



**BACTERIAS RESISTENTES A  
ANTIBIÓTICOS EN ESTACIONES  
DEPURADORAS DE AGUA RESIDUAL**

**RESISTANT BACTERIAS TO  
ANTIBIOTICS IN WASTEWATER  
TREATMENT STATIONS**

**MÁSTER UNIVERSITARIO EN HIDROLOGÍA  
Y GESTIÓN DE RECURSOS HÍDRICOS**

**Presentado por:**

**D<sup>a</sup> INDIRA JACKELINE CHIRIBOGA SISALEMA**

**Dirigido por:**

**Cat. D. ELOY GARCÍA CALVO (UAH)**

**Alcalá de Henares, a 10 de septiembre de 2019**

## **Agradecimiento**

*A mi profesor D. Eloy García Calvo por su ayuda y disponibilidad para la realización de este trabajo, también a todos mis profesores del Máster de Hidrología y Gestión de Recursos Hídricos por compartir generosamente sus conocimientos.*

*A mis padres Wilson y Jhakeline, por ser mis cimientos y fortaleza*

*A mis hermanas y sobrinos, por alegrarme los días a pesar de la distancia*

*A Jonathan, porque no pude pedir mejor compañero de vida*

*A Eduardo, por estar siempre pendiente de nosotros*

*A mis amigas, la suerte me premió al conocerlas en tierras lejanas: Simone, Gissela, Iris, María y Maura.*

*A mis ángeles en el cielo, no ha pasado un día que no deje de extrañarles*

## Contenido

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	1
2.1 El ser humano y los antibióticos .....	2
2.2 Los antibióticos.....	3
2.2.1 Mecanismos de acción de los antibióticos .....	4
2.3.2 Resistencia a los antibióticos .....	5
2.2.2.1 Mecanismos de resistencia en las bacterias.....	8
2.2.2.2 Genes de resistencia.....	9
3. OBJETIVOS.....	12
3.1 Objetivo General .....	12
3.2 Objetivos Específicos.....	12
4. METODOLOGÍA.....	13
5. SANEAMIENTO DE AGUAS RESIDUALES URBANAS .....	14
5.1. Tecnologías convencionales empleadas para la depuración de aguas residuales.....	15
5.2 Complicaciones actuales.....	17
6. EL AGUA RESIDUAL Y LOS ANTIBIÓTICOS .....	18
6.1 Principales fuentes de ingreso de antibióticos a las aguas residuales .....	21
6.1.1 Antibióticos de uso veterinario .....	22
6.1.2 Antibióticos y la agricultura.....	23
6.1.3 Antibióticos y hospitales.....	24
6.2 Las EDAR como medio de transmisión para la resistencia a los antibióticos .....	26
6.2.1 Remoción de antibióticos.....	29
6.2.1.1 Tratamiento biológico .....	29
6.2.1.2 Membrana de filtración .....	33
6.2.1.3 Filtro de Carbón Activo .....	34
6.2.1.4 Desinfección por cloración.....	35
6.2.1.5 Desinfección por radiación ultravioleta.....	38
6.2.1.6 Ozonización .....	40
6.2.2 Nuevas tecnologías para la depuración de aguas residuales, Procesos Avanzados de oxidación .....	41
6.2.2.1 Fotocatálisis heterogénea con dióxido de titanio (TiO <sub>2</sub> ).....	42
6.2.2.2 Oxidación Fenton .....	44
6.2.2.3 Sonólisis o ultrasonido.....	45
7. Medidas preventivas frente a la resistencia de antibióticos.....	46

<b>7.1 Monitorización y control del consumo de antibióticos .....</b>	<b>46</b>
<b>7.2 Seguimiento de organismos resistentes a los antibióticos en el agua .....</b>	<b>47</b>
<b>8. Conclusiones.....</b>	<b>48</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>50</b>

## **Índice de figuras**

Figura 1: Esperanza de vida en España, entre 1960-2013 .....	3
Figura 2: Conjugación bacteriana .....	11
Figura 3: Diseminación de los antibióticos y resistencia a los antibióticos.....	19
Figura 4: Reactores genéticos.....	21
Figura 5: Degradación de carbón orgánico total (COT mg/l) .....	43

## **Índice de tablas**

Tabla 1: Presencia de antibióticos en masas de agua, aguas residuales y lodos .....	26
Tabla 2: Valor CT (ciclo umbral), a 5°C para la eliminación de 1 log de Escherichia Coli .....	35
Tabla 3: Valor CT (ciclo umbral), a 5°C para la eliminación de Escherichia Coli .....	40

## 1. RESUMEN

Los antibióticos han marcado un antes y un después en la calidad de vida de las personas. Los antibióticos, las vacunas y buenas prácticas sanitarias son considerados grandes éxitos de la medicina del siglo XX. Su uso excesivo y descontrolado en medicina y la veterinaria ha conllevado una serie de riesgos como la resistencia a los antibióticos, se ha advertido en los últimos años de sus graves consecuencias. La resistencia a los antibióticos se ha tratado de manera extensa desde el punto de vista sanitario pero últimos estudios han demostrado el protagonismo que desempeñan las Estaciones Depuradoras de Agua Residual (EDAR), al reunir las condiciones necesarias para la propagación y difusión de la resistencia a los antibióticos al medio ambiente.

La presencia de genes de resistencia a antibióticos o ARG (del inglés, *antibiotic resistance genes*) y bacterias resistentes a antibióticos (ARB) en medios acuáticos se ha ido incrementando en los últimos años como consecuencia del elevado consumo de antibióticos a nivel mundial. Se han detectado ARB en aguas residuales urbanas, líquidos residuales hospitalarios, lodos cloacales, aguas subterráneas y en ríos contaminados con descargas de aguas residuales. Este trabajo busca presentar un resumen breve, sobre el comportamiento de las bacterias al estar sujetas a presiones selectivas debido a los antibióticos y el desarrollo de resistencia en las mismas y del papel que desempeñan los distintos procesos del tipo biológico, químico o físico de depuración frente a los antibióticos en las aguas residuales.

## 2. INTRODUCCIÓN

El desarrollo y la diseminación de bacterias portadoras de genes de resistencia a los antibióticos, es una de las mayores preocupaciones en la actualidad. Es frecuente relacionar la resistencia de las bacterias a los antibióticos exclusivamente a ambientes hospitalarios, pero últimamente se han ido desarrollado diversos estudios donde se ha concluido el importante papel que desempeñan las estaciones depuradoras de aguas residuales (EDAR) al brindar las condiciones adecuadas para que las bacterias portadoras de genes

interactúen con otras, para lograr de esta manera una difusión de distintos tipos de resistencia.

Se debe indicar que cuando se suministra un antibiótico para uso médico o veterinario, este solo se metaboliza parcialmente por lo tanto gran parte del antibiótico llegará a las EDARs a través de las orinas y heces. Los antibióticos y los productos de su degradación serán vertidos posteriormente al medio ambiente a través de los efluentes de estas instalaciones. Es usual la aplicación de lodos de depuradora y enmiendas orgánicas de origen animal (estiércol y purines) a suelos agrícolas también contribuyen a la presencia de antibióticos, ARG y ARB. (Alkorta Calvo & Garbisu, 2019)

## **2.1 El ser humano y los antibióticos**

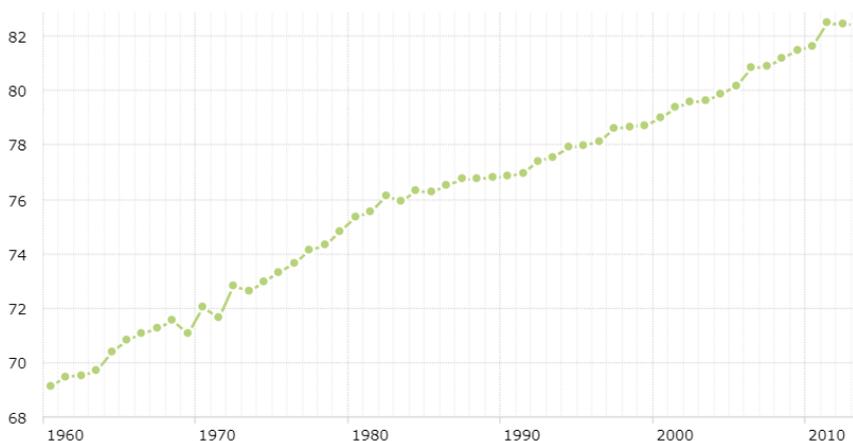
La palabra antibiótico se compone por la etimología “anti=opuesto y biótico=vida”, es una sustancia ya sea producida de forma natural por un ser vivo o generada de manera sintética, que elimina o impide el crecimiento de ciertos tipos de microorganismos sensibles a sus compuestos. En sanidad son ampliamente empleados para tratar las infecciones producidas por bacterias, considerándose al descubrimiento de los antibióticos, la anestesia y las buenas prácticas de higiene y desinfección por parte del personal como los grandes triunfos para la medicina en el siglo XX. (Morán, 2014).

El uso de los antibióticos data desde antiguas culturas milenarias como los egipcios o chinos que ya emplean ciertos tipos de moho y plantas medicinales para el alivio de malestares. Científicos de la talla de Louis Pasteur y Robert Koch habían realizado estudios previos sobre antibiosis (interacción biológica de dos organismos inhibidos uno dentro del otro, donde uno segrega una sustancia que atrofia el desarrollo del otro incluso llegando a causar la muerte).

Los antibióticos toman protagonismo en la historia durante el siglo XX gracias Alexander Fleming, quien por accidente descubrió la penicilina, mientras se encontraba realizando cultivos de bacterias su ensayo se contaminó por

hongos y pudo observar como el espacio alrededor del hongo se encontraba libre de bacterias (Belloso, 2009).

Los antibióticos se vuelven un factor crucial durante la segunda guerra mundial con el propósito de evitar la mayor cantidad de muertes y sufrimiento a los soldados se decide invertir en la investigación sobre la penicilina y en el año 1940 el científico Howard Florey y su equipo logra producir grandes cantidades de penicilina en estado puro (Belloso, 2009). Para los siguientes años el uso de antibióticos se expandió a toda la población, aumentando su esperanza y calidad de vida, enfermedades que anualmente mataban a miles de personas como la tuberculosis o neumonía fueron fácilmente tratadas con antibióticos. En la figura 1, se muestra el incremento de la esperanza de vida en España, en 1960 el promedio de años que llegaba a vivir una persona era de 69.11 años mientras que para el año 2013 la esperanza de vida fue de 82.43.



*Figura 1: Esperanza de vida en España, entre 1960-2013*

*Fuente: (Actualitix World Atlas - Statistics by Country, 2016)*

## **2.2 Los antibióticos**

Los antibióticos son sustancias de origen natural o sintético que causan la muerte de las bacterias o pueden inhibir su crecimiento (Morán, 2014; Garbisu, 2019). Los antibióticos cumplen varios papeles dentro medio ecológico, al existir la resistencia intrínseca son los microorganismos quienes los producen y los utilizan como armas químicas para competir entre ellos y además los emplean como moléculas de señalización para comunicarse químicamente, de

esta manera logrando promover la coordinación entre diferentes individuos.  
(Alkorta Calvo & Garbisu, 2019)

### 2.2.1 Mecanismos de acción de los antibióticos

Los antibióticos pueden ser agrupados de acuerdo de su estructura química o según su mecanismo de acción. (Kümmerer, 2009)

Los antibióticos actúan de distinta manera para combatir a las bacterias:

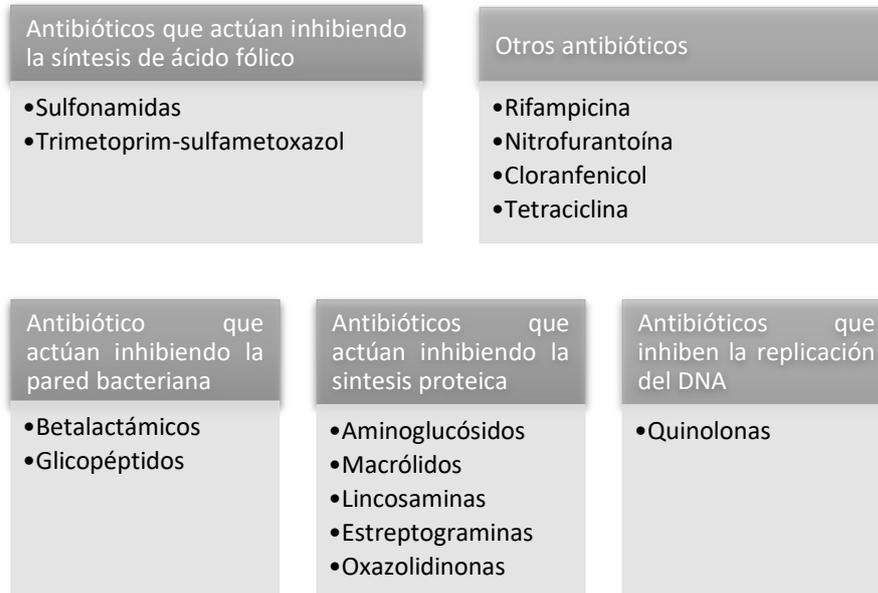
Mecanismo de acción	Descripción	Ejemplo
<b>Inhibidores de la síntesis de la pared celular</b>	El antibiótico impide que la bacteria fabrique su pared celular de protección, dejando a la célula indefensa frente a las grandes presiones osmóticas para que finalmente se muera y rompa	Amoxicilina Cefuroxima Fosfomicina
<b>Antimicrobianos que actúan sobre las membranas celulares</b>	Lesionan de manera directa o indirecta a la célula, al bloquear la capacidad de protección de la membrana celular.	Polimixinas
<b>Inhibidores de los ácidos nucleicos (ADN/ARN)</b>	Actúan bloqueando la síntesis de los ácidos nucleicos de esta manera impiden la multiplicación de las bacterias	Ciprofloxacino
<b>Inhibidores de la síntesis de proteínas</b>	Impiden que las bacterias fabriquen proteínas por inhibición de los ribosomas bacterianos.	Gentamicina Tetraciclinas

Fuente: (Morán, 2014)

Los antibióticos representan un diverso grupo de compuestos químicos que se pueden agrupar en diferentes subgrupos como:  $\beta$ -lactamasas, quinolonas, tetraciclinas, macrólidos, sulfonamidas y otros. Los antibióticos suelen ser

moléculas complejas que poseen diferentes funcionalidades dentro de la misma molécula. (Kümmerer, 2009)

Los antibióticos se clasifican de acuerdo a su forma de actuar frente a las bacterias, tiempo y concentración:



Fuente: (Seija & Vignoli, Principales grupos de antibióticos, 2006)

### 2.3.2 Resistencia a los antibióticos

Los antibióticos son considerados uno de los mayores éxitos del siglo XX, revolucionando la sanidad y mejorando la calidad de vida de las personas, conforme se aumentaban y se expandía su uso, se empezó a hablar de una realidad peligrosa, la resistencia a los antibióticos.

La resistencia se puede explicar cómo los distintos procesos bioquímicos y fisiológicos que ocurren dentro de las bacterias las ha vuelto capaces de resistir los efectos de los antibióticos. Las bacterias mutan en respuesta al efecto del antibiótico al volver a las bacterias fármaco resistentes, algunas de las infecciones que hemos logrado controlar en años anteriores últimamente se han vuelto más difíciles de tratar, aumentando los costos médicos por estancias más prolongadas en hospitales e incluso aumentado la mortalidad en pacientes. (Organización Mundial de la Salud, 2018)

Sobre la resistencia a los antibióticos muchos textos hablan sobre la respuesta de las bacterias frente a los antibióticos, los investigadores han basado sus estudios en dos teorías: Lamarck (cambios que viven los organismos dentro de su organismo celular generados por variaciones ambientales a lo largo del tiempo, permiten que se adapte al medio modificado y transmita su capacidad de adaptabilidad a las distintas generaciones) y Darwin (los organismos que mejor se adapte a las distintas presiones externas serán los que sobrevivirán). (Celis, Rubio, & Navarro, 2017)

Desde hace más de 60 años que se introdujo el uso de antibióticos y su consumo se puede estimar en millones de metros cúbicos (Davies & Davies, 2010), las mejoras de producción y bajo costo de sus componentes fomentan su uso de compra libre. El impacto hacia el medio ambiente que generan los antibióticos se traduce en la resistencia a los mismos, como el principal problema que estamos enfrentando en la actualidad, además de las toneladas de envoltorios plásticos que se están introduciendo. (Davies & Davies, 2010)

La resistencia microbiana se relaciona estrechamente al uso de antibióticos: la falta de control en su venta comercial (automedicación), el incumplimiento de tiempo y cantidades en los tratamientos e incluso el uso que se da a los antibióticos para el crecimiento de animales (Castro Espinosa & Molineros Gallón, 2016). La Organización Mundial de la Salud recomienda adoptar medidas en todos los niveles de sociedad para crear conciencia sobre el elevado peligro que representan el tema de la resistencia a los antibióticos en la actualidad, y pide a las autoridades la creación de políticas de planificación sobre el uso responsable de antibióticos.

Una base de datos actualizada enumera la existencia de más de veinte mil genes de resistencia (genes *r*) de casi cuatrocientos tipos de resistencia. Afortunadamente el número de existente como determinantes de resistencia en patógenos es mucho menor. (Davies & Davies, 2010).

Expertos dedicados al estudio de los antibióticos están advirtiendo sobre una posible era pre-antibiótica (Davies & Davies, 2010). Especialistas en salud

pública llevan años advirtiendo sobre la reducción de la eficacia de antibióticos debido al abuso de los mismos (Tena de la Nuez, 2019) . En los últimos años la eficiencia del uso terapéutico de antibióticos para el tratamiento de infecciones, ha ido disminuyendo en consecuencia de su mala utilización y abuso. Sobre el 70% de las bacterias patógenas que causan infecciones hospitalarias son resistentes a múltiples antibióticos, convirtiendo en un verdadero desafío el tratamiento de tales infecciones (Alkorta Calvo & Garbisu, 2019). Como consecuencia de la resistencia a los antibióticos enfermedades que antes se trataba fácilmente con antibióticos, se convierten en infecciones peligrosas. Las infecciones causadas por bacterias resistentes a antibióticos son más difíciles de tratar y sus altos costos hospitalarios son reflejo de los tiempos prolongados de hospitalización y el empleo de nuevos medicamentos. En algunos casos las infecciones resistentes a los antibióticos pueden llevar alguna discapacidad severa o incluso la muerte (Center for Disease Control and Prevention, 2017). Las infecciones más graves como la neumonía y la bacteriemia (de cualquier origen), pueden desencadenar un shock séptico multiorgánico, llegando a tasas de mortalidad asociadas hasta al 50% (Fariñas & Martínez-Martínez, 2013). Se prevé que para el año 2050, diez millones de vidas humanas estarán en riesgo anual debido al aumento de la resistencia a los antibióticos, si no se halla una pronta solución. (Alkorta Calvo & Garbisu, 2019)

Los antibióticos y antimicóticos sirven para combatir infecciones en personas pero esto no es su único uso. Los antibióticos también son empleados para tratar y prevenir enfermedades en animales de granja y los antimicóticos se utilizan como fungicidas para cultivos. Para algunos científicos el uso cada vez mayor de antibióticos y antimicóticos en la ganadería y agricultura, está contribuyendo a la aparición de infecciones resistentes a los medicamentos entre personas que consumen estos productos. (Tena de la Nuez, 2019)

Este panorama aterrador a futuro ha llevado a entidades públicas y privadas ser protagonistas de campañas a favor para limitar el uso desmesurado de antibióticos en personas y animales de granja, así como también su desecho irresponsable.

### **2.2.2.1 Mecanismos de resistencia en las bacterias**

La resistencia en las bacterias puede ser de forma natural (intrínseca) o adquirida por las presiones selectivas que se encuentra sometida la misma (BERTOMEU BARTUAL, 2017). Los genes de resistencia a los antibióticos han permitido una interacción constante entre bacterias y antibióticos a lo largo del tiempo, permitiendo que estas puedan adquirir las capacidades suficientes para sobrevivir en presencia del antibiótico. (Alkorta Calvo & Garbisu, 2019)

Los mecanismos de resistencia son adquiridos a través de transferencia de material genético o mediante mutación. (Seija & Vignoli, Principales mecanismos de resistencia antibiótica, 2008). Los fragmentos de ADN que dan a la resistencia a las bacterias se transfieren por dos vías claramente diferenciales:

- **Trasferencia vertical de genes:** el material genético es transferido desde bacterias parentales a bacterias hijas.
- **Transferencia horizontal de genes:** se produce cuando dos bacterias no emparentadas se transfieren material genético. La transferencia horizontal es rápida y eficaz para la adquisición de genes por parte de bacterias receptoras, que les permiten vivir en ambientes hostiles bajo presiones selectivas. (Alkorta Calvo & Garbisu, 2019)

Desde un punto de vista molecular y bioquímico, existen cuatro mecanismos de resistencia de las bacterias hacia los antibióticos:

- **Alteraciones del sitio de acción:** las bacterias pueden alterar el sitio donde el antibiótico se une con la bacteria, se produce una disfunción de la eficacia del antibiótico en la bacteria debido a las mutaciones que presenta la bacteria para contrarrestar al antibiótico.
- **Alteración de la estructura de los antibióticos mediante enzimas:** las enzimas producidas por las bacterias actúan sobre el antibiótico provocando una pérdida de eficacia al crear cambios en la estructura del mismo. Por ejemplo: producción de enzimas modificadoras como  $\beta$ -lactamasas y aminoglucósidos.

- Impermeabilidad de la membrana o pared celular: las bacterias pueden producir cambios de la bicapa lipídica pero su los cambios que producen en las porinas (proteínas de la membrana que permiten el ingreso del antibiótico a la célula). Sus mutaciones pueden ocasionar que la membrana externa no permita el paso al espacio periplásmico.
- Transporte inespecífico al exterior de la bacteria o bomba de expulsión: toman al antibiótico del espacio periplásmico y lo expulsan al exterior, evitando que llegue al sitio de acción. Sistemas de resistencia múltiple (MDR) se encuentran en las células de todos los seres vivos, son proteínas de la membrana y son capaces de expulsar cualquier sustancia toxica incluyendo los antibióticos.

Fuente: (BERTOMEU BARTUAL, 2017; Tafur, 2011; Calle, 2018)

### **2.2.2.2 Genes de resistencia**

Los genes de resistencia a los antibióticos se encuentra de forma natural en las bacterias (sin presión de selección) por tal razón para considerar un contaminante genuino serán aquellos elementos que bajo presión selectiva son capaces de transferirse a otros microorganismos. (BERTOMEU BARTUAL, 2017)

La resistencia a los antibióticos se da por las modificaciones genéticas que sufre una especie bacteriana estas pueden ser por mutación o por adquisición de genes de resistencia (Pérez-Cano & Robles-Contreras, 2013). La transferencia de genes de resistencia son insertados a las plataformas móviles genéticas: plásmidos, transposones e integrones, capaces de propagarse en el agua y en comunidades bacterianas del suelo (Baquero, Martínez, & Cantón, 2008). La resistencia adquirida implica cambios puntuales en el DNA (mutación) o por la adquisición de éste (Sussmann, Mattos, & Restrepo, 2002). Las plataformas genéticas móviles son capaces de esparcir e incorporar la resistencia en su genoma (Calle & Arias, 2018), aumentando la área de afección por la resistencia.

Al hablar de genes de resistencia nos referimos a las distintas mutaciones que han llevado a las bacterias a codificar enzimas que son las responsables de inhibir los efectos del antibiótico. De acuerdo al mecanismo de resistencia varía de acuerdo al gen que lo genera. Los genes de resistencia se encuentran de forma natural en las células, cuando se encuentran tanto en ecosistemas naturales como en ambientes donde el antibiótico ejerce una presión selectiva. (BERTOMEU BARTUAL, 2017)

La transferencia horizontal de genes puede darse mediante tres mecanismos:

- Transformación: las bacterias toman ADN directamente del medio que les rodea, incorporando de esta manera nuevos genes.
- Transducción: bacteriófagos o fagos (virus que infectan bacterias) pueden transmitir fragmentos del cromosoma bacteriano, incluyendo ARG, cuando durante la fase lítica pasan de una bacteria a otra.
- Conjugación (plásmido conjugativo): una molécula circular de ADN que contiene ARG y los genes que permiten su propagación, se transfiere mediante un proceso de contacto directo entre dos bacterias. En este caso la bacteria receptora no solamente adquiere los ARG, sino que recibe todo el plásmido que los alberga, contribuyendo a la diseminación de la resistencia a antibióticos entre bacterias. (Alkorta Calvo & Garbisu, 2019)

La conjugación bacteriana es un proceso biológico que se produce la transferencia de material genético de una célula donadora a otra receptora, a diferencia de otros procesos de transferencia genética, se necesita contacto físico entre dos células vivas. El DNA transferido puede ser DNA plasmídico o DNA cromosómico de la célula donadora. Cuando se trata de la transferencia de un plásmido como, por ejemplo, el factor o plásmido F o los plásmidos R (resistencia a antibióticos), la célula receptora normalmente recibe también la capacidad de transferencia de este plásmido a otras células. Cuando el DNA que se transfiere es cromosómico el receptor por lo general no adquiere la capacidad de transferencia de marcadores cromosómicos. (Guerrero & Jiménez Sánchez, 1982)

El plásmido es un fragmento circular de DNA que se replica independientemente del cromosoma de la célula, los plásmidos difieren de los cromosomas bacterianos en que los genes que poseen no suelen ser esenciales para el crecimiento de la célula en condiciones normales. Los plásmidos que determinan la conjugación se transmiten entre las células durante la conjugación. La conjugación requiere dos condiciones para poder realizarse: i. contacto físico directo entre dos células vivas, ii. Las células que se conjugan deben ser de tipo sexual opuesto; las células donantes deben portar el plásmido y las receptoras por lo general no. (Tortora., Funke., & Case, 2007)

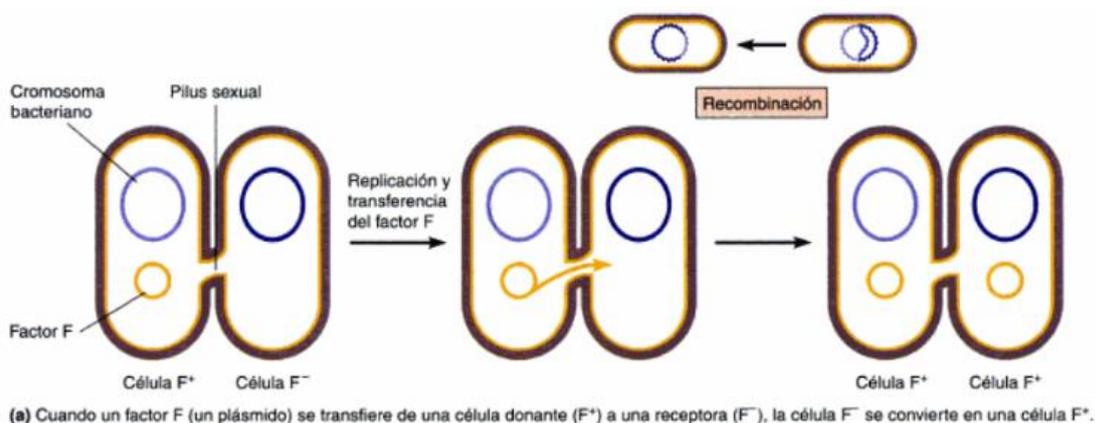


Figura 2: Conjugación bacteriana

Fuente: (Tortora., Funke., & Case, 2007)

Los plásmidos de resistencia a los antibióticos (factores R), fueron descubiertos en Japón en el año 1950, después de varias epidemias de disentería. Tras su aislamiento se comprobó que el patógeno era resistente al antibiótico usualmente empleado para tratar la enfermedad, además se evidenció su resistencia a diversos antibióticos. Los investigadores descubrieron que estas bacterias adquirían la resistencia por la diseminación de genes de un microorganismo a otro. Los factores R poseen genes que confieren resistencia a la célula huésped contra los antibióticos, metales pesados o toxinas celulares (Tortora., Funke., & Case, 2007). Los plásmidos, son moléculas de ADN que se encuentran presentes en las bacterias son quienes codifican diferentes transposones, integrones, secuencias de inserción, determinada resistencia y virulencia. (Schlüter, Krause, Szczepanowski, Goesmann, & Pühler, 2008).

La resistencia depende de la aparición y conservación de los genes de resistencia que se transmiten de una bacteria a otra mediante de la transferencia horizontal. Durante la conjugación una célula transporta plásmidos y transposones que son elementos móviles que albergan los genes de resistencia, permitiendo la adquisición de estos genes entre bacterias de una misma especie o distintas lo que permite la expansión epidémica de la resistencia. La resistencia múltiple (resistencia a varios antibióticos) se produce cuando algunos plásmidos y transposones poseen elementos génicos llamados integrones que le permiten capturar genes desde el exterior, determinando la aparición de una cepa multiresistente. (Sussmann, Mattos, & Restrepo, 2002)

Las modificaciones del genoma determinan la aparición de los genes de resistencia. Los cambios que desarrolla se clasifican en microevolutivos (mutaciones nucleótidos) y macroevolutivas (mutaciones que afectan al ADN). (Sussmann, Mattos, & Restrepo, 2002)

La transferencia horizontal de genes es el mecanismo de mayor eficacia como los plásmidos, transposones y bacteriófagos fueron los posibles precursores del paso del medio ambiente al medio clínico (Calle & Arias, 2018). La movilización y transferencia de proteínas surge que muchos plásmidos que se encuentran en las bacterias de las EDARs emplean la transferencia horizontal, lo que garantiza la difusión de los rasgos codificados en dichos plásmidos entre bacterias de la misma especie e incluso de distinta especie, ampliando el rango de huéspedes en el caso de algunos plásmidos. (Schlüter, Krause, Szczepanowski, Goesmann, & Pühler, 2008)

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo General**

- Determinar el papel que cumplen las EDARs, en el desarrollo y difusión de la resistencia a los antibióticos hacia el medio ambiente

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Conocer el comportamiento molecular y microbiológico de las bacterias en ambientes con antibióticos, sujetas a presiones selectivas.
- Determinar la incidencia del uso diario de los antibióticos tanto en seres humanos como en veterinaria, en la propagación de genes y bacterias resistentes a antibióticos al medio ambiente
- Identificar el accionar de distintos procesos de depuración empleados en EDARs para el tratamiento de agua residuales y como intervienen frente a los antibióticos.

#### **4. METODOLOGÍA**

Partiendo en primer lugar de una serie de artículos dados por el tutor para el desarrollo del presente tema, entre ellos “Antibiotics and antibiotic resistance in water environments” y “Urban wastewater treatment plants as hotspots for the release of antibiotics in the environment: A review”, como principales fuentes de información se clasificó la búsqueda en portales académicos como Google Scholar y ScienceDirect, páginas web de entidades internacionales como la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), Organización Mundial de la Salud (OMS) y Center for Disease Control and Prevention (CDC). Durante la fase de búsqueda se organizó los temas seleccionados de la siguiente manera:

1. Datos históricos del desarrollo y consumo de los antibióticos
2. Clasificación y accionar de los distintos tipos de antibióticos
3. Información del desarrollo y transmisión de resistencia a los antibióticos en las bacterias
4. Datos sobre los usuales procesos de depuración que se llevan a cabo en la mayoría de EDARs e información sobre nuevos sistemas de tratamiento.
5. Resultados de eficacia de remoción de antibióticos de los distintos procesos de depuración

Una vez que se ha recopilado la información considerada necesaria y oportuna para tratar sobre la resistencia a los antibióticos en las aguas residuales, se procedió a dar inicio al trabajo.

## **5. SANEAMIENTO DE AGUAS RESIDUALES URBANAS**

El progreso de la humanidad ha estado históricamente vinculada al uso del agua, desde las actividades diarias de una persona hasta el desarrollo industrial que hemos experimentado, el consumo de agua es una constante y como todo proceso genera sus residuos, al agua (desecho/residuo) que obtenemos una vez que la hemos usado y aprovechado para satisfacer nuestras necesidades, la denominamos agua residual; existen varias clasificaciones para el agua residual, pero aquí trataremos solo de las aguas residuales urbanas cuya característica principal es su alto contenido de materia orgánica, sólidos en suspensión así como aceites y grasas. El agua residual urbana proviene de distintos orígenes: casas, escuelas, hospitales, industria, etc.

En la actualidad dentro de la gestión integral del agua para uso urbano no podemos hablar exclusivamente del abastecimiento del agua potable ni del alcantarillado público en referencia única al saneamiento urbano, sino una serie de procesos en cadena desde la captación hasta la recolección del agua residual a través de redes de tuberías, la llegada de la misma a las estaciones depuradoras de aguas residuales (EDAR), cuyo principal objetivo es el tratar al agua residual mediante distintos procesos (físicos, químicos y/o biológicos) para la eliminación de materia orgánica e inorgánica, así como también microorganismos que pueden ser nocivos para la salud. El tratamiento de agua residual busca que sus parámetros físicos, químicos y biológicos cumplan con la normativa vigente que permita su disposición final en condiciones compatibles con el medio ambiente y así como también el adecuado manejo y control a los residuos generados en las EDARs.

De acuerdo a UN World Water Development Report 2017, estima que alrededor del 80% por ciento de los países en vías de desarrollo no tratan sus

aguas residuales, vertiéndoles directamente a los cauces de ríos cercanos generando así problemas de salud pública y ambiental. Se estima también que alrededor de 4.5 mil millones de personas no tienen acceso a un correcto saneamiento, causando la muerte de 340.000 niños al año.

Cada año se experimentan nuevas oleadas migratorias desde las zonas rurales hacia zona urbanas, convirtiendo a la depuración de las aguas residuales generadas en las grandes urbes representa uno de los mayores retos de gestión administrativa para un municipio, ya que su correcto funcionamiento y mantenimiento involucra una fuerte inversión tanto de capital como de personal capacitado. (World Economic Forum, 2017; Rodríguez Vignoli, 2013)

### **5.1. Tecnologías convencionales empleadas para la depuración de aguas residuales**

La historia nos relata cómo fueron los romanos quienes construyeron los primeros sistemas de recolección de las aguas negras, direccionándolas fuera de las ciudades para poder ser vertida en cauces naturales; durante la edad media en Europa se acostumbraba a almacenar el agua negra en excavaciones, fueron varios años después donde se retoma los conocimientos de los romanos para el diseño y construcciones de redes de alcantarillado ya sean estas canales a cielo abierto o a través de cunetas. Sin embargo el correcto tratamiento y disposición del agua residual ya tratada no surgió sino hasta mediados del siglo XX, cuando las ciudades empiezan a experimentar su auge poblacional se veían afectadas frecuentemente por epidemias de cólera y demás enfermedades ligadas a las aguas contaminadas, generando problemas de salud en sus habitantes, fue en la Gran Bretaña donde se desarrolló el sistema que hasta día de hoy es ampliamente utilizado por su aparente simplicidad operativa y por su costo beneficio, es el sistema de Fangos/Lodos Activos. (Canal de Isabel II, Gestión, 2013)

Se cita por ejemplo el caso de México que cuenta con 1360 EDARs y aproximadamente el 60% de ellas cuentan con el sistemas de lodos y el resto se distribuye un 12.5% en lagunas de estabilización y el resto son tratamientos

primarias avanzados (tanques de aireación y oxidación, decantadores primarios, biofiltros, etc.) (CONAGUA Comisión Nacional del Agua, 2015)

En la actualidad alrededor del 80% de las instalaciones de una EDAR emplean algún tipo de tratamiento secundario biológico, entre los tratamientos más utilizados se encuentran los lodos activos, lagunas de estabilización, bioreactores de membrana, reactor de biológicos de lecho móvil, reactores anaeróbicos de flujo ascendente y menos comunes son los bioreactores de lecho fijo. (Noyola, 2012; Rizzo, 2013)

En el paso final el tratamiento terciario (pasos adicionales como lagunas, micro filtración o desinfección) a pesar de que su uso todavía no se expande, se puede remover fósforo por precipitación química, retener pequeñas partículas en filtración por membranas. En algunas EDARs se realiza la desinfección del efluentes antes de su descarga final y esta frecuentemente se realiza por cloración o radiación ultravioleta. (Rizzo, y otros, 2013)

Los tratamientos para la depuración de aguas residuales se clasifican en dos tipos:

- Convencionales: se emplean para grandes núcleos urbanos, consumen permanente energía y necesitan de personal especializado para su funcionamiento. Ejemplo: fangos activos, lechos bacterianos, etc.
- No convencionales: son recomendados para pequeños núcleos poblados por su bajo costo de explotación y por la simplicidad de operación. Ejemplo: humedales, filtros verdes, etc.

Una EDAR cuyo tratamiento sea uno convencional se caracterizara por tener tres ejes principales de funcionamiento:

- Línea de agua
  - Pretratamiento
  - Tratamiento primario
  - Tratamiento secundario
  - Tratamiento terciario
- Línea de lodos
  - Espesamiento

- Digestión
- Secado
- Disposición final
- Línea de gas

Fuente: (Metcalf & Eddy, 1995)

El biogás que se produce durante la digestión anaerobia es compuesto principalmente por metano el mismo es almacenado en esferas de membrana (gasómetros). Este gas se lo emplea principalmente como combustible para la de energía a través de generadores eléctricos. De igual manera se suele aprovechar el calor producido por los generadores para el calentar el aire en el secado de fangos.

Aparte de los objetivos ambientales, también el propósito de una EDAR es alcanzar una economía circular y lograr suplir sus necesidades energéticas (calóricas y enérgicas), con los recursos obtenidos de cada uno de los procesos que se realicen dentro de la misma.

## **5.2 Complicaciones actuales**

Hoy en día el saneamiento de las aguas residuales urbanas enfrenta nuevos retos y condiciones para las cuales se requieren del desarrollo de nuevas tecnologías e inversiones constantes para la depuración de las aguas residuales.

Es muy frecuente tratar sobre los contaminantes emergentes, en referencia a aquellos contaminantes que a pesar de llevar años en el ambiente han pasado durante varios inadvertidos y de los cuales se conocen poco, por lo mismo que no se han planteado legislaciones que regulen a los mismos (Gil, Soto, Usma, & Gutiérrez, 2013). En la actualidad se los analiza por sus concentraciones y la incidencia que tienen los mismos sobre el medio ambiente, la calidad del agua y sobre la salud de las personas.

Los nuevos flujos migratorios que experimentan las ciudades cada año, así como las extensas áreas urbanizadas son retos que se enfrentan las autoridades locales, ya que eso implica una extensión de su infraestructura en

el tema de vivienda, movilidad, servicios básicos, seguridad, etc. La región de América Latina y el Caribe es considerada la más urbanizada del mundo (FAO, 2017). De acuerdo al Foro Económico Mundial en su informe Migración y su impacto en las ciudades, 2017. Destaca que la planeación urbana de una ciudad debe considerar a la migración como un factor incidente con el objetivo de garantizar los recursos suficientes para atender las necesidades de la población. Los municipios quienes son encargados de la gestión de las aguas residuales en las ciudades se ven en la obligación de fortalecer sus capacidades para alcanzar los objetivos del saneamiento.

Además del crecimiento de la población urbana, los ciudadanos han visto también como sus ingresos han aumentado, lo que se refleja en un cambio en sus hábitos de consumo y en la dieta, el consumo del agua potable ha ido aumentando así como productos cuya fabricación requiera grandes cantidades de agua (FAO, 2017). Con una mayor demanda de agua potable y el aumento de la generación de aguas residuales, se pone a prueba la capacidad de saneamiento y tratamiento de las aguas residuales, el agua residual es un recurso que se debe aprovechar pero se debe brindar las garantías necesarias para su consumo.

## **6. EL AGUA RESIDUAL Y LOS ANTIBIÓTICOS**

Los antibióticos y demás fármacos ingresan principalmente al agua residual a través de las excretas humanas y así como también productos no utilizados son arrojados al retrete. El uso de productos para el cuidado personal, productos farmacéuticos y demás productos relacionados a la salud humana se han identificado como contaminantes emergentes y se han convertido en una amenaza para los medios acuáticos. Se han descrito en todo el mundo una amplia gama de productos farmacéuticos, que se ha detectado en aguas superficiales, sedimentos y aguas subterráneas, que están asociadas con la eliminación inadecuada de aguas residuales y su concentración aumenta cada día debido a la industrialización, aumento de la población, urbanización y malas prácticas agrícolas (Kumar, 2018; Rizzo, 2013). El ser humano metaboliza los distintos componentes de los antibióticos en un amplio rango, algunos se

metabolizan en un 90% o más, mientras que otros sólo un 10% o en algunos casos menos. (Kümmerer, 2009)

Las aguas residuales son protagonistas en la propagación de la resistencia a los antibióticos, el agua disuelve antibióticos industriales que se enlazan a partículas del suelo (sedimentos) retrasando su biodegradación, permitiendo que permanezcan en el ambiente durante largos periodos (Baquero, Martínez, & Cantón, 2008)

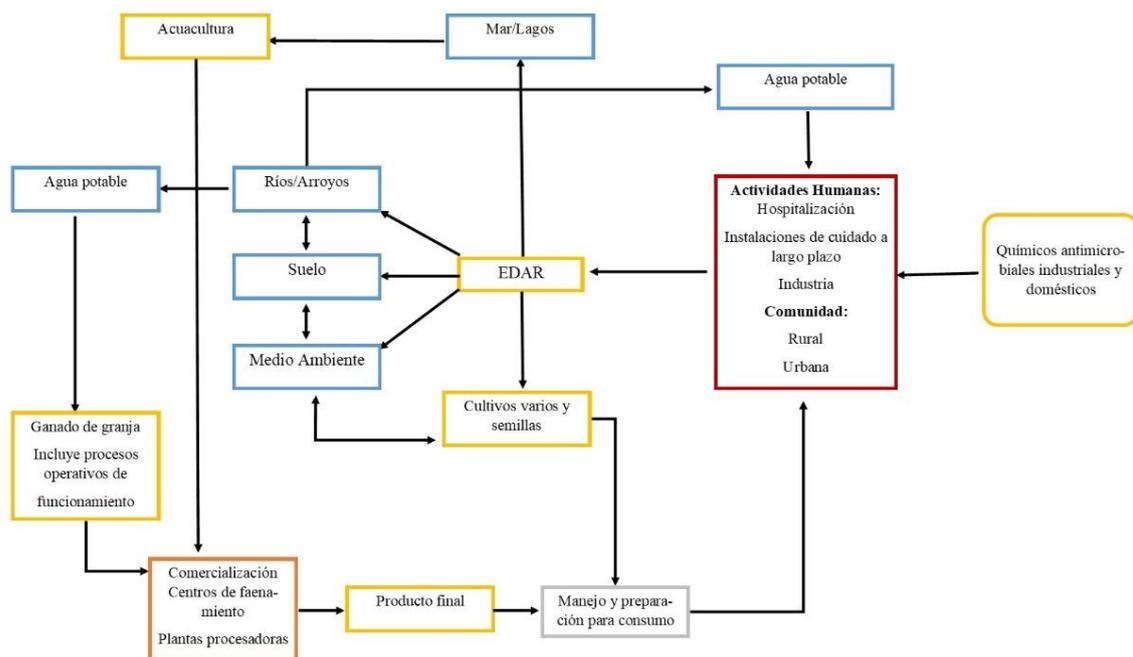


Figura 3: Diseminación de los antibióticos y resistencia a los antibióticos

Fuente: (Davies & Davies, 2010)

Los genes de resistencia antibiótica se encuentra en las excretas que llegan a las EDARs generando una piscina genética, muchas bacterias que se encuentran en esta piscina contiene genes de resistencia de bacterias nativas de este tipo de aguas (Baquero, Martínez, & Cantón, 2008).

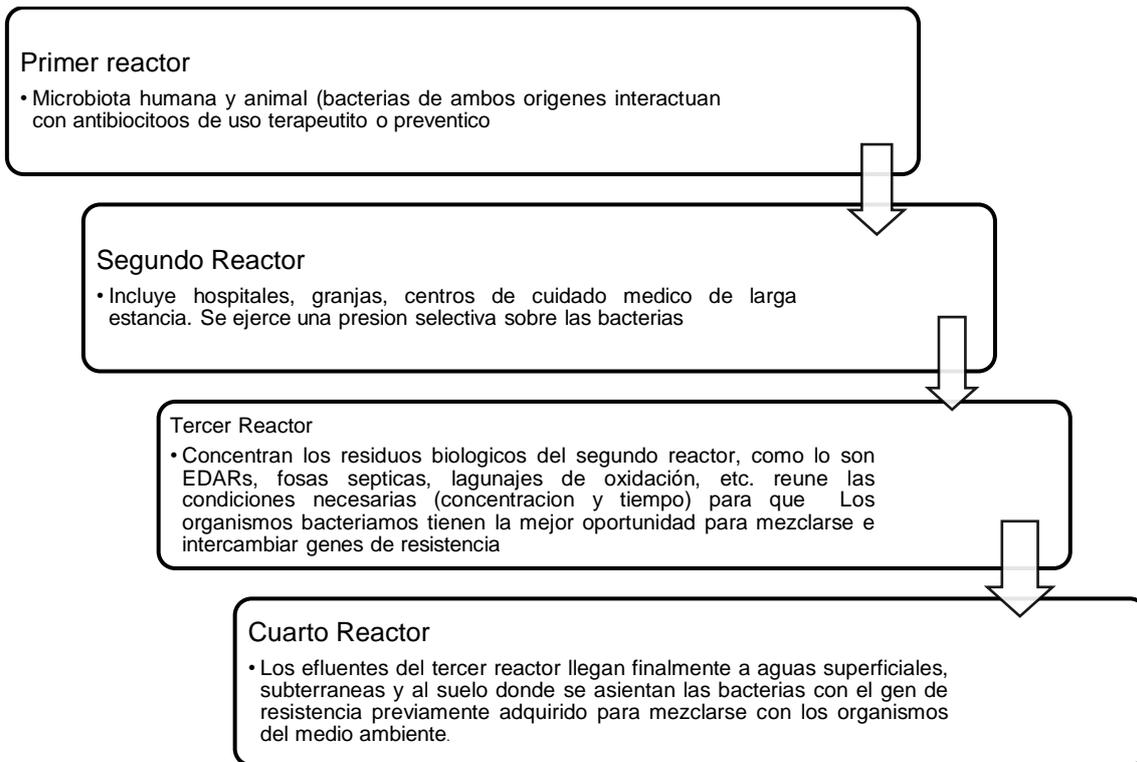
Últimos estudios han demostrado que las bacterias nativas (ambientales) poseen las mismas capacidades de portar, adquirir y diseminar mecanismos de resistencia a antibióticos, enfocando la investigación ya no solo al ámbito clínica humano, sino también a la veterinaria y agricultura (Calle & Arias, 2018)

Los significativos niveles de concentración de antibióticos se han asociado a la toxicidad crónica y resistencia a los antibióticos en especies bacterianas. Los compuestos de los fármacos prevalecen en el medio. Los compuestos fármacos son liberados continuamente al medio ambiente desde fuentes antropogénicas (Rizzo, y otros, 2013).

Se estima que el consumo de antibióticos a nivel mundial está entre 100.000 y 200.000 toneladas anuales, en la Unión Europea y Suiza se considera que cerca del 65% del total de antibióticos son destinados para el uso en pacientes, mientras que la diferencia se lo emplea en la veterinaria; mientras que en Estados Unidos de las 22.700 toneladas métricas que se consume anualmente el 50% es destinado para su uso en animales. Dentro de la Unión Europea los países que más consumen antibióticos son: Francia, España, Portugal y Bélgica, y los que menos consumen son: Austria, Alemania, Suecia, Dinamarca y los Países Bajos. (Kümmerer, 2009)

El aporte permanente de antibióticos a las aguas residuales y por ende su diseminación hacia el medio ambiente afectando de manera especial a las masas de agua han causado alarma entre autoridades de distintos niveles de mando, por las consecuencia que conllevan la resistencia a los antibióticos. El uso extensivo de antibióticos ha contribuido al desarrollo de genes de resistencia en las bacterias reduciendo el potencial terapéutico contra patógenos en humanos y animales. (Rizzo, y otros, 2013)

Para entender un poco mejor como influye los antibióticos en el agua residual Baquero, Martínez, & Cantón (2008), nos habla sobre la existencia de cuatro “reactores genéticos”, que son lugares donde las bacterias encuentran las condiciones ideales para una evolución genética, es decir los reactores genéticos tienen una alta conectividad biológica donde las bacterias se encuentran a liberta de generar mutaciones y compartirlas mediante transferencia horizontal.



*Figura 4: Reactores genéticos*

Fuente: (Baquero, Martínez, & Cantón, 2008)

La mayoría de ríos desembocan al mar y con ellos llevan toda la contaminación que arrastran desde aguas arriba, se estima que el 90% de las cepas bacterias del agua marina son resistentes a más de un antibiótico y el 20% son resistentes al menos a cinco. El estudio de la resistencia antibiótica en organismos acuáticos nativos nos da una idea de la afección de los ecosistemas acuáticos por la acción del ser humano. Se encuentra una mayor concentración de resistencia en las líneas de costa y puntos cercanos a las bahías antes que en mar abierto. (Baquero, Martínez, & Cantón, 2008). Las bacterias en ambientes acuáticos pueden estar continuamente expuestas a residuos de antibióticos. (Rizzo, y otros, 2013)

### **6.1 Principales fuentes de ingreso de antibióticos a las aguas residuales**

El agua residual proveniente de hospitales y de granjas de ganadería intensiva son quizás la mayor fuente de patógenos, organismos resistentes a los antibióticos y genes de resistencia a los antibióticos que se libera en el medio ambiente. (Baquero, Martínez, & Cantón, 2008)

### 6.1.1 Antibióticos de uso veterinario

De acuerdo a la Organización mundial de la salud (OMS) se destina cerca de la mitad de producción mundial de antibióticos al uso en animales enfermos y se emplea también como promotores de crecimiento del ganado. En la década de los años 50 se descubrió que al dar al ganado dosis mínimas de tetraciclina su crecimiento mejoraba. (Santos, Anglada, E-libro, & Corp., 2002)

Las bacterias de origen animal pueden transmitir resistencia a otras bacterias del entorno a través de la cadena alimenticia o por excretas de los animales (Santos, Anglada, E-libro, & Corp., 2002). Muchas bacterias que son inofensivas para los animales pero causan daño en el ser humano se transmiten principalmente a través de la cadena alimenticia. En el año de 1998 se originó un brote de salmonelosis multiresistente, enfermando a 25 personas y matando a 5 se detectó la cepa en un lote de carne de cerdo. (Santos, Anglada, E-libro, & Corp., 2002)

Se encontraron concentraciones altas ( $20 \times 10^3$  ng/ml) de sulfonamidas en el agua residual de una granja de cerdos en Vietnam. La detección de sulfonamidas se ha sugerido emplearla como trazador de contaminación. (Baquero, Martínez, & Cantón, 2008)

De acuerdo a estudios relacionados a granjas de cerdo se encontró agentes antibióticos como macrólidos y tetraciclina, lo que ocasiona resistencia en enterococos en sus descargas. Se comprobó también que la concentración anteriormente mencionada aumentaba conforme el recorrido de la masa de agua disminuía de pendiente. (Baquero, Martínez, & Cantón, 2008)

Se han presentado un estudio sobre los toxicidad crónica de ciertos grupos de antibióticos usados frecuentemente en veterinaria y acuicultura, a través de la inhibición crónica bioluminiscencia se detectaron altos volúmenes. (Rizzo, y otros, 2013)

De igual manera la OMS recomienda una serie de buenas prácticas que deben llevar las granjas para evitar la expansión de la problemática de la resistencia a los antibióticos:

- Los antibióticos deben ser administrados bajo supervisión veterinaria y se establece límites máximos de residuos, es decir el antibiótico debe haberse eliminado en mayor medida antes del faenamiento y distribución para su consumo bajo el manejo de buenas prácticas en todos los niveles de producción del alimento.
- Evitar el consumo de antibiótico para el crecimiento y para evitar posibles enfermedades en animales sanos. Además de fomentar la seguridad biológica en granjas y la vacunación

### **6.1.2 Antibióticos y la agricultura**

El uso de los antibióticos en la agricultura data desde el año 1950, cuando se introducen como agentes de control para ciertas enfermedades bacterianas de frutas, vegetales y plantas ornamentales de alto valor. En los Estados Unidos el consumo de antibióticos para la agricultura representa menos del 0.5% del total de consumo de antibióticos. (Kümmerer, 2009)

Los antibióticos ingresan a la agricultura principalmente a través de las excretas de animales que son usados como fertilizantes y también mediante lodos obtenidos de distintos tratamiento de depuración de aguas residuales. Se han realizado pruebas de lixiviados en lodos donde se encontró al menos 1% de Flouroquinolonas en lodos primarios y en secundarios se encontró altas concentraciones del mismo antibiótico. En EDARs de China se realizó un estudio donde se determinó altas concentraciones de macrólidos en los efluentes, siendo esta concentración aún más alta que las aguas sin tratar. (Baquero, Martínez, & Cantón, 2008). Los lodos resultados de los distintos procesos biológicos que se emplean en las EDARs son una ruta de entrada directa de los antibióticos hacia el medio ambiente, ya que se suele usar estos se para enriquecer los suelos de cultivo. (Peñate, Haza, Wilhelm, & Delmas, 2009)

La capacidad de algunos antibióticos de absorberse sobre los lodos generados por las EDARs nos permite evaluar el impacto de los mismos en el medio ambiente. De acuerdo a ensayos realizados en laboratorio, se determinó que se elimina cerca del 65% de ciprofloxacina que ingresa al sistema, luego el 78% de esta cantidad puede ser extraída de lodos, lo que nos indica que en realidad no existe una verdadera biodegradación del compuesto. (Peñate, Haza, Wilhelm, & Delmas, 2009)

Algunos estudios han demostrado que existe cierto porcentaje de absorción por parte de las plantas de antibióticos de uso veterinario que se encuentran en el suelo, plantas como zanahorias, lechuga y maíz. La exposición a este tipo de antibióticos podría afectar la salud de las personas. (Kümmerer, 2009)

En algunos países los lodos procedentes de las EDARs se emplean como fertilizantes, en algunos países europeos esta práctica está prohibida y son incinerados. Al emplear los lodos donde los antibióticos se han adherido para su remoción dentro del tratamiento de lodos activos, es considerado otro ingreso de los antibióticos hacia el medio ambiente (Rizzo, y otros, 2013). Se considera a la agricultura como fuente de aumento en la prevalencia y dispersión de microorganismos resistencia a antibióticos. (Calle & Arias, 2018)

### **6.1.3 Antibióticos y hospitales**

En los últimos años se han catalogado a los fármacos como una nueva clase de contaminante, estos productos incluyen antibióticos, hormonas, analgésicos, tranquilizantes y productos relacionados al tratamiento de enfermos con cáncer (quimioterapia). La contaminación por fármacos no proviene solamente a través de la excretas sino también desde la fabricación de los mismos hasta la disposición inadecuada de los desechos de estos productos. (Peñate, Haza, Wilhelm, & Delmas, 2009)

Diversos estudios han citado la presencia de ciertos fármacos que se pueden encontrar en los efluentes de EDARs de hospitales, industrias farmacéuticas y

por ende en diferentes masas de agua. (Peñate, Haza, Wilhelm, & Delmas, 2009). Los fármacos frecuentemente identificados en masas de agua son los siguientes: antiinflamatorios/analgésicos, reguladores lipídicos, esteroides/hormonas, agentes citostáticos, diuréticos,  $\beta$ -bloqueadores y antibióticos; entre los antibióticos se han reportado presencia de: penicilina, sulfametoxazol, eritromicina, ciprofloxacina, clortetraciclina, trimetoprima, oxitetraciclina, amoxicilina y lincomicina. Los antibióticos en el medio ambiente pueden inducir al desarrollo de resistencia bacteriana. Además se ha comprobado que antibióticos como: tetraciclina, oxitetraciclina y la clortetraciclina afectan al crecimiento, reproducción y movilidad de diferentes organismos. (Peñate, Haza, Wilhelm, & Delmas, 2009)

Peñate, Haza, Wilhelm & Delmas (2009), realiza una recopilación de los distintos tipos de fármacos que se han reportado en masas de agua, aguas residuales y lodos, en la siguiente tabla se refiere exclusivamente a los antibióticos.

<b>País</b>	<b>Antibiótico</b>	<b>Fuente</b>
Alemania	Sulfapiridina, sulfametoxazol, trimetoprima, azitromicina, claritromicina, roxitromicina	Lodos de EDAR
Francia	Ornidazol, sulfatoxazol, sulfametacina, ácidos pipemídico, oxolínico, nalidíxico, norfloxacino, ofloxacino, ciprofloxacina, flumequina	Ríos
España	Trimetoprima, eritromicina	Efluente hospitalario
Noruega	Trimetoprima, ciprofloxacina, sulfametoxazol, tetraciclina	Efluentes hospitalarios y de plantas de tratamiento
Estados Unidos de América	Clortetraciclina, ciprofloxacina,	Afluente, efluente y lodos de una planta de

	claritromicina, clindamicina, sulfadimetoxina, sulfametazina, sulfametiazol, sulfametoxazol, sulfatiazol, sulfisoxazol, tetraciclina	tratamiento
--	--	-------------

*Tabla 1: Presencia de antibióticos en masas de agua, aguas residuales y lodos*

Fuente: (Peñate, Haza, Wilhelm, & Delmas, 2009)

Las aguas residuales de afluentes hospitalarios al igual que las aguas residuales de la industria farmacéutica, presentan una carga elevada y una mezcla compleja de fármacos en su composición, además que su baja relación DBO<sub>5</sub>/DQO genera inconvenientes al momento de la aplicación de tratamientos biológicos convencionales para disminuir su poder contaminante dentro de los límites máximos permisibles, por lo que siempre se recomendará la apuesta hacia el uso y desarrollo de nuevas tecnologías para la depuración de sus aguas residuales. (Peñate, Haza, Wilhelm, & Delmas, 2009)

Los procesos de producción de antibióticos y otros fármacos o procesos de limpieza periódica en la industria farmacéutica generan residuos que no pueden ser fácilmente removidos con tratamientos biológicos. (Gálvez, y otros, 2001)

## **6.2 Las EDAR como medio de transmisión para la resistencia a los antibióticos**

Los antibióticos no son metabolizados en su totalidad por el ser humano o por los animales, quiere decir que después de su administración el antibiótico o sus metabolitos es excretado en el efluente y llegando así a las EDARs. La fracción no metabolizada se excreta con un compuesto todavía activo, se estima que el 70% de los antibióticos consumos en Alemania se excretan sin cambios en sus componentes. (Kümmerer, 2009)

Las EDAR son consideradas “puntos calientes”, para la propagación de la resistencia a los antibióticos (Rizzo, y otros, 2013), en las EDARs la transferencia horizontal de genes encuentra sus condiciones ideales como lo son: densidad bacteriana alta, aumentando la posibilidad de propagar genes de resistencia a las bacterias de una misma especie u otra (Calle & Arias, 2018). Los ambientes acuáticos brindan las condiciones necesarias para la dispersión de la resistencia a los antibióticos en organismos bacterianos. Las bacterias de distinto origen ya sean animal, humano o propias del lugar, interactúan juntas son propensas al intercambio de genes. Además al estar en contacto con antibióticos, metales pesados y desinfectantes, es seguro que bajo estas condiciones de sobreexposición a estos agentes mencionados las bacterias desarrollen distintas resistencias. (Baquero, Martínez, & Cantón, 2008)

Las EDARs están consideradas una fuente de expansión de la resistencia de los antibióticos y como una de las principales fuentes de liberación de antibióticos hacia el medio ambiente, en la mayoría de las estaciones depuradora sus efluentes son arrojados a masas de agua dulce, y si no han recibido un correcto tratamiento por desinfección con cloro, es probable que bacterias resistencias lleguen al ecosistema a través de aguas superficiales (Baquero, Martínez, & Cantón, 2008; Rizzo, y otros, 2013)

Las EDAR actúan como grandes piscinas genéticas donde microorganismos que llevan su resistencia intrínseca debido a los antimicrobianos que ellos mismo producen y estos genes característicos pueden ser transferidos a otros microorganismos no resistentes, en presencia de los antibióticos sujetos a presión selectiva este problema se agudiza. (Calle & Arias, 2018). Las EDARs desempeñan su papel en la propagación de la resistencia a los antibióticos, ya que los residuos farmacéuticos ingresan al ciclo del agua por las estaciones depuradoras de aguas residuales hacia las masas de agua, ya que muchos de estos compuestos no son removidos durante la depuración. Algunos productos farmacéuticos debido a su composición pueden persistir por largos periodos en el agua. Además muchos fármacos son vertidos directamente al medio ambiente. (Gil, Soto, Usma, & Gutiérrez, 2013)

La efectividad de remoción de antibióticos de una EDAR dependerá principalmente de los distintos procesos (físico, químico, biológicos y tratamiento avanzado) que se realicen en la misma, así como también las características de composición físico-química de los antibióticos y sus condiciones de operatividad) (Rizzo, y otros, 2013)

En los ríos urbanos de Japón se encontró un alto número de agentes antibióticos como sulfonamidas o macrólidos. (Baquero, Martínez, & Cantón, 2008). En Australia se realizaron pruebas con toma de muestras cercana de los efluentes de las EDARs y se comprobó los efectos que tienen el tratamiento de las aguas residuales a la resistencia de los antibióticos la encontrarse resistencia en *Escherichia Coli*. (Baquero, Martínez, & Cantón, 2008).

De igual manera un estudio de Schlüter, Krause, Szczepanowski, Goesmann, & Pühler, (2008) realizado en EDARs determinó un incremento notable de la familia de la proteína  $\beta$ -lactamasa, lo que surge que los plásmidos de bacterias provenientes de EDARs codifican diferentes enzimas que poseen actividad  $\beta$ -lactamasa hidrolizantes, que corresponden a genes de resistencia a los antibióticos.

Las bacterias que se encuentran dentro de las EDARs son determinantes para la transmisión de resistencia a los antibióticos por su capacidad de codificar plásmidos. Las EDARs actúan como reservorios para estas bacterias. (Schlüter, Krause, Szczepanowski, Goesmann, & Pühler, 2008). Las bacterias de las EDARs poseen plásmidos genéticamente estabilizados y móviles, y se evidencia que las bacterias que se encuentran en la EDARs tienen predisposición para la replicación de plásmidos. Los plásmidos frecuentemente codifican módulos asegurando su movilidad, pueden ser móviles o auto trasmisibles (Schlüter, Krause, Szczepanowski, Goesmann, & Pühler, 2008)

Los datos obtenidos en un estudio realizado por Schlüter, Krause, Szczepanowski, Goesmann, & Pühler, (2008). Encontró plásmidos móviles e incluso auto trasmisibles relacionados a la resistencia a los antibióticos en

EDARs. Se analizaron bacterias locales de las EDARs de distinto origen: patógenos Gram negativo de humanos, bacterias patógenas oportunistas y algunas bacterias Gram positivas.

El impacto de los procesos para el tratamiento de aguas residuales se comprueba en un estudio realizado en el año 2009, donde se determinó la prevalencia de resistencia a los antibióticos en la bacterias *Acinetobacter* spp, una vez que el efluente final era arrojado a una masa de agua, se comprobó que la resistencia a los antibióticos era significativamente mayor aguas abajo que en el punto de descarga aguas arriba. (Rizzo, y otros, 2013)

### **6.2.1 Remoción de antibióticos**

La eliminación de antibióticos dentro del agua residual significa que el compuesto original ya no es detectable a un análisis específico, durante su estancia dentro de la EDAR o en una fase del muestreo. (Kümmerer, 2009)

Eliminar del medio ambiente los componentes orgánicos, requiere de varios procesos que pueden ser biológicos como la biodegradación por bacterias y hongos, o procesos no biológicos como sorción, hidrólisis, fotólisis y procesos de óxido reducción. (Kümmerer, 2009)

Como se ha mencionado anteriormente el catálogo de antibióticos de uso humano y veterinario, es muy extenso y a eso debemos sumarle la falta de segregación de aguas contaminadas por fármacos, convierte a la EDAR en un “punto caliente”, donde confluyen antibióticos y bacterias indistintamente. A continuación trataremos sobre los principales tratamientos que se están empleando en la actualidad y sus resultados para las distintas clases de antibióticos que se recoge en varios estudios.

#### **6.2.1.1 Tratamiento biológico**

La eliminación y transformación de los antibióticos durante el tratamiento secundario se puede llevar a cabo mediante procesos biológicos (biodegradación) o procesos físicos (adsorción, hidrólisis o fotólisis). La remoción de los antibióticos depende de la adherencia a los lodos generados durante el proceso de depuración para su degradación y transformación. (Rizzo, y otros, 2013)

Durante el tratamiento secundario los antibióticos puede ser sorbidos por los flocs, sólidos suspendidos o por los lodos activos, los antibióticos ya adheridos a los elementos previamente mencionados son desalojados de la fase acuosa del tratamiento, a través de la precipitación para ser finalmente retirados con los desechos de lodos que se han retirado y continuar con el proceso para el desalojo final de lodos. La susceptibilidad de los lodos para ser adsorbidos por parte de los lodos activos, se mide a través de la constante de sorción  $K_d$ , mientras mayor sea el valor de esta constante mayor será la cantidad de antibiótico adheridos a los lodos. (Rizzo, y otros, 2013)

De acuerdo a la compilación de datos realizada por Tolls (2001), que los antibioticos poseen un amplio rango de movilidad ( $0.2 < K_d < K_{sólido} < 6000$  L/kg). El coeficiente de sorción para la asociación de tetraciclina y ácido carboxílico quinolona entre materia orgánica disuelta ( $K_d < K_{DOM}$ ), varía entre 100 – 50.000 L/kg. Sólo existen unos pocos casos en los que se ha determinado datos similares para sedimentos y lodos, para el resto de compuestos la variación es no considerable como baja para los sorción de carbón orgánico. La capacidad de sorción de lodos o sedimentos se ve influenciada por otros factores como la participación hidrofóbica, es decir el coeficiente  $K_d$ , variaría entre lodos de EDARs y suelo. (Kümmerer, 2009)

En tratamientos de lodos de las EDARs se han encontrados potenciales concentraciones activas de agentes antimicrobianos a lo largo de los años, como sulfonamidas, macrólidos, cefalosporinas o flouroquinolonas, cuyos valores varían de acuerdo a las época del año siendo sus concentraciones más altas en el invierno. Los episodios lluviosos favorecen a su dispersión. (Baquero, Martínez, & Cantón, 2008)

Según Rizzo, y otros, 2013, nos revela los porcentajes de remoción para los tipos de antibióticos más comunes que pueden ser removidos mediante tratamiento biológico:

**Betalactámicos:** se han reportado remoción del 90% en el tratamiento secundario, biológico. De acuerdo a varios estudios se ha estimado altos porcentajes de remoción. Se reportaron remoción de 82% para tratamiento de lodos activos y superiores al 94% en reactores biológicos de membranas. Un estudio realizado en cuatro EDARs taiwanesas reportaron remociones de cefalexina entre 36-99.8%, aplicando procesos combinados de tratamiento biológico secundario y desinfección (UV o cloración).

**Macrólidos:** se analizó remociones de roxitromicina con un porcentaje de remoción entre el 40-46% en un tratamiento secundario convencional de lodos activos, mientras que un estudio en EDAR alemana el porcentaje de remoción fue del 33%. Los valores de remoción más altos >50% para roxitromicina se obtuvieron en reactores biológicos de membranas (MBR). Para eritromicina sus porcentajes de remoción para los mismos tratamientos fueron de 15-26% en lodos activos y un 91% para reactores biológicos de membrana (MBR). Macrólidos pueden ser sorbidos por la biomasa a través del intercambio catiónico que se da en condiciones de pH 7-8 de las aguas residuales. Se comprueba que la remoción de macrólidos es mayor en MBR que en tratamiento convencional de lodos activos.

**Sulfonamidas:** el porcentaje de remoción de las sulfonamidas depende de varios factores: 1. No se conoce claramente la manera que los antibióticos son metabolizados en el ser humano y llegan a las excretas, a menudo las EDAR presentan concentraciones considerables de sulfonamidas en sus aguas residuales 2. Las condiciones operativas de las EDARs así como los tiempos de retención y la presencia de compartimientos anaeróbicos. Se han detectado porcentajes de remoción entre el 72.8% al 100% en EDARs de Hong-Kong mientras que en EDARs Chinas solo se alcanzó un 50% de remoción

**Trimetoprim-sulfametoxazol:** ambos antibióticos están relacionados al ser administrados en combinación. Según algunos estudios han demostrado

que organismos nitrificantes son capaces de degradar al antibiótico, sugiriendo la importancia de las zonas aeróbicas dentro del proceso de depuración; quizás este factor sea decisivo para justificar la variación de porcentajes de remoción que se ha encontrado de este compuesto, en EDARs de Hong Kong se ha encontrado porcentajes de remoción entre el 13 y 42%, 74% Taiwán y 69% alemanas. También se reportaron porcentajes altos de remoción en Australia, 94%. Al igual macrólidos se ha demostrado la influencia del tiempo de retención, aumentado el porcentaje de remoción mientras se incrementa el tiempo de retención.

**Quinolonas:** en una EDAR de Suecia se encontró los porcentajes de remoción para ciprofloxacina y norfloxacino del 87% mientras que para ofloxacina del 86%, un estudio posterior donde se empleaba tratamiento de lodos activos y posterior coagulación y floculación arrojó los siguientes porcentajes de remoción: ciprofloxacina >90%, norfloxacino >70% y ofloxacina del 56%. Se realizaron análisis en EDAR donde el tratamiento secundario era un reactor biológico de membrana, y su porcentaje de remoción fue del 51%, probablemente debido a la baja producción de lodo que genera un MBR en relación a los lodos activos, son los lodos quienes mediante sorción remueven a las quinolonas de las aguas residuales.

**Tetraciclinas:** son los antibióticos que más frecuentemente se encuentran en las aguas residuales, tienen propiedades complejas y pueden fácilmente enlazarse con el calcio e iones similares, estabilizándose para unirse con los sólidos en suspensión o los lodos. No se ha encontrado evidencia que las tetraciclinas se biodegraden sino más bien su remoción se debe a la sorción en los lodos activos. En EDARs de Taiwán se determinó porcentajes de remoción entre el 67.9% al 100%, sus valores más altos de remoción (89%) se han encontrado en MBR con un tiempo de retención entre de 60 días. En lodos activos y posterior cloración su remoción fue del 78% para clortetraciclina y 67% para doxiciclina.

Se ha determinado el máximo valor de adsorción para penicilina G, bajo condiciones de pH=6 y temperatura de 35°C, el equilibrio de aceptación del sorbente aumentó al aumentar la concentración inicial de penicilina G hasta los

1000 mg/L, la capacidad de adsorción de la penicilina G se determinó en 330 mg/L en lodos activos. (Kümmerer, 2009)

A pesar de los altos porcentajes de remoción se mostraron anteriormente en las EDARs el tratamiento biológico, crea un ambiente idóneo para el desarrollo de la resistencia y su propagación, debido a la mezcla bacteriana con concentraciones subinhibitorias. Las bacterias están continuamente expuestas a altos niveles de antibióticos (Calle & Arias, 2018; Rizzo, y otros, 2013). La prevalencia de los genes de resistencia en las aguas residuales depende: características iniciales del agua residual, tipo de tratamientos a emplearse, operatividad de la EDAR, etc. (Rizzo, y otros, 2013)

### **6.2.1.2 Membrana de filtración**

La remoción de antibióticos a través de la filtración mediante membranas puede ocurrir por diversos mecanismos, en primer lugar se da la adsorción a los antibióticos hidrófobos o los que tienen un enlace fuerte con el hidrogeno, son removidos más fácilmente en las etapas iniciales de filtración. También tienen un papel importante las características electroestáticas de los solutos, la remoción también se da porque los solutos con carga o sin carga generan un estado estable para el rechazo de los mismos. Se cree que al incrementarse la carga negativa en la superficie de la membrana, aumenta el rechazo electroestático de especies iónicas, al mismo tiempo que incrementa la capacidad de adsorción de solutos no iónicos (Rizzo, y otros, 2013). Estos mecanismos dependen de las propiedades físicas químicas del compuesto los antibióticos, características del agua residual donde se encuentren y características de la membrana.

Las membranas empleadas para los procesos de remoción, son membranas cuyo tamaño de poros sea pequeño y de acuerdo al tamaño de poro a emplearse la filtración por membranas se clasifica en: nano filtración (tamaño del poro  $0.001\mu\text{m}$ ) y osmosis inversa (tamaño del poro  $<0.001\mu\text{m}$ ). Según algunos estudios se ha logrado efectividades de remoción del 90% en remoción mediante nano filtración u osmosis inversa, para varios tipos de antibióticos

incluidos: quinolonas, sulfonamidas y tetraciclinas. Un estudio realizado en el año 2004, en una farmacéutica para productos veterinarios se comprobó la efectividad de remoción de residuos de antibióticos de sus aguas residuales mediante nano filtración y osmosis inversa. También se ha logrado remoción del 99% en MBR complementado el proceso de depuración mediante membranas de filtración. El uso de membranas de filtración como tratamiento complementario para los biológicos, es altamente recomendable ya que no solo ha demostrado ser efectiva con la remoción de antibióticos sino también con una amplia gama de solutos. (Rizzo, y otros, 2013)

### **6.2.1.3 Filtro de Carbón Activo**

El proceso de adsorción nos permite remover una sustancia soluble del agua por medio un sólido, en este caso es el carbón activo. El tratamiento de carbón activo permite que los componentes de antibióticos que aún no se han eliminado sean removidos mediante adsorción. El proceso de adsorción se realiza de la siguiente manera: (i). El soluto es transportado hacia una columna que contiene el carbón, dependiendo de la temperatura y las características del soluto y las características del agua residual la activa del carbón activo variara su eficacia de remoción. (ii). El agua pasa constantemente a través de la columna de carbón. (iii). A través de una estructura porosa se produce una difusión molecular entre la superficie del adsorbente y el soluto. (iv). El paso permanente del agua con el soluto, produce una acumulación de materia en el filtro. (Rizzo, y otros, 2013; Metcalf & Eddy, 1995)

La eficiencia de la adsorción de antibióticos por medio de carbón activo se verá alterado por la concentración inicial del compuesto a remover así como también el pH, temperatura del agua y presencia de otros compuestos en el agua. (Rizzo, y otros, 2013)

Se han encontrado reducciones entre 49 – 99% de distintas concentraciones de antibióticos en el agua residual, utilizando carbón activo en polvo (PAC) con un tiempo de contacto de 4 horas. (Rizzo, y otros, 2013). El filtrado del agua

residual a través de filtros de carbón activo se muestra prometedoras para la remoción de tetraciclinas y sulfonamidas. (Baquero, Martínez, & Cantón, 2008)

A pesar de sus significativos porcentajes de remoción, el mantenimiento de un filtro de carbón activo exige una serie de medidas a considerar para su correcto funcionamiento. Debido a la constante acumulación de sustancia en el filtro el mismo debe ser reemplazado periódicamente. (Metcalf & Eddy, 1995)

También se debe considerar que la aplicación de carbón activo en un complementario para el tratamiento secundario biológicos de una EDAR, se encontrara con materia orgánica disuelta, lo que generaría que la adsorción de antibióticos y otros micro contaminantes se reduzca, ya que la materia orgánica disuelta presenta mayor tamaños era más fácilmente adsorbida por el carbón. (Rizzo, y otros, 2013)

#### **6.2.1.4 Desinfección por cloración**

Durante largo tiempo la cloración ha sido el método más empelado para potabilización de agua por su uso para la eliminación de patógenos del agua, de igual manera el tratamiento de cloración se ha empleado en el tratamiento de aguas residuales previo a su descarga a masas de agua, actuando como receptores finales. (Rizzo, y otros, 2013)

	(mg*min)/L
<b>Cloración Libre (0.5 mg/L, pH 6-7)</b>	0.02 – 0.03
<b>Dióxido de cloro</b>	0.4 – 0.8
<b>Monocloraminas (pH 8-9)</b>	95 – 180

Tabla 2: Valor CT (ciclo umbral), a 5°C para la eliminación de 1 log de *Escherichia Coli*

Fuente: (Jorge Pérez Serrano, 2019)

Algunos genes de resistencia a los antibióticos (ARG) pueden ser removidos parcialmente por los tratamientos convenciones de una EDARs, pero existen

un largo número que logra sobrevivir a los mismo en el efluente porque las EDARs convencionales no fueron diseñadas para remover contaminantes emergentes. (Zhang, y otros, 2015)

Es frecuente el uso de las siguientes especies cloradas: hipoclorito ( $\text{ClO}^-$ ) tiene el más alto potencial estándar de reducción ( $E_o=1.48\text{V}$ ), cloro gas ( $E_o=1.36\text{V}$ ) y el dióxido de cloro ( $E_o=0.95\text{V}$ ). (Rizzo et al., 2013). El cloro actuó destruyendo los ácidos nucleicos y las membranas celulares de los microorganismos. (Zhang, y otros, 2015). Varios estudios han demostrado prometedores resultados para la remoción de bacterias resistencias a los antibióticos y genes de resistencia a los antibióticos en aguas residuales y agua potable. (Zhang, y otros, 2015)

De acuerdo a varios estudios se ha determinado que la cloración es el método más eficaz para la remoción de antibióticos dentro del agua residual. La cloración es un tratamiento químico y se lo emplea como un tratamiento complementario al tratamiento biológico secundario. La desinfección con dióxido de cloro ( $\text{ClO}_2$ ) contribuye a la remoción de agentes  $\beta$ -lactamasa, elimina cerca del 80% de flouoroquinolonas o tetraciclinas antes de que el efluente llegue a su receptor final que son los ríos o lagos. La remoción de macrólidos es menor debido a su persistencia de permanencia. En casos para que la cloración resulte efectiva requiere dosis al menos de 100 mg/lit. (Baquero, Martínez, & Cantón, 2008)

La cloración consigue degradar antibióticos pertenecientes a los Betalactámicos y procesos más avanzados de depuración como la coagulación, ozonización y radiación ultravioleta UV consiguen eliminar de forma más efectiva los antibióticos. (BERTOMEU BARTUAL, 2017)

Se han reportado porcentajes de remoción del 91% para cefalexina, en una EDAR de lodos activos y seguida de desinfección con resultados del 99%, dando un resultado final de remoción el 100%. (Rizzo, y otros, 2013). En 2012 se realizó una investigación en una EDAR convencional UWTP (urban wastewater treatment plant) de Michigan, Estados Unidos para determinar la

relación entre las concentraciones de tetraciclinas y sulfonamidas y el número de genes de resistencia a los antibióticos. Al realizar una comparativa entre el afluente y efluente, se determinó una reducción entre (2 -3 log) de genes de resistencia a los antibióticos, mientras que no detecto reducción en las concentraciones de tetraciclinas y sulfonamidas a pesar de la desinfección final de cloro. La desinfección por cloro se presenta como la opción viable para la minimización de los efectos (transporte y diseminación), de los genes de resistencia a los antibióticos. (Rizzo, y otros, 2013)

Un estudio de Jia, y otros (2015), al realizar un análisis sobre la influencia de la cloración en los genes de resistencia a antibióticos, determinó en un análisis químico que la cloración se mostró efectiva para la remoción de antibióticos detectables, carbón orgánico total, nitrógeno total, fósforo total y metales pesados. La eficiencia de remoción de los antibióticos oscilo entre el 77.38% y el 100%.

Se han realizado diferentes estudios en donde el efecto del cloro puede incidir en una alteración de las aguas residuales y se podría tratar sobre una posible resistencia a la cloración. (Baquero, Martínez, & Cantón, 2008)

A pesar de lo común del uso de cloración para desinfección del agua residual, se ha detectado una serie de inconvenientes, siendo sus principales desventajas las siguientes: (i). el riesgo de contaminación química debido al bodegaje, movilización y uso. (ii). La posible formación de subproductos procedentes de la desinfección. (Rizzo, y otros, 2013)

La correcta remoción de antibióticos de las aguas residuales mediante cloración requiere de la suficiente concentración de cloro libre y el adecuado tiempo de contacto. (Rizzo, y otros, 2013). Los efectos y la eficiencia de remoción de ARG en aguas residuales aplicando desinfección mediante cloración se han venido estudiando a lo largo de varios años, sin embargo la literatura ha mostrado resultados contradictorios y posturas opuestas en cuando a la eficiencia de la cloración para la eliminación de ARG. En un estudio del 2014 se determinó que se podía eliminar más del 90% de ARG y

bacterias resistentes a antibióticos (ARB) con una dosis de 30 mg/L de cloro pero también otro estudio comprobó que el porcentaje de bacterias resistentes a las tetraciclinas mostraba un pequeño aumento luego de la cloración en un estudio desarrollado en 1984. También se encontró información del año 2011 que concluyó que dosis de 10 mg/L de cloro y un tiempo de exposición de 10 minutos podían contribuir de nuevo al crecimiento y reactivación de ARB en los efluentes secundarios y de esta manera alterar la composición de la comunidad microbiana. (Zhang, y otros, 2015)

Todos los estudios realizados y sus informes constituyen un importante aporte al desarrollo y sobretodo entendimiento del comportamiento de los ARG y ARB en las aguas residuales frente a la desinfección mediante cloración, también se debe tomar en cuenta las condiciones que se realizó cada uno de estos estudios previamente citados, ya que la composición del agua residual y características operativas de la planta afectan de manera directa a los resultados obtenidos.

#### **6.2.1.5 Desinfección por radiación ultravioleta**

Al igual que la cloración la desinfección mediante radiación ultravioleta (UV) es un método frecuente de uso, el cual no produce subproductos y en dosis normales no produce residuos. (Zhang, y otros, 2015). La degradación fotolítica pueda ser directa o indirecta, directa el contaminante absorbe un fotón solar lo que conduce a la ruptura de la molécula, mientras que una degradación indirecta las moléculas que se reproducen naturalmente en el sistema como la materia orgánica disuelta, actúa como especie sensibilizadora (fotogeneradoras) que genera fuertes agentes reactivos como: oxígeno ( $O_2$ ), radicales hidróxido ( $HO^*$ ) o radical alquilo peróxido ( $*OOR$ ) e hidratos de electrones bajo radiación solar. (Rizzo, y otros, 2013). La radiación UV actúa penetrando estructuras transparentes en la célula y al ser absorbida principalmente por las nucleobases de ADN y RNA. (Zhang, y otros, 2015)

Algunos antibióticos son sensibles a la luz como: quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas, tilosina, antibióticos de nitrofurano. Sin embargo no todos sus

componentes son foto degradables. El alcance y la efectividad de la fotólisis directa o indirecta hacia los antibióticos variaran de acuerdo a sus componentes. (Kümmerer, 2009)

Se ha determinado que dosis de UV de 5 mJ/cm<sup>2</sup> podrían eliminar resistencia antibiótica a la eritromicina y tetraciclina en los efluentes de EDARs, también se ha informado que la radiación UV seguida de cloración podría prevenir la regeneración microbiana. (Zhang, y otros, 2015)

Zhang, y otros (2015), durante su experimento aplicó dosis de radiación UV de 249.5 mJ/cm<sup>2</sup>, y obtuvo el máximo log de reducción de tetX y 16S rRNA genes de resistencia, fue de 0.58 y 0.60 respectivamente, mientras que la reducción de otros genes fue de 0.36 – 0.40 log. En el 2009 se reportó durante la aplicación del proceso de radiación UV la remoción de sulfonamidas y quinolonas indicaban porcentajes altos de efectividad entre el 86 – 100%, 24 – 34% para macrólidos mientras que para tetraciclinas y clorotetraciclinas el porcentaje de remoción fue solo del 15% (Rizzo, y otros, 2013)

Para determinar la eficiencia en la remoción de antibióticos mediante radiación UV se debe considerar una serie de factores como: la materia orgánica presente en la mezcla, dosis de UV, tiempo de contacto y la estructura química del compuesto. (Rizzo, y otros, 2013)

La radiación UV es solamente aplicable a las aguas residuales que contengan compuestos fotosensibles y bajas concentraciones de DQO (demanda química de oxígeno) (Rizzo, y otros, 2013) . Sí una sustancia es sensible a luz, su foto descomposición podrá ser significativamente mayor durante el proceso de eliminación. La literatura farmacéutica nos brinda información sobre la sensibilidad de los antibióticos a ciertas condiciones como: luz, humedad y temperatura. La descomposición foto química desempeña un papel importante, como un tratamiento adicional para la eliminación de ciertos tipos de compuestos. La efectividad del proceso depende de la intensidad y frecuencia de la luz. (Kümmerer, 2009)

En relación a la desinfección con cloro, la radiación UV ha mostrado ser menos eficiente en la degradación de antibióticos y de requerir más consumo de energía. (Rizzo, y otros, 2013)

(mJ/cm <sup>2</sup> )	Escherichia Coli
UV dosis (1 log)	1.5 – 4.4
UV dosis (3 log)	4.1 – 7.3

Tabla 3: Valor CT (ciclo umbral), a 5°C para la eliminación de Escherichia Coli

Fuente: (Jorge Pérez Serrano, 2019)

### 6.2.1.6 Ozonización

El ozono se ha empleado durante largo tiempo para el tratamiento de agua potable pero últimamente por su potente poder oxidante ha ido abriéndose espacio en la depuración de aguas residuales. (Rizzo, y otros, 2013)

Se aplicó ozono a dosis de 2 mg/L en el efluente del tratamiento secundario biológico y se obtuvo porcentajes de remoción superiores al 80% para sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol y macrólidos. Un estudio realizado en el año 2002 demostró al aplicar ozono en dosis de 7.1 mg/L durante un tiempo de contacto de 13 minutos, se logró remover >95% de sulfonamidas y trimetoprim-sulfatometoxazol del agua de un río. Otro análisis determinó porcentajes de remoción superiores al 80% para  $\beta$ -lactamasas en agua residual después de un tiempo de contacto de 60min y dosis de ozono de 2.96 g/L/h. (Rizzo, y otros, 2013)

Se alcanzaron los mayores porcentajes de remoción en aguas alcalinas (pH=11) mientras que en ambientes ácidos (pH=3), la eficiencia del ozono se ve afectada. El pH es un parámetro a considerar durante el proceso de ozonización ya que las variaciones del mismo pueden afectar a la velocidad de reacción y también al porcentaje de absorción del ozono. (Rizzo, y otros, 2013) El proceso de ozonización en aguas residuales que contienen antibióticos demostró que varios tipos de antibióticos incluyendo  $\beta$ -lactamasas,

sulfonamidas, macrólidos, quinolonas, trimetoprim-sulfatometoxazol y tetraciclinas, se han removido predominantemente a través de la oxidación directa. El ozono y/o radicales hidroxilos logran desactivar las propiedades bactericidas de los antibióticos atacando o modulando sus propiedades farmacéuticas activas. (Rizzo, y otros, 2013)

Uno de los mayores impedimentos para el uso de esta tecnología es el consumo energético que implica su aplicación por esa razón fue que en 2009 se realiza un estudio, para determinar el consumo de energía en una EDAR en Suiza que se adicione el proceso de ozonificación con el fin de mejorar sus rendimientos. Para una dosis de ozono de 0.6 g O<sub>3</sub>/g carbón orgánico disuelto (DOC), el carbón orgánico disuelto en el efluente fue de 5 g/m<sup>3</sup>, se consumió 0.035 kWh/m<sup>3</sup> que representa el 12% del total del consumo energético que requiere una EDAR típica que es 0.3 kWh/m<sup>3</sup>. Adicional se requiere entre 0.01 – 0.015 kWh/m<sup>3</sup> para la producción de oxígeno puro. (Rizzo, y otros, 2013)

Para obtener mejores resultados en eficiencia de remoción se recomienda trabajar en conjunto el ozono con radiación UV, peróxido de hidrogeno o catalizadores como hierro o cobre. (Rizzo, y otros, 2013)

Todavía no se ha logrado estandarizar el proceso de ozonización para la remoción de antibióticos en el agua residual, en el área operativa y condiciones del agua residual a tratar. (Rizzo, y otros, 2013)

### **6.2.2 Nuevas tecnologías para la depuración de aguas residuales, Procesos Avanzados de oxidación**

Procesos de oxidación avanzada (PAO) son eficientes para el tratamiento de agua residual, estos procesos involucran el uso y generación principalmente del radical hidroxilo (HO<sup>\*</sup>). El radical hidroxilo es un potente agente oxidante y mineralizante de la materia orgánica, que se caracteriza por su baja selectividad de ataque, sus radicales atacan a la parte oxidable de las moléculas orgánicas. (Rizzo, y otros, 2013)

La eficiencia de los procesos de oxidación para la degradación de los antibióticos, se basa principalmente en la composición del agua residual que se desea tratar. Por ejemplo la presencia de materia orgánica disuelta puede generar subproductos de la oxidación, generando un deterioro en la calidad del agua en relación al estado inicial de contaminación de la misma. La presencia de nitratos, carbonos y materia orgánica disuelta pueden interferir en la eliminación de antibióticos por lo tanto reduciendo la efectividad del PAO seleccionado. (Rizzo, y otros, 2013)

Las principales ventajas de los PAO son su flexibilidad frente a las variaciones de la calidad del afluente así como también las pequeñas dimensiones de su equipación. Sin embargo su principal desventaja es su alto costo de operación. (González-Labrada, y otros, 2010)

La versatilidad de los PAO se relaciona directamente al hecho que hay diferentes formas de producir los radicales de hidroxilo, seleccionando el proceso adecuado según las características del agua a tratar y de los objetivos que deseamos cumplir. (Rizzo, y otros, 2013)

#### **6.2.2.1 Fotocatálisis heterogénea con dióxido de titanio ( $TiO_2$ )**

La fotocatálisis con dióxido de titanio es una de las aplicaciones fotoquímicas que ha ido ganando adeptos dentro del ámbito del tratamiento y/o purificación de aguas. La razón por la cual es tan apetecible el uso de esta tecnología es que a diferencia del resto de procesos fotoquímicos, la fotocatálisis heterogéneas con  $TiO_2$  no es selectiva y puede emplearse para tratar mezclas complejas de contaminantes. (Gálvez, y otros, 2001)

La fotocatálisis heterogénea se consigue a través de un semiconductor de  $TiO_2$ , absorbe luz UV para descomponer los contaminantes orgánicos en  $CO_2$ , agua y ácidos minerales inocuos para el medio ambiente, se consigue aplicando iluminación de una suspensión de  $TiO_2$  en una solución acuosa con energía lumínica mayor que su energía de banda, conduce a la formación de pares de electrones de alta energía ( $e^-/h^+$ ) los cuales pueden migrar a la superficie del catalizador y se pueden recombinar produciendo energía térmica o participar en reacciones redox con los compuestos que se adsorben en la

superficie del catalizador. Para degradar los compuestos se emplean además de la luz, sales de hierro y agua oxigenada. (Rizzo, y otros, 2013)

Un estudio para determinar la viabilidad de utilizar el proceso de fotocátalisis de  $\text{TiO}_2$  combinado con  $(\text{UV}/\text{TiO}_2/\text{H}_2\text{O}_2)$  y un reactor biológicos secuencial (SBR) para el tratamiento de un agua residual que contenía amoxicilina y ofloxacina. Se reportó eliminación del 100% de la amoxicilina, empleando 0.8 g/L de  $\text{TiO}_2$  y un tiempo de 120 min, mientras que la remoción de Ofloxacina fue del 60% empleando 3 g/L de  $\text{TiO}_2$  y un tiempo de 120 min. (Rizzo, y otros, 2013)

A continuación se presenta los resultados de degradación de dos catalizadores de  $\text{TiO}_2$  empleados en aguas residuales de la industria farmacéutica utilizando luz solar y dosis de 200 mg/L de  $\text{TiO}_2$  en suspensión.

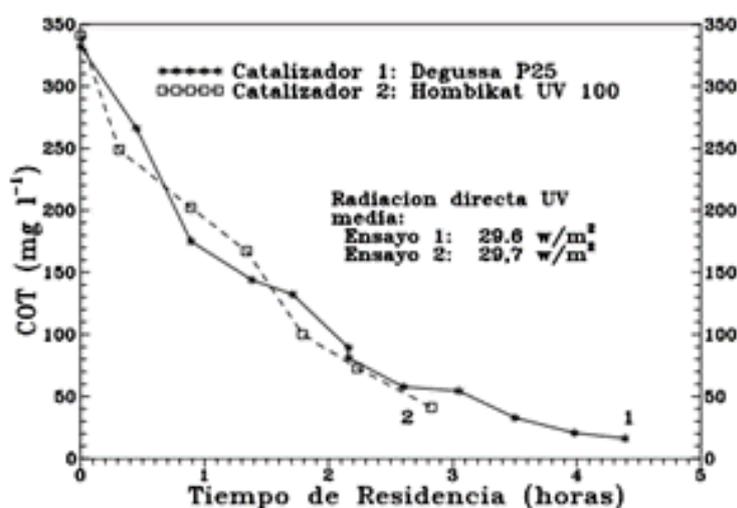


Figura 5: Degradación de carbón orgánico total (COT mg/l)

Fuente: (Gálvez, y otros, 2001)

A pesar de los inconvenientes que generan la fotocátalisis como la posterior necesidad de separación y recuperación de las partículas del catalizador de la mezcla. La fotocátalisis con  $\text{TiO}_2$  nos da algunas características interesantes como la alta estabilidad química en un amplio rango de pH, fuerte resistencia a la descomposición química y foto corrosión, disponibilidad comercial del catalizador y buenos resultados. También se debe considerar que el catalizador es barato y se puede reutilizar. (Rizzo, y otros, 2013)

Las propiedades de los antibióticos a ser tratadas como  $pK_a$  ( $pK_a$  es la magnitud que cuantifica la tendencia que tiene las moléculas a disociarse en una solución acuosa) y la estructura molecular determinaran no solamente la eficiencia de la degradación fotocatalizadora sino también los mecanismos de oxidación de los productos en formación. (Rizzo, y otros, 2013)

#### **6.2.2.2 Oxidación Fenton**

La oxidación fenton surge debido a la necesidad de encontrar combinaciones físicas, químicas y biológicas que posibiliten la degradación de compuestos orgánicos contaminantes. En los últimos años el tratamiento químico por oxidación catalítica ha ido creciendo sobre todo para el tratamiento de efluentes industriales. (Elías, 2012)

La oxidación catalítica se basa en la utilización de peróxidos y catalizador para oxidar y/o reducir la materia orgánica contaminante (Elías, 2012). La oxidación fenton es un proceso de oxidación homogénea. Una de las desventajas del uso de la oxidación fenton es que requiere un valor bajo de pH para evitar la precipitación del hierro que tiene lugar un pH más alto. (Rizzo, y otros, 2013)

En el año 2007 durante un estudio se determinó remoción del 80% para tetraciclina durante el proceso de foto-Fenton empleando dos tipos de hierro e irradiación. De igual manera en el año 2008, se observó que la degradación de amoxicilina no era influenciada por la fuente de radiación durante el proceso de foto-Fenton. La eficiencia del sistema foto-Fenton modificado se basa en la reacción de la materia orgánica disuelta presente en las aguas residuales con iones de hierro ( $Fe^{2+}$ ) conduciendo a la formación de complejos de hierro solubles. La degradación y mineralización de los contaminantes tiende a ser lenta en pH neutro que a pH=3. (Rizzo, y otros, 2013)

Se han realizado diversos estudios sobre la versatilidad del uso del Fenton para la eliminación de antibióticos en aguas residuales, uno de los cuales se realizó empleando ferrate ( $Fe(VI)$ ), hierro en estado de oxidación +6, debido a sus potentes propiedades de oxidación el uso de ferrate ha ido

incrementándose en el tratamiento químico para los procesos de oxidación/desinfección y coagulación. (Lee, Yoon, & von Gunten, 2005)

El uso de ferrate para la oxidación y remoción de microcontaminantes en el agua residual mostró que dosis superiores a los 5 mgFe/L eran capaces de eliminar trimetoprim-sulfametoxazol y ciprofloxacina en un 85%. En comparación con el proceso de ozonización el Fe(VI) fue efectivo o ligeramente menos efectivo en relación a la oxidación de microcontaminantes, pero con Fe(VI) se puede eliminar fosfato. (Rizzo, y otros, 2013)

En conclusión el proceso de Fenton ha mostrado resultados exitosos para la oxidación de muchas clases de antibióticos entre ellos betalactámicos, quinolonas, trimetoprim-sulfametoxazol y tetraciclinas. (Rizzo, y otros, 2013)

### **6.2.2.3 Sonólisis o ultrasonido**

Ultrasonido o sonólisis es un proceso relativamente nuevo en el tratamiento del agua residual y agua potable, por lo tanto ha recibido menos atención que otros procesos avanzados de oxidación (Rizzo, y otros, 2013). El ultrasonido se encuentra en pleno desarrollo y el mecanismo responsable de la degradación de los contaminantes es la cavitación acústica. (González-Labrada, y otros, 2010). El ultrasonido mejora los cambios químicos y físicos en un medio líquido a través de la generación y posterior destrucción de burbujas de cavitación. Estas burbujas crecen por un periodo de pocos ciclos hasta alcanzar un tamaño de equilibrio para una particular frecuencia aplicada. El desenlace de estas burbujas cuando colapsan in ciclos sucesivos de compresión es lo que genera la energía para efectos químicos y mecánicos. (Rizzo, y otros, 2013)

Se ha evaluado la aplicabilidad del proceso de ultrasonido para la remoción de antibióticos en efluentes de agua residual urbana, en concreto para la degradación de amoxicilina. El porcentaje de remoción fue del 40% pero se determinó que la conversión de amoxicilina mejoraba a mayores densidades de potencia aplica, condiciones acidas y presencia de aire disuelto (Rizzo, y otros, 2013)

La ventaja que tiene el uso de este PAO es que puede ser usado a temperaturas y presiones ambientales, sin la adición de agentes químicos oxidantes, mientras que su desventaja es la ineficiencia energética de la cavitación ya que se requiere de grandes cantidades de energía a la entrada del sistema. (González-Labrada, y otros, 2010)

## **7. Medidas preventivas frente a la resistencia de antibióticos**

Es importante establecer una serie de medidas para prevenir y controlar lo mejor posible la resistencia a los antibióticos, es responsabilidad de toda la sociedad tomar conciencia sobre los riesgos a futuros que representara para la salud de las personas y animales, el desarrollo de resistencia en distintas cepas bacterianas.

La contaminación del medio ambiente debido a antibióticos, bacterias y genes resistentes puede ser ralentizada, disminuyendo las concentraciones de los mismos que ingresan al medio ambiente.

### **7.1 Monitorización y control del consumo de antibióticos**

Dentro de las medidas que se tome se debe contrarrestar la aparición de cepas resistencia a los antibióticos el uso racional de antibióticos, no solo en el área médica humano sino también en la medicina veterinaria, sobre todo para quienes son los encargados de la producción de alimento de origen animal. (Pérez-Cano & Robles-Contreras, 2013).

Controlar el consumo de antibióticos que se emplea en sanitaria, manteniendo un control a nivel hospitalario como en atención primaria. La recolección de información que permita un correcto análisis de datos, deberá ser obtenida a nivel local, regional y nacional. De igual manera en salud animal promover las herramientas adecuadas para la obtención de información sobre el consumo de antibióticos para cada especie animal. Se recomendará la implementación de receta electrónica y sistemas informáticos. (Ponce, 2019)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propone la prevención y control entre todos los protagonistas de la sociedad desde la población, trabajadores sanitarios y autoridades gubernamentales. La prevención radica desde evitar la autoprescripción hasta la creación de políticas de planificación. (Organización Mundial de la Salud, 2018). La lucha contra la resistencia a los antibióticos es considerada uno de las prioridades para la OMS, en el año 2015 se aprobó un plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos, incluida la resistencia a los antibióticos. (Organización Mundial de la Salud, 2018)

Algunos países como México han implementado de forma más estricta leyes que regulen el consumo y venta de antibióticos con el propósito de reducir la creciente resistencia bacteriana en patógenos causante de infecciones comunitarias e intra-hospitalarias y evitar la autoprescripción, en el año 2010 se publicó en el Diario Oficial de la Federación la Ley “para que únicamente se administre antibióticos cuantos estos sean prescritos mediante receta emitida por los profesionales de salud autorizados por la ley” (Troche, 2016)

## **7.2 Seguimiento de organismos resistentes a los antibióticos en el agua**

La accesibilidad de nuevas técnicas moleculares como la detección clonal, que permite localizar organismos bacterianos, que contienen algún tipo de resistencia podría incrementar las posibilidades de realizar un rastreo de resistencia a los antibióticos en microorganismos, permitiéndonos conocer más sobre el comportamiento biológico y sus reacciones genéticas de dichos organismos cuando se encuentra sometidos a presiones de agentes antimicrobianos. Técnicas menos complejas como métodos fenotípicos basadas en la utilización del carbono y los patrones de resistencia a los antibióticos podrían ser útiles para el seguimiento de fuentes bacterianas. (Baquero, Martínez, & Cantón, 2008). Los métodos fenotípicos son en la actualidad los más empleados por su coste y realización más asequible, se basa en determinar las características “observables” de las bacterias, como su morfología, desarrollo, y propiedades bioquímicas y metabólicas. (Bou, Fernández-Olmos, García, Sáez-Nieto, & Valdezate, 2011). Las diversas técnicas genéticas nos permiten visualizar de mejor manera la complejidad real

de la resistencia bacteriana a los antibióticos, transmitidas por el agua. (Baquero, Martínez, & Cantón, 2008). Se deberá realizar control prioritario sobre los genes de resistencia a los antibióticos en los efluentes de las EDAR, para ayudar a reducir los riesgos en la salud evitando que los genes sean esparcidos al medio ambiente

## **8. Conclusiones**

Las propiedades de resistencia bacteriana se están convirtiendo en un problema sanitario, ecológico y económico. El excesivo uso de antibióticos está creando cepas bacterianas más resistentes. La resistencia a los antibióticos se traduce en altos costos médicos, cuando no se pueda tratar una enfermedad con medicina convencional se recurrirá a medicamentos más costosos, se aumentará también la estancia del paciente en hospitales se incrementara los costos de la atención sanitaria, lo que se significara una carga adicional económica para los gobiernos.

Las EDARs actúan como interface entre las bacterias resistentes y el medio ambiente, contribuyendo a la propagación de genes de resistencia y plásmidos entre bacterias, compartiendo mediante plataformas genéticas móviles plásmidos que incluye la resistencia. El agua residual y las EDARs brindan las condiciones necesarias para que las bacterias sean capaz de transferir los genes de resistencia.

Los antibióticos se han diseñado para ser biológicamente resistentes, en su mayoría son hidrófilos, cerca de un 30% de medicamentos son lipofílicos es decir que se disuelven en grasa pero no en agua, razón por la cual se explica su prevalencia sobretodo en la fase acuosa de la depuración de aguas residuales. Los antibióticos están diseñados para realizar una acción específica dependiendo de su composición molecular pero son también los responsables de la creación de subproductos, una vez que han sido eliminados mediante excretas de animales o personas, cuando estos subproductos llegan al medio ambiente, pueden afectar a animales, plantas, hongos, bacterias, protozoos, etc.

Varios estudios han demostrado la baja biodegradabilidad que poseen las aguas residuales que contienen productos farmacéuticos entre ellos los antibióticos, incluso cuando los fármacos puedan ser biodegradables se debe tomar en cuenta la transformación que sufren los mismos durante el tratamiento terciario de una EDAR convencional (generalmente desinfección por cloración).

La vasta composición de los antibióticos (de origen sintético o natural), no ha permitido que se establezca un sólo tratamiento eficaz, ya sea este físico, químico o biológico para su remoción, dificultando el poder de eliminación de los antibióticos en el agua residual. De modo que el análisis sobre la eficiencia de remoción de antibióticos en el agua residual, se lo realiza para cada tipo de antibióticos. No todos los procesos de depuración van a tener el mismo comportamiento, y su eficiencia de remoción varía de acuerdo a la composición de cada antibiótico, características del agua residual y condiciones de operatividad.

También se debe considerar que algunos antibióticos son adsorbidos en los lodos y lo que significa que no existe una verdadera biodegradación ni remoción de los mismos. Considerando estos antecedentes sobre el comportamiento de los antibióticos en EDARs cuyos tratamientos principales sean biológicos, se surgiera la valoración de nuevos tratamientos de depuración de aguas residuales NO convencionales, tales como técnicas avanzadas de oxidación, oxidación catalítica, etc.

Los PAO se muestran promisorios para el tratamiento de aguas residuales, ya que varios estudios han demostrado su efectividad de depuración, pero se debe tener especial cuidado en su monitoreo ya tienden a formar productos potencialmente tóxicos para el ecosistema. Su complejidad y costes adicionales para su funcionamiento no han permitido el esparcimiento de su uso.

## Bibliografía

- Actualitix World Atlas - Statistics by Country. (10 de Enero de 2016). *Actualitix*. Obtenido de Actualitix : <https://es.actualitix.com/pais/esp/espana-esparanza-de-vida.php>
- Alkorta Calvo, I., & Garbisu, C. (6 de Febrero de 2019). *Así se propaga la resistencia a los antibióticos en el medioambiente: theconversation.com*. Obtenido de theconversation.com: <http://theconversation.com/asi-se-propaga-la-resistencia-a-los-antibioticos-en-el-medioambiente-110390>
- Baquero, F., Martínez, J. L., & Cantón, R. (2008). Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Current opinion in biotechnology*, 19(3), 260-265.
- Belloso, W. H. (2009). Historia de los antibióticos. *Rev Hosp Ital Buenos Aires*, 102-11.
- BERTOMEU BARTUAL, A. R. (2017). Detección de resistencias a antibióticos en efluentes de estaciones depuradoras de aguas residuales de la provincia de Valencia. *Doctoral dissertation*.
- Bou, G., Fernández-Olmos, A., García, C., Sáez-Nieto, J. A., & Valdezate, S. (2011). Métodos de identificación bacteriana en el laboratorio de microbiología. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 29(8), 601-608.
- Calle, C. A., & Arias, J. A. (2018). Revisión sistemática sobre elementos genéticos móviles portadores de genes de resistencia a antibióticos en aguas residuales, 2000-2017. *Archivos de medicina*, 14(2), 5.
- Canal de Isabel II, Gestión. (2013). *Ciclo integral del agua, depuración del agua residual*.
- Castro Espinosa, J., & Molineros Gallón, L. F. (2016). Consumo de antibióticos a partir de las ventas en droguerías en Santiago de Cali, Colombia. *Revista Cubana de Farmacia*, 50(1), 68-84.
- Celis, Rubio, & Navarro, M. C. (2017). Evolutionary Origin of Antibiotic Resistance, A Historical Perspective. *Revista Colombiana de Biotecnología* 19.2, 95-107. Web.
- Center for Disease Control and Prevention. (25 de Septiembre de 2017). *CDC: Antibiotic Resistance Questions and Answers*. Obtenido de [www.cdc.gov: https://www.cdc.gov/antibiotic-use/community/about/antibiotic-resistance-faqs.html](https://www.cdc.gov/antibiotic-use/community/about/antibiotic-resistance-faqs.html)
- CONAGUA Comisión Nacional del Agua. (2015). *Estadísticas del Agua en México*. México D.F.
- Davies, J., & Davies, D. (2010). Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 74(3), 417-433.

- Elías, X. (2012). *Reciclaje de Residuos Industriales, residuos sólidos urbanos y fangos de depuradoras*. Madrid: Diaz de Santos.
- FAO . (2017). *Reutilización de aguas para agricultura en América Latina y el Caribe*. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura.
- Fariñas, M. C., & Martínez-Martínez, L. (2013). Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 31(6), 402-409.
- Gálvez, J. B., Rodríguez, S. M., Gasca, C. A., Bandala, E. R., Gelover, S., & Leal, T. (2001). Purificación de aguas por fotocátalisis heterogénea: estado del arte. *Purificación de aguas por fotocátalisis heterogénea: estado da arte*. La Plata.
- Gil, M. J., Soto, A. M., Usma, J. I., & Gutiérrez, O. D. (2013). Contaminantes emergentes en aguas, efectos y posibles tratamientos. *Producción+ limpia*, 7(2).
- González-Labrada, K., Quesada-Peñate, I., Julcour-Lebigue, C., Delmas, H., González, G. C., & Jáuregui-Haza, U. J. (2010). El empleo del ultrasonido en el tratamiento de aguas residuales. *Revista CENIC. Ciencias Químicas*, 41, 1-11.
- Guerrero, R., & Jiménez Sánchez, A. (1982). *Serie de biología fundamental: Genética Molecular Bacteriana*. España: Reverté S.A.
- Jia, S., Shi, P., Hu, Q., Li, B., Zhang, T., & Zhang, X. X. (2015). Bacterial community shift drives antibiotic resistance promotion during drinking water chlorination. *Environmental science & technology*, 49(20), 12271-12279.
- Jorge Pérez Serrano, p. t. (2019). Microorganismos como agentes que degradan la calidad del agua. *Microorganismos como agentes que degradan la calidad del agua*. España.
- Kumar, A., & Pal, D. (2018). Antibiotic resistance and wastewater: correlation, impact and critical human health challenges. *Journal of environmental chemical engineering*, 6(1), 52-58.
- Kümmerer, K. (2009). Antibiotics in the aquatic environment—a review—part I. *Chemosphere*, 75(4), 417-434.
- Lee, Y., Yoon, J., & von Gunten, U. (2005). Spectrophotometric determination of ferrate (Fe (VI)) in water by ABTS. *Water Research*, 39(10), 1946-1953.
- Metcalf, & Eddy. (1995). *Ingeniería de Aguas Residuales. Tratamiento, vertido y reutilización*. . España: McGraw-Hill.

- Morán, A. (17 de Diciembre de 2014). *Dciencia, ciencia para todos*. Obtenido de Dciencia, ciencia para todos: <http://www.dciencia.es/antibioticos/>
- Naciones Unidas. (2017). *Informe Mundial de las Naciones Unidas sobre el Desarrollo de los Recursos Hídricos*.
- Noyola, A., Padilla-Rivera, A., Morgan-Sagastume, J. M., Güereca, L. P., & Hernández-Padilla, F. (2012). Typology of municipal wastewater treatment technologies in Latin America. *Clean-Soil, Air, Water*, 40(9), 926-932.
- Nuñez, L., Tornello, C., Puentes, N., & Moretton, J. (2012). Bacterias resistentes a antibióticos en aguas grises como agentes de riesgo sanitario. *Ambiente & Agua-An Interdisciplinary Journal of Applied Science*, 7(1), 235-243.
- Organización Mundial de la Salud. (5 de Febrero de 2018). *Organización Mundial de la Salud*. Obtenido de who.int: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>
- Peñate, I. Q., Haza, U. J., Wilhelm, A. M., & Delmas, H. (2009). Contaminación de las aguas con productos farmacéuticos. Estrategias para enfrentar la problemática. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas*, 40(3), 173-179.
- Pérez-Cano, H. J., & Robles-Contreras, A. (2013). Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. *Revista médica MD*, 4(3), 187-192.
- Ponce, I. (2019). El Plan Nacional de Resistencias a los Antibióticos (PRAN) en Cantabria. *Trabajo Fin de Grado*.
- Rizzo, L., Manaia, C., Merlin, C., Schwartz, T., Dagot, C., Ploy, M. C., & ... Fatta-Kassinos, D. (2013). Urban wastewater treatment plants as hotpots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment: a review. *Science of the total environment*, 447, 345-360.
- Rodríguez Vignoli, J. (2013). *La migración interna de las grandes ciudades en América Latina: efectos sobre el crecimiento demográfico y la composición de la población. Notas de Población*.
- Santos, G., Anglada, R., E-libro, a., & Corp. (2002). Estudio De La Resistencia a Antibióticos [beta]-lactámicos En Aislamientos Clínicos De Salmonella Typhimurium [recurso Electronico]. Madrid: Universidad Complutense De Madrid.
- Schlüter, A., Krause, L., Szczepanowski, R., Goesmann, A., & Pühler, A. (2008). Genetic diversity and composition of a plasmid metagenome from a wastewater treatment plant. *Journal of biotechnology*, 136(1-2), 65-76.
- Seija, V., & Vignoli, R. (2006). Principales grupos de antibióticos. *Temas de bacteriología y virología médica*, 631-647.

- Seija, V., & Vignoli, R. (2008). Principales mecanismos de resistencia antibiótica. *Temas de bacteriología y virología médica*, 649-662.
- Sussmann, O., Mattos, L., & Restrepo, A. (2002). Resistencia Bacteriana. *Univ Med*, 43(1), 20-6.
- Tafur, J. D., Torres, J. A., & Villegas, M. V. (2011). Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. *Infectio*, 12(3).
- Tena de la Nuez, J. (20 de Agosto de 2019). *BBC News Mundo*. Obtenido de [www.bbc.com: https://www.bbc.com/mundo/noticias-47866921](https://www.bbc.com/mundo/noticias-47866921)
- Tolls, J. (2001). Sorption of veterinary pharmaceuticals in soils: a review. *Environmental science & technology*, 35(17), 3397-3406.
- Tortora., G. J., Funke., B. R., & Case, C. (2007). *Introducción a la Microbiología*. Argentina: Editorial Médica: Panamericana.
- Troche, J. R. (2016). Reflexiones sobre la resistencia a antibióticos y qué hacer al respecto. *Revista de Gastroenterología de México*, 81(1), 1-2.
- World Economic Forum. (2017). *Migration and Its Impact on Cities*.
- Zhang, Y., Zhuang, Y., Geng, J., Ren, H., Zhang, Y., Ding, L., & Xu, K. (2015). Inactivation of antibiotic resistance genes in municipal wastewater effluent by chlorination and sequential UV/chlorination disinfection. *Science of the total environment*, 512, 125-135.