fuertemente impactada por vertidos de efluentes de EDARs, el medio receptor es el suelo agrícola, el agua subterránea y el mismo cultivo, lo que puede suponer un riesgo emergente. Cuando el agua es utilizada para el riego de cultivos de consumo humano o animal, el riesgo se traduce en la posible introducción en la cadena alimentaria de sustancias no deseadas cuyos efectos sobre la salud son todavía desconocidos.

En los últimos años, se han llevado a cabo numerosos estudios, sobre todo a escala de laboratorio en condiciones controladas y simplificadas, que demuestran cómo la transferencia de un contaminante desde el agua y/o suelo hasta las diferentes partes de la planta depende de varios factores como las propiedades físico-químicas del suelo, el tipo de planta y las características del mismo contaminante (Christou et al., 2019; Li et al., 2019). A pesar de la importancia de estos trabajos, Christou et al. (2019) señalan la necesidad de estudiar la absorción de contaminantes por parte de las plantas en condiciones de cultivo reales, donde las plantas se encuentran en las condiciones hídricas de campo y donde los contaminantes estén en el medioambiente en forma de mezcla multicomponente. En este sentido, Margenat et al. (2019) evalúan el riesgo para la salud humana de la bioacumulación de carbamazepina y sus PTs en varias hortalizas y concluyen que, debido al bajo consumo diario, el riesgo es actualmente despreciable. No obstante, es de gran importancia seguir realizando estudios en esta dirección incluyendo sustancias pertenecientes a distintos grupos terapéuticos, diferentes tipos de plantas y evaluando el destino de los fármacos en los diferentes compartimentos ambientales implicados, como el agua, el suelo y la planta.

1.- Introducción

Las actuales técnicas de tratamiento de las aguas residuales son ineficaces en la total eliminación de los contaminantes de preocupación emergente (CPEs), dentro

El objetivo global del presente estudio es evaluar la presencia de fármacos y PTs de distintos grupos terapéuticos en el sistema agua-suelo-planta como consecuencia de la reutilizaci3n indirecta. Para ello, se ha seleccionado un área de estudio aguas abajo de la ciudad de Madrid, cuyo uso del suelo está casi totalmente destinado a prácticas agrícolas intensivas, principalmente de maíz, cereal de mayor producci3n a escala mundial (FAOSTAT, 2017). Bajo estas condiciones, se evaluar si el riego de cultivos con aguas impactadas por efluentes de EDARs supone un riesgo para la salud o si los procesos de atenuaci3n natural mitigan la propagaci3n de la contaminaci3n.

2.- Proyecto FatePharM

La utilizaci3n de aguas superficiales receptoras de efluentes de EDARs para el riego de cultivos plantea la incertidumbre sobre si la contaminaci3n en la fuente se propaga y alcanza al receptor o consumidor final de esos cultivos, o si el medio es capaz de atenuar dicho efecto (Fig. 1). El proyecto FatePharM “Riego de cultivos con aguas superficiales contaminadas con fármacos y metales traza: atenuaci3n natural o riesgo para la salud?” (CTM2017-89995-R) nace de la necesidad de determinar si la reutilizaci3n indirecta de agua superficial impactada por efluentes de EDARs en la agricultura puede representar un riesgo para la salud o si los procesos de atenuaci3n natural evitan la propagaci3n de los contaminantes a otros compartimentos ambientales y, sobre todo, a las plantas de cultivo.



Fig. 1. Esquema conceptual del sistema Fuente-Propagaci3n-Receptor

Las aguas superficiales impactadas por efluentes de EDARs se caracterizan por ser matrices muy complejas compuestas por Mezclas de Contaminantes Químicos (MCQs) de origen muy diverso, entre los que se encuentran fármacos, productos de diagn3stico, productos para el cuidado personal, estimulantes, surfactantes y metales traza (MTs). Si bien existen numerosos estudios sobre el comportamiento de estos compuestos en el medio ambiente, son escasos los que abarcan la presencia de estos contaminantes en forma de mezcla, donde el impacto de los MTs en el comportamiento de los fármacos puede producir reacciones sinérgicas o antag3nicas, condicionando el equilibrio entre los procesos de atenuaci3n. Los riesgos potenciales para la salud humana de la exposici3n a estas MCQs por ingesta a través del agua potable, y/o a través de

productos agrícolas, es un asunto que genera gran preocupaci3n. FatePharM, mediante un enfoque multidisciplinar y multiescala, hace frente a esta inquietud generada en el ámbito científico-técnico, social y econ3mico siguiendo dos ejes principales de actuaci3n.

El primer eje de actuaci3n persigue evaluar la transferencia de los fármacos, sus PTs y los MTs a lo largo de su recorrido desde la EDAR hasta el cultivo. Atendiendo a este eje, se ha llevado a cabo la primera campa de campo en el 2018. El rea de estudio seleccionada supone un escenario inmejorable al tratarse de un acuífero aluvial aguas abajo de la ciudad de Madrid y cuyo uso del suelo está casi totalmente destinado a prácticas agrícolas intensivas. Este contexto es extrapolable a toda el área mediterránea, considerado un escenario muy vulnerable en las previsiones de cambio climático. Además, el cultivo diana de este estudio es el maíz, el cereal de mayor producci3n en el mundo (38% del cultivo de cereal). Los mayores productores mundiales son EE.UU., China y Brasil, mientras que España se encuentra en la posici3n n 29 del *ranking* (FAOSTAT, 2017). En este artículo se muestran los resultados preliminares obtenidos de la campa del año 2018 en cuanto a los fármacos y PTs en el agua de riego, el suelo de varias parcelas agrícolas y el fruto del maíz, cultivo mayoritario del rea. En la segunda campa de campo (*en proceso*) se evaluarán los procesos de atenuaci3n (agua de riego *versus* agua de infiltraci3n) y de translocaci3n (raíz, parte aérea y fruto) de fármacos, PTs y MTs, así como la generaci3n de resistencias bacterianas en el suelo por el continuo aporte de antibi3ticos. Con el fin de no alterar el escenario real, el diseño experimental se integra en las prácticas agrícolas tradicionales llevadas a cabo por los agricultores de la parcela seleccionada.

El segundo eje de actuaci3n trata de identificar y cuantificar el impacto de las interacciones fármaco-MT desde un enfoque tanto químico como toxicol3gico. En este eje se evaluar a escala de laboratorio el impacto de las interacciones fármaco-MT en MCQs mediante ensayos batch (*en proceso*) y durante la infiltraci3n a través del suelo mediante el empleo de reactores de infiltraci3n específicamente diseñados para el control y seguimiento de los contaminantes (transporte reactivo, actividad microbiol3gica y bioensayos con plantas de cultivo).

3.- Material y Métodos

3.1.- rea de estudio

El rea de estudio se localiza en la cuenca del río Jarama, al sureste de la ciudad de Madrid (Fig. 2). Aproximadamente 100 km² de terrenos agrícolas se riegan con el agua del río Jarama, que es distribuida por la red de acequias definida en su conjunto como la Real Acequia del Jarama (RAJ), una infraestructura que se desarrolla desde finales del siglo XVI hasta el siglo XX (Comunidad de Regantes de la RAJ, 2017). La RAJ posee una longitud de 72 km y se extiende desde la Presa del Rey (Rivas-

Vaciamadrid, Madrid) hasta el municipio de Mocejón (Toledo). Los cultivos más abundantes en la zona son el maíz (34%), el trigo (16%) y la alfalfa (8%), mientras que, aproximadamente, el 22% suele dejarse en barbecho (datos de la Comunidad de Regantes de la RAJ). El riego, mediante inundación, ocurre principalmente en los meses de verano. Los requerimientos hídricos de los cultivos se satisfacen mediante las dotaciones establecidas por la Comunidad de Regantes de la RAJ, cuyos usuarios son los mismos agricultores. En términos generales, cada año se aplican, aproximadamente, 15.000 m³/ha. Ocasionalmente, en los años más secos, se riegan también los cultivos de secano, como el trigo.

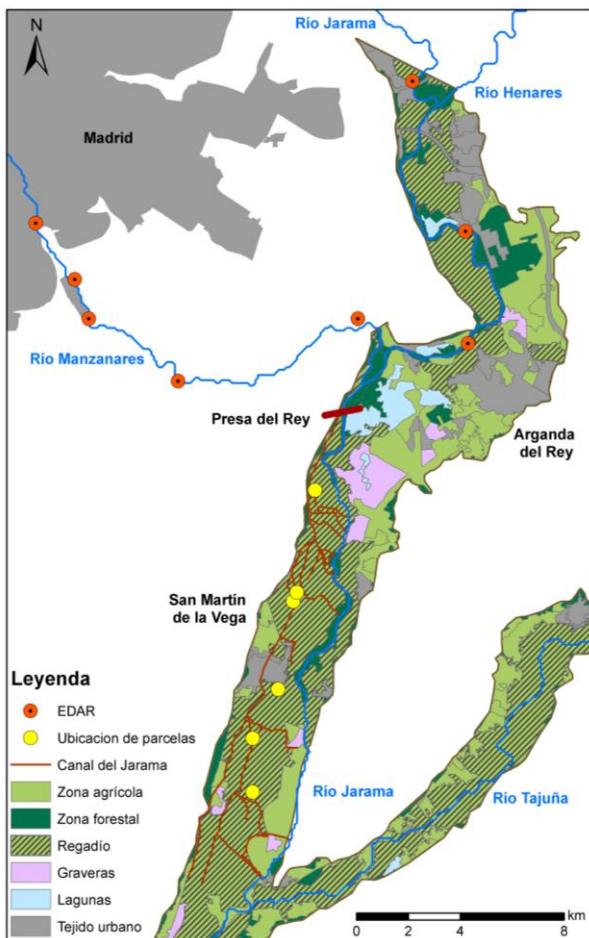


Fig. 2. Mapa de la zona de estudio

Aproximadamente 700 m aguas arriba de la Presa del Rey, el río Jarama recibe las aguas del río Manzanares después de su recorrido a través de la ciudad de Madrid, durante el cual recibe los aportes de las mayores EDARs de la ciudad. Al comparar los datos del caudal medio anual del río Manzanares y los datos de vertidos a este, resulta que las aportaciones de los vertidos constituyen aproximadamente el 85% del caudal (CHT, 2017; MAPAMA, 2015). Esta es una condición muy frecuente en los ríos del área mediterránea, donde los efluentes de EDARs son imprescindibles para mantener los caudales ecológicos (EC,

2017).

3.2.- Muestreo

En el 2018 se realizaron una serie de campañas de muestreo de las diferentes matrices ambientales: agua de riego, suelo de las parcelas agrícolas y mazorcas de maíz, los cuales se describen en detalle a continuación.

Muestreo de agua – en total se realizaron 3 muestreos (junio, julio y septiembre) durante el periodo de riego. El agua de riego se muestreó en la cabecera del canal principal de la RAJ, inmediatamente después de la Presa del Rey (40°17'56,16"N; 3°32'35,62"O). Para cada muestreo se recolectaron, aproximadamente, 6 L y se midieron *in situ* temperatura, oxígeno disuelto y pH. Las muestras fueron congeladas a -20°C y almacenadas hasta su análisis para inhibir cualquier actividad microbiana.

Muestreo de suelo – se seleccionaron 6 parcelas agrícolas uniformemente distribuidas en la zona de estudio (Fig. 2). Las 5 parcelas de estudio (C en la Fig. 4) estaban cultivadas con maíz. La parcela B estaba en barbecho en el momento del muestreo (septiembre 2018) y, por tanto, se utilizó como parcela de referencia. En cada una de las parcelas se muestreó en tres puntos situados a lo largo de la diagonal principal de las mismas. En cada punto se recolectó el suelo hasta una profundidad de 30 cm mediante una barrena manual obteniendo una muestra combinada de 6 kg por parcela. El suelo se secó al aire, se disgregó, se tamizó (< 2 mm) y se seleccionó una alícuota representativa por parcela para el análisis físico-químico y la cuantificación de los fármacos. En el caso del análisis de fármacos, las alícuotas de suelo se congelaron (-20°C) y se liofilizaron. Los suelos son de carácter básico (pH 7,9-8,5), con la presencia de material calcáreo (5-28 % CaCO₃ equivalente), de carácter no salino (0,1-0,2 dS m⁻¹) y textura media (franco-limosa y franca). Los contenidos en materia orgánica son los habituales en regadío intensivo en España (2-3%) y la relación C/N desde normal a media-alta (9,5-12,9).

Muestreo de mazorcas – Simultáneamente al muestreo de suelo, se llevó a cabo el muestreo de los frutos de las plantas. Las mazorcas se recolectaron en los mismos puntos de muestreo del suelo, dos plantas por punto, obteniendo un total de 6 frutos por parcela. Una vez en el laboratorio de IMDEA Agua, las mazorcas se pesaron para la obtención de la biomasa. Posteriormente, se desgranaron y una alícuota se secó en estufa a 100°C para la determinación de la humedad y otra se congeló y liofilizó para su posterior análisis de fármacos.

3.3 Selección de fármacos

Los 50 fármacos investigados (Tabla 1), cuyos principios activos actúan sobre distintos sistemas del cuerpo humano, han sido seleccionados en base a diferentes criterios bien definidos. En primer lugar, se seleccionaron los fármacos que aparecen en las listas de

observación del 2015 y 2018 (2015/495/UE, 2018/840/UE), que se diferencian entre ellas por la exclusión del antiinflamatorio diclofenaco y la inclusión del antibiótico amoxicilina en la lista más reciente. También se tuvieron en cuenta los datos del Sistema Nacional de Salud (2016) y del Observatorio del Medicamento (2016) en cuanto a los consumos nacionales calculados a partir de las prescripciones médicas.

En el año 2019, un grupo de investigación de IMDEA Agua realizó un barrido en el agua superficial de la cuenca del río Tajo donde se identificaron y cuantificaron un conjunto de CPEs, entre los cuales se encontraban los fármacos (Rico et al., 2019). Todos estos datos también se tuvieron en cuenta para la selección de los fármacos de este trabajo. Finalmente, debido al creciente interés hacia los PTs, se incluyó el análisis de aquellos PTs que han sido detectados frecuentemente en estudios previos del grupo de investigación, como la epoxi-carbamazepina (procedente de la carbamazepina), el ácido atenolico (procedente del atenolol), la paraxantina (procedente de la cafeína) y el 4-FAA, 4-AAA, 4-AA (procedente del metamizol), entre otros.

Tabla 1. Fármacos seleccionados para el presente estudio

Acrónimo	Compuesto	Acrónimo	Compuesto
Tracto alimentario y metabolismo		Sistema musculoesquelético	
OME	Omeprazol**	IBU	Ibuprofeno**
METFOR	Metformina**	NAP	Naproxeno
		KET	Ketoprofeno
		DIC	Diclofenaco*
Antiinfecciosos uso sistémico		Sistema nervioso	
AMO	Amoxicilina*	COD	Codeína
TRI	Trimetoprim	BENZ	Benzoilecgonina†
SUL	Sulfametoxazol	META	Metamizol/Antipirina
N4ACE	N4-acetilsulfametoxazol	4AA	4-Aminoantipirina
ERI	Eritromicina*	4AAA	4-Acetamido antipirina
		4DAA	4-Dimetilamino antipirina
CLA	Claritromicina*	4FAA	4-Formilamino antipirina
AZI	Azitromicina*	ACE	Acetaminofeno**
LIN	Lincomicina	CAR	Carbamazepina
OFLO	Ofloxacino	CAREPO	Epoxi - X carbamazepina
CIP	Ciprofloxacino	LORZ	Lorazepam**
MET	Metronidazol	CIT	Citalopram
Sistema cardiovascular		VEN	Venlafaxina
FLE	Flecainida	CAF	Cafeína†
FURO	Furosemida**	PAR	Paraxantina†
ATE	Atenolol	NIC	Nicotina†
ATE AC	Ácido Atenolico	COT	Cotina†
ENA	Enalapril**	Sistema genitourinario y hormonas sexuales	
VAL	Valsartan	TES	Testosterona
ATOR	Atorvastatina**	E2	Estradiol
GEM	Gemfibrozilo	E3	Estríol
Sistema respiratorio		E1	Estrona
SAL	Salbutamol**	ETI	Etinilestradiol
LOR	Loratadina	PRO	Progesterona

*Lista de Observación (2015/495, 2018/840); ** Sistema Nacional de Salud (2016) y Observatorio del Medicamento (2016); † Compuestos de estilo de vida o drogas ilícitas. *Los PTs están en cursiva.*

3.4.- Métodos analíticos

3.4.1 Tratamiento de muestras y análisis de fármacos y PTs

Muestras de agua. Las muestras de agua de riego se filtraron utilizando filtros de fibra de vidrio de 0,7 µm, y posteriormente se ajustó su pH a 9 con hidróxido amónico (32% v/v). Una alícuota (100 mL) de la muestra, fortificada junto con 100 µL de una disolución de estándares internos de 40 µg L⁻¹, se adicionaron a través de un cartucho de extracción en fase sólida Oasis HLB (200 mg, 6cc, Waters, Mildford, MA, USA), previamente acondicionado con 6 mL de MeOH, 6 mL de agua ultrapura y 6 mL de agua ultrapura basificada (pH 9). Tras la carga de la muestra, se adicionaron 10 mL de agua ultrapura y seguidamente, el cartucho se secó al vacío para eliminar los restos de agua. Los analitos fueron eluidos del cartucho con 12 mL de MeOH. El extracto orgánico se evaporó hasta sequedad en un concentrador SpeedVac (Thermo Scientific, Massachusetts, USA), y finalmente se reconstituyó en 500 µL de MeOH:H₂O (10:90, v/v) para su posterior análisis mediante LC-MS/MS.

Muestras de mazorca. Se pesó 1 g de muestra en un tubo falcón de 50 mL y se adicionaron 200 µL de una disolución de estándares internos de 40 µg L⁻¹ junto con la mezcla de sales (4 g de MgSO₄, 1 g de NaCl, 1 g de C₆H₅Na₃O₇·2H₂O y 0,5 g de C₆H₆Na₂O₇·1,5H₂O). Se realizó una doble extracción mediante sonicación (15 min) en baño de ultrasonidos (Fisherbrand Modelo FB11201, Fisher Scientific, USA) utilizando 30 mL de MeOH. Los extractos se centrifugaron (4000 rpm, 15 min), se separaron los sobrenadantes y el disolvente orgánico se evaporó hasta sequedad. Los analitos fueron reconstituídos en 25 mL de agua ultrapura conteniendo 25 mg de EDTA, y se sometieron a un proceso de SPE empleando las mismas condiciones que las especificadas en el tratamiento de las muestras de agua de riego. Finalmente, el extracto orgánico se evaporó hasta sequedad y se reconstituyó en 1 mL de MeOH:H₂O (10:90, v/v) para su posterior análisis mediante LC-MS/MS.

Muestras de suelo. Se pesó 1 g de suelo y se añadió a 200 µL de una disolución de estándares internos de 40 µg L⁻¹. Se realizó una extracción por triplicado con 65 mL de MeCN y 15 mL de tampón fosfato a pH 2 sonicando la mezcla en baño de ultrasonidos durante 30 min. A continuación, los sobrenadantes se separaron por centrifugación (3000 rpm, 5 min) y se concentraron hasta un volumen de 10 mL. Se adicionaron 250 mg de EDTA y el extracto se llevó a un volumen de 100 mL con agua ultrapura. La disolución se sometió a un proceso de SPE utilizando los cartuchos Oasis HLB (1 g, 20 cc, Waters, Mildford, MA, USA), previamente acondicionados con 20 mL de MeOH, 6 mL de agua ultrapura y 6 mL de agua ultrapura acidificada (pH 2). Tras el paso de la muestra, el cartucho se lavó con 20 mL de agua ultrapura y se secó a vacío durante 5 min. Finalmente, los analitos se eluyeron con 20 mL de MeOH. El extracto orgánico se evaporó

hasta sequedad y se reconstituyó en 4 mL de MeOH:H₂O (10:90, v/v) para su posterior análisis mediante LC-MS/MS.

La cuantificación de los fármacos y PTs en los extractos obtenidos de las diferentes matrices se llevó a cabo utilizando un cromatógrafo de líquidos (1200 series, Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA) acoplado a un espectrómetro de masas triple cuadrupolo (6495A, Agilent Technologies). Debido a las distintas propiedades físico-químicas de los compuestos, fueron necesarias dos separaciones cromatográficas. Para la separación y cuantificación de los compuestos en modo de ionización positivo se empleó la columna Kinetex Biphenyl (50mm x 3 mm, 2,7 µm, Phenomenex, Torrance, CA, USA). La fase móvil utilizada fue una mezcla de 0,1% (v/v) de ácido fórmico en agua ultrapura (fase A) y 0,1% (v/v) de ácido fórmico en MeOH (fase B). Los compuestos en modo de ionización negativo se separaron utilizando la columna Poroshell 120 EC-C18 (50mm x 3 mm, 2,7 µm, Agilent Technologies). La fase móvil utilizada fue una mezcla de 5 mM de fluoruro amónico (fase A) y MeOH:MeCN (65.35, v/v) (fase B). Para ambos métodos, el flujo de la fase móvil fue 0,6 mL min⁻¹ y el volumen de inyección de muestra de 20 µL. Para llevar a cabo la cuantificación de los analitos se han seleccionado los iones mayoritarios (ion cuantificador, Q) de cada analito y otros iones cualificadores (q1, q2) para realizar su identificación.

4.- Resultados y Discusión

4.1 Fármacos en el agua de riego

La concentración media de los fármacos que superan los 100 ng L⁻¹ en el agua de riego en las 3 campañas de muestreo se muestra en la Fig. 3. Los fármacos detectados han sido agrupados para su estudio en función de su rango de concentración.

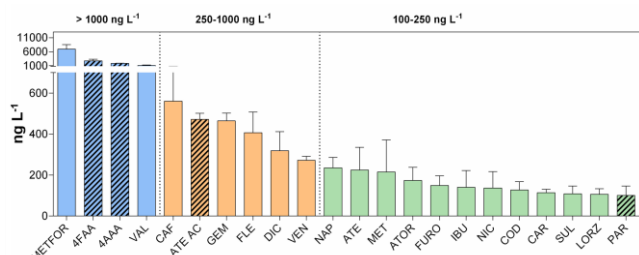


Fig. 3. Valores medios de concentración de fármacos que superan los 100 ng L⁻¹ en el agua de riego. Los PTs se indican con una trama.

Las sustancias detectadas en concentraciones mayores a 1.000 ng L⁻¹ son fármacos que actúan sobre el metabolismo (metformina) y los sistemas nervioso y cardiovascular (4-AAA, 4-FAA y valsartan). El antidiabético oral metformina es el fármaco que presenta la concentración media más elevada (7.000 ng L⁻¹). Cabe destacar que mientras que el analgésico metamizol no se detecta en el agua de riego, sus PTs (4-AAA y 4-FAA) se encuentran en concentraciones

medias superiores a los 1.800 ng L⁻¹. Estos resultados confirman lo descrito en la literatura sobre la mayor persistencia y movilidad de los PTs de este analgésico (Leal et al., 2017; Martínez-Hernández et al., 2018).

En el rango de concentración que oscila entre 250 y 1.000 ng L⁻¹ se detectan compuestos como la cafeína, el ácido atenolico (PT del atenolol, presente en mayor concentración que su compuesto parental), el gemfibrozil, la flecainida, el diclofenaco y la venlafaxina, pertenecientes en su mayoría a la categoría de fármacos que actúan sobre el sistema nervioso y cardiovascular, con la excepción del diclofenaco. Este antiinflamatorio no esteroideo (AINE), que actúa en el sistema musculoesquelético, excluido de la lista de observación del 2018, se encuentra en el agua de riego en concentraciones medias de, aproximadamente, 300 ng L⁻¹.

A excepción de la estrona (E1), las hormonas no se han detectado en esta matriz. Los antibióticos macrólidos azitromicina, claritromicina y eritromicina, el betalactámico amoxicilina y la fluoroquinolona ciprofloxacino se han detectado con concentraciones bajas, inferiores a los 100 ng L⁻¹. Estos grupos de antibióticos han sido clasificados como críticamente importantes en el informe JIACRA España por la existencia de evidencias de transmisión de microorganismos o genes de resistencia (AEMPS, 2018). El metronidazol, perteneciente al grupo de los nitroimidazoles, indicado para bacterias anaerobias y como antiparasitario, presenta concentraciones en torno a los 200 ng L⁻¹.

Cabe destacar que tanto la paraxantina (PT de la cafeína) como la cotinina (PT de la nicotina, *dato no mostrado*), se encuentran en concentraciones mucho más bajas que el compuesto parental.

De forma general, comparando los datos de concentración obtenidos en este estudio con los datos publicados de aguas superficiales en Europa, se concluye que las concentraciones medidas en el agua de riego se encuentran en el rango de concentración de bajo a medio, con la única excepción de los 4 fármacos con niveles > 1.000 ng L⁻¹ (Zhou et al., 2019).

4.2 Fármacos en el suelo de las parcelas agrícolas

El contenido en fármacos presente en los suelos de las parcelas agrícolas se muestra en la Fig. 4. Las concentraciones medidas son del orden de ng g⁻¹ para todos los compuestos.

Como se puede observar, el patrón del contenido en fármacos en el suelo no se corresponde con el patrón de concentraciones en el agua de riego. De hecho, aquellos fármacos que se detectan en el agua con niveles elevados presentan concentraciones muy bajas en el suelo o incluso no se detectan, como es el caso de 4-AAA, 4-FAA y el valsartan. La metformina, con concentraciones muy elevadas en el agua de riego, no ha podido analizarse en el suelo debido a la baja recuperación obtenida en esta matriz con la metodología utilizada. Actualmente, se está

trabajando en la optimización de la extracción de este fármaco en suelos.

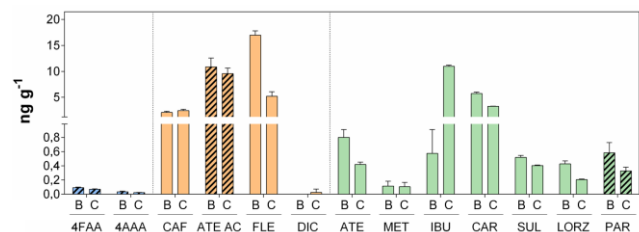


Fig. 4. Valores medios del contenido en fármacos en los suelos en barbecho (B) y cultivados (C). Los PTs se indican con una trama.

Se observa que los fármacos que tienden a acumularse en el suelo son la cafeína, el ácido atenolico, la flecainida, el ibuprofeno y la carbamazepina, que pertenecen a los rangos de concentración media y medio-baja en el agua de riego. Estudios precedentes ya mostraron la persistencia de algunos de estos compuestos en el suelo, como la carbamazepina (Carter et al., 2018).

Estos resultados ponen de manifiesto que bajas concentraciones de fármacos en el agua de riego pueden enmascarar elevados contenidos en el suelo y que, por tanto, es esencial considerar todas las matrices ambientales involucradas. En un estudio similar en zonas agrícolas en Arabia Saudí regadas con agua residual pretratada, Pico et al. (2019) también observaron que los fármacos y PTs que se acumulaban en el suelo (atenolol, cafeína, carbamazepina y gemfibrozil) no eran exactamente los mismos que los que se cuantificaban en las diferentes hortalizas estudiadas (atenolol, cafeína, epoxi-carbamazepina e hidroxi-ibuprofeno).

Cabe señalar, no obstante, que en nuestro estudio no se aprecian diferencias entre el contenido en fármacos en el suelo de la parcela de referencia (B en la Fig. 4), que se encontraba en barbecho durante el año de muestreo, con respecto al resto de las parcelas de estudio (C en la Fig. 4) a excepción de la flecainida, el ibuprofeno y la paraxantina. Esto podría deberse a dos razones principales: i) el suelo, a pesar de estar en barbecho, recibe aportes continuos de fármacos debido a la lenta degradación de los restos vegetales producto de la cosecha del maíz con el que ha sido enmendado en años precedentes; ii) la falta de humedad y la ausencia de vegetación ralentizan la actividad microbiana responsable de la biodegradación de los compuestos. A pesar de estas consideraciones, se debería también investigar las causas de la aparente falta de lixiviación de los fármacos como consecuencia de las precipitaciones meteorológicas.

La acumulación de los fármacos en el suelo depende de sus propiedades físico-químicas, como el estado de ionización y la hidrofobicidad, y de las propiedades del suelo como el contenido en arcilla, en materia orgánica y en hidróxidos (Martínez-Hernández et al., 2014; Meffe et al., 2014). Por ejemplo, la sorción del antiarrítmico flecainida se puede interpretar como el resultado de su ionización positiva y del elevado valor del coeficiente de partición

octanol/agua ($\log K_{ow}$ 3,78) (<https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus>) que favorecen la interacción con la materia orgánica y las arcillas del suelo.

4.3 Fármacos en la mazorca de maíz

Al igual que ocurría en el suelo, la concentración de fármacos y PTs en el agua de riego no responde al patrón de bioacumulación en el fruto de las plantas. De los fármacos analizados en la planta, únicamente se han cuantificado el acetaminofén (8,4-27,5 ng g⁻¹), la nicotina (0,03-1,2 ng g⁻¹), el ibuprofeno (0,2-1,1 ng g⁻¹) y la carbamazepina (0,04-0,4 ng g⁻¹). Para el ibuprofeno y la carbamazepina, ambos detectados también en el suelo y en el agua de riego a muy bajas concentraciones, ha sido posible calcular el factor de transferencia suelo-planta. Este factor se encuentra en los dos casos muy por debajo de 1 (en torno a 0,1), indicando que los compuestos presentan la tendencia a quedarse retenidos en el suelo más que a translocar hasta el fruto. No obstante, para confirmar estos resultados se deberían realizar medidas del contenido en fármacos en las diferentes partes del maíz como la raíz, el tallo y las hojas para averiguar si los factores de translocación también son inferiores a la unidad.



Fig. 5. Esquema de la detección y cuantificación de los fármacos en las mazorcas de maíz.

Un grupo de fármacos y PTs, en el cual están incluidos la metformina, la cafeína, el gemfibrozil y la flecainida, entre otros, han sido detectados en la mazorca en una concentración por debajo del límite de cuantificación metodológico (MQL) y, por tanto, solamente se puede confirmar su presencia sin poder proporcionar un dato cuantitativo (Fig. 5). Otro grupo muy extenso de fármacos y PTs no fueron detectados en el fruto, a pesar de que algunos de ellos, como el 4-AAA, 4-FAA y el valsartan, presentan en el agua de riego concentraciones superiores a 1.000 ng L⁻¹.

En general, la absorción por las plantas de los compuestos aniónicos es menor que la de los neutros

debido a la repulsión con la superficie eléctricamente cargada de la raíz (Christou et al., 2019; Li et al., 2019).

Los compuestos catiónicos o neutros tienden a acumularse en la raíz, mientras que la translocación a la parte aérea se ve disminuida. En el presente estudio, la relación entre la carga iónica y la absorción no está tan clara. Carter et al. (2018) concluyeron que es la combinación de varios factores, como el potencial de sorción y la hidrofobicidad, lo que explicaba el patrón de absorción de benzodiazepinas por rábano y remolacha. Así mismo, observaron que ciertos PTs se producen como parte del metabolismo de las plantas, lo que merece futuros estudios.

5.- Conclusiones

El presente estudio pone de manifiesto la necesidad de incluir los diferentes compartimentos ambientales a la hora de determinar el destino de los fármacos y PTs en las prácticas agrícolas. Las principales conclusiones derivadas de evaluar el sistema agua-suelo-plantas son:

- En el agua de riego se detecta un amplio grupo de fármacos y PTs, principalmente aquellos que actúan sobre el sistema nervioso y cardiovascular. La concentración de los compuestos investigados se encuentra dentro de los rangos descritos en aguas superficiales de la Unión Europea.
- La presencia de ciertos PTs en mayor concentración que su compuesto parental (ácido atenololico), o en ausencia de éste (4-AAA, 4-FAA), pone de manifiesto que la degradación de los fármacos no implica necesariamente una disminución en la contaminación. Por tanto, se hace necesario el avance en el desarrollo de técnicas analíticas de estos compuestos.
- Los compuestos incluidos en las listas de observación de la UE (2015, 2018) se han cuantificado en concentraciones muy bajas (antibióticos macrólidos, ciprofloxacino, diclofenaco) o no se han detectado (la mayor parte de las hormonas) en el agua de riego. En nuestro escenario no supondrían, por tanto, un riesgo emergente.
- El patrón de concentración de los fármacos y PTs en el agua de riego no se corresponde con el patrón de contenido en suelo y planta. Este resultado reafirma la importancia de realizar estudios integrados capaces de describir los procesos de forma global.
- Para la mayoría de los fármacos y PTs detectados tanto en los suelos cultivados como en el suelo de referencia (barbecho), no se observa una clara diferencia en cuanto a su contenido. Esto podría deberse a la incorporación de restos de las cosechas anteriores en la parcela de barbecho (rastrajo) y a la falta de humedad y vegetación que puede ralentizar los procesos de biodegradación.
- La bioacumulación de fármacos y PTs en los frutos de las plantas es limitada, solamente el ibuprofeno, el acetaminofén, la nicotina y la carbamazepina se han podido cuantificar en concentraciones bajas. Para

confirmar este comportamiento, es necesario estudiar la posible bioacumulación en otras partes de la planta, como la raíz, el tallo o las hojas y determinar, así, los factores de translocación.

Agradecimientos. Este trabajo ha sido financiado por el proyecto CTM2017-89995-R del Ministerio de Economía y Competitividad, y el Programa de Atracción de Talento de la Comunidad de Madrid (2016T2/AMB1426). Agradecer la colaboración de la Comunidad de Regantes de la Real Acequia del Jarama, especialmente a Julián Martín de la Sierra. Agradecer también a los técnicos de laboratorio y a los colaboradores Lesly A. Ayala y Daniel Montejo.

7.- Bibliografía

- 2015/495/U, 2015. Decisión de ejecución 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.
- 2018/840/UE, 2018. Decisión de ejecución 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.
- AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), 2018. Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos, Informe JIACRA España. Primer análisis integrado del consumo de antibióticos y su relación con la aparición de resistencia, 165 pp.
- Carter, L. J., Williams, M., Martin, S., Kamaludeen, S.P., Kookana, R.S., 2018. Sorption, plant uptake and metabolism of benzodiazepines. *Sci. Total Environ.* 628, 18-25.
- Christou, A., Papadavid, G., Dalias, P., Fotopoulos, V., Michael, C., Bayona, J.M., Piña, B., Fatta-Kassinos, D., 2019. Ranking of crop plants according to their potential to uptake and accumulate contaminants of emerging concern. *Environ. Res.* 170, 422-432.
- CHT (Confederación Hidrográfica del Tajo), 2017. Control de vertidos. <http://www.chtajo.es/Servicios/Tramitaciones/Paginas/default.aspx> [consulta: 13 mayo 2019]
- Comunidad de Regantes de la Real Acequia del Jarama, 2017. <http://www.canaljarama.es/> [consulta: 13 mayo 2019]
- Delgado, P., Rivas, A.D.L.P., Agulleiro, C.D., 1995. La real acequia del Jarama. Madrid: Ministerio de Obras Públicas, Transportes y Medio Ambiente, Centro de Publicaciones. Ed. Doce Calles, 11 pp. ISBN 84-380-0093-2.
- EC (European Commission), 2017. Characterization of unplanned water reuse in the EU. Final report. ISBN 978-92-79-71306-4.
- FAOSTAT, 2017. Food and agriculture organization of the United Nations. Statistical database. <http://www.fao.org/faostat/en/#home> [consulta: 13 mayo 2019]
- García-Galán, M.J., Garrido, T., Fraile, J., Ginebreda, A., Díaz-Cruz, M.S., Barceló D., 2010. Simultaneous occurrence of nitrates and sulfonamide antibiotics in two ground water bodies of Catalonia (Spain). *H. Hydrol.* 383, 93-101.
- Leal, M., Martínez-Hernández, V., Meffe, R., Lillo, J., de Bustamante, I., 2017. Clinoptilolite and palygorskite as sorbents of neutral emerging organiccontaminants in treated wastewater: sorption-desorption studies. *Chemosphere* 175, 534-542.
- Li, Y., Sallach, J.B., Zhang, W., Boyd, S. A., Li, H., 2019. Insight into the distribution of pharmaceuticals in soil-water-plant systems. *Water Research* 152, 38-46.
- MAPAMA (Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación), 2015. Red de seguimiento del Estado e Información Hidrológica. <https://sig.mapama.gob.es/redes-seguimiento/> [consulta: 04 junio 2019]
- Margenat, A., Matamoros, V., Díez, S., Cañameras, N., Comas, J., Bayona, J.M., 2019. Occurrence and human health implications of chemical contaminants in vegetables grown in peri-urban agriculture. *Environ. Int.* 124, 49-57.
- Martínez-Hernández, V., Meffe, R., Herrera, S., Arranz, E., De Bustamante, I., 2014. Sorption/desorption of non-hydrophobic and

- ionisable pharmaceutical and personal care products from reclaimed water onto/from a natural sediment. *Sci. Total Environ.* 472, 273-281.
- Martínez-Hernández, V., Leal, M., Meffe, R., de Miguel, A., Alonso-Alonso, C., de Bustamante, I., Lillo, J., Martín, I., Salas, J.J., 2018. Removal of emerging organic contaminants in a poplar vegetation filter. *J. Hazard. Mat.* 342, 482-491.
- Martínez-Hernández, V., Meffe, R., Herrera, S., Arranz, E., de Bustamante, I., 2014 Sorption/Desorption of non-hydrophobic and ionizable pharmaceutical and personal care products from reclaimed water onto/from a natural sediment. *Sci. Total Environ.* 481, 280-295.
- Meffe, R., De Bustamante, I., 2014. Emerging organic contaminants in surface water and groundwater: A first overview of the situation in Italy. *Sci. Total Environ.* 481, pp. 280-295.
- Observatorio del Medicamento, 2016. Informe técnico. Federación Empresarial de Farmacéuticos Españoles, 14 pp.
- Picó, Y., Alvarez-Ruiz, R., Alfarhan, A.H., El-Sheikh, M. A., Alobaid, S.M., Barceló, D., 2019. Uptake and accumulation of emerging contaminants in soil and plant treated with wastewater under real-world environmental conditions in the Al Hayer area (Saudi Arabia). *Sci. Total Environ.* 652, 562-572.
- Rico, A., Arenas-Sánchez, A., Alonso-Alonso, C., López-Heras, I., Nozal, L., Rivas-Tabares, D., Vighi, M., 2019. Identification of contaminants of concern in the upper Tagus river basin (central Spain). Part 1: Screening, quantitative analysis and comparison of sampling methods. *Sci. Total Environ.* 666, 1058-1070.
- Sistema Nacional de Salud, 2016. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2016. Informes, Estudios e Investigación 2017. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad., 1008 pp.
- U.S.National Library of Medicine. Toxicology Data Network. ChemIDplus. <http://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/name/flacainide>. [consulta: 19 noviembre 2018]
- Zhou, S., Di Paolo, C., Wu, X., Shao, Y., Seiler, T.B., 2019. Optimization of screening-level risk assessment and priority selection of emerging pollutants – The case of pharmaceuticals in European surface waters. *Environ. Int.* 128, 1-10.