

Highly consumed antibiotics in Colombia, excretion in urine and the presence in wastewater – a review

INGENIERÍA AMBIENTAL

Antibióticos de alto consumo en Colombia, excreción en orina y presencia en aguas residuales – una revisión bibliográfica

Efraím A. Serna-Galvis^{1,2§} , Yudy L. Martínez-Mena² , Jazmín Porras¹ , Ricardo A.
Torres-Palma² 

¹*Corporación Universitaria Remington, Facultad Ciencias de la Salud, Grupo de Investigaciones
Biomédicas UniRemington, Medellín, Colombia*

²*Universidad de Antioquia UdeA, Instituto de Química, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales,
Grupo de Investigación en Remediación Ambiental y Biocatálisis (GIRAB), Medellín, Colombia*

§*efrain.serna@udea.edu.co, yliceth.martinez@udea.edu.co, jazmin.porras@uniremington.edu.co,
ricardo.torres@udea.edu.co*

Recibido: 11 de mayo de 2021 – **Aceptado:** 1 de octubre de 2021

Abstract

Antibiotics are relevant pharmaceuticals for the treatment of infectious diseases having a microbial origin in humans and animals. These substances are frequently found in the environment, inducing a negative impact. Therefore, the present review focuses on the most consumed antibiotics in Colombia, their excretion via urine and their presence in wastewater, considering reports from the World Health Organization (WHO), research articles, academic reports, and databases. Beta-lactams (mainly penicillins such as amoxicillin, ampicillin and dicloxacillin; and cephalosporins such as cephalexin, ceftriaxone and cephadrine) are the most consumed antibiotics in Colombia, followed by fluoroquinolones (such as ciprofloxacin), tetracyclines (such as doxycycline), and macrolides (such as azithromycin). The most consumed antibiotics show excretion percentages (as unchanged substances) in the urine greater than 30%.

Como citar:

Serna-Galvis EA, Martínez-Mena YL, Porras J, Torres-Palma RA. Antibióticos de alto consumo en Colombia, excreción en orina y presencia en aguas residuales – una revisión bibliográfica. INGENIERÍA Y COMPETITIVIDAD. 2022;24(1):e30711267. <https://doi.org/10.25100/iyc.v24i1.11267>



licenciado bajo una Licencia Internacional Creative Commons Reconocimiento–NoComercial–CompartirIgual 4.0

Additionally, antibiotics such as ciprofloxacin, azithromycin, and sulfamethoxazole are frequently found in Colombian wastewater and environmental water. It is important to mention that this work is an initial approach on the consumption, excretion and presence of antibiotics in wastewater in Colombia, with information accessible to the general community. Also, this work represents a starting point for future works on pharmaceuticals consumption, impact of antibiotics in environmental water, and research on alternatives for elimination of these substances in aqueous matrices such as urine.

Keywords: *antibiotics, pharmaceuticals, excretion, wastewater, urine.*

Resumen

Los antibióticos son fármacos relevantes para el tratamiento de enfermedades infecciosas de origen microbiano en humanos y animales, estas sustancias son frecuentemente encontradas en el ambiente, sobre el cual ejercen un impacto negativo. Considerando esto, la presente revisión bibliográfica se enfoca en los antibióticos de mayor consumo en Colombia, su excreción vía orina y su presencia en aguas residuales, a partir de informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), artículos de investigación, documentos académicos y bases de datos. La revisión de la literatura evidenció que los antibióticos de mayor consumo en Colombia son los betalactámicos (principalmente penicilinas como la amoxicilina, ampicilina y dicloxacilina; y cefalosporinas como la cefalexina, ceftriaxona y cefradina); seguidos por las fluoroquinolonas (como la ciprofloxacina); algunas tetraciclinas (como la doxiciclina); y macrólidos (como la azitromicina). Estos antibióticos de mayor consumo presentan niveles de excreción (sin cambios) en la orina superiores al 30%, y particularmente la ciprofloxacina, la azitromicina y el sulfametoxazol son encontrados con alta frecuencia en las aguas residuales y ambientales colombianas. Es importante remarcar que el presente trabajo se constituye en un documento de base sobre el consumo, excreción y presencia de antibióticos en aguas residuales de Colombia, con información accesible para la comunidad en general, y representa un punto de partida para trabajos futuros sobre consumo de fármacos, impacto de los antibióticos sobre las aguas ambientales colombianas, e investigaciones sobre alternativas de eliminación de estos fármacos en matrices como la orina.

Palabras clave: *antibióticos, agua residual, excreción, fármacos, orina.*

1. Introducción

Los antibióticos son medicamentos utilizados para el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por bacterias. Además de su uso en humanos, muchos antibióticos son utilizados en el tratamiento de patologías infecciosas de pequeños animales (caninos y felinos)⁽¹⁾, en la industria ganadera como promotores del crecimiento, y en granjas como aditivos alimentarios de peces⁽²⁾. Cabe mencionar que su uso intensivo ha sido una de las principales causas del desarrollo de bacterias resistentes a los antibióticos. De hecho, la aparición en los últimos años de infecciones causadas por microorganismos, resistentes (algunos de ellos multi-resistentes a varios antibióticos a la vez), advierte sobre la llegada de una era post-

antibiótica, donde no exista tratamiento efectivo para combatir las enfermedades infecciosas⁽³⁾.

De otro lado, en el proceso de eliminación de los antibióticos del organismo, una porción de ellos suele excretarse de forma inalterada a través de la orina y heces fecales⁽⁴⁻⁶⁾, en concentraciones considerables (hasta del orden de los mg L⁻¹). Estas sustancias llegan a las aguas residuales inmersos en la orina y heces principalmente; sin embargo, los antibióticos también pueden llegar a los sistemas de aguas residuales por medio de una inadecuada disposición final de los medicamentos vencidos o no consumidos completamente durante las terapias⁽⁷⁾. En la actualidad, los antibióticos son considerados como contaminantes de preocupación emergente, es decir, compuestos caracterizados por su difícil degradación por métodos convencionales, y para

muchos de ellos se desconocen aún todos sus efectos sobre el medioambiente.

Desafortunadamente, los antibióticos no son eliminados en las plantas de tratamiento de aguas residuales (PTAR), donde típicamente se usan sistemas biológicos tales como lodos activados, que son ineficientes para la degradación de antibióticos ⁽⁸⁾. De hecho, estos sistemas convencionales son considerados en la actualidad como espacios propicios para la proliferación de microorganismos resistentes debido al contacto directo y continuo con antibióticos, junto con la transferencia horizontal de genes de resistencia entre bacterias ⁽⁹⁻¹¹⁾. Al final, los efluentes de las PTAR (los cuales contienen antibióticos) son descargados en los ríos, lagos o quebradas, representando un grave peligro para el ambiente y para las poblaciones que se abastecen de estas fuentes hídricas.

Considerando la relevancia de los antibióticos para la salud pública, la llegada al ambiente y efectos sobre la proliferación de la resistencia antimicrobiana, se desarrolló el presente trabajo, el cual comprende una revisión bibliográfica sobre el uso de los antibióticos en Colombia; destacando su consumo, excreción en orina, junto con la presencia en aguas residuales y ambientales. En cuanto al aspecto del consumo de antibióticos de esta revisión, se utilizaron en informes de la OMS, artículos de investigación, y documentos académicos con información sobre el uso de antibióticos en droguerías, Entidades Prestadoras de Salud (EPS), clínicas, hospitales y población en general; obtenidos a través de la búsqueda en las bases de datos SCOPUS, SCIELO y Google Scholar (usando como palabras de búsqueda *Antibiotics AND consumption AND Colombia*). Para analizar ítem de la excreción, se consultó la eliminación por la vía urinaria (ya que la orina constituye una de las principales rutas de llegada de los antibióticos a las aguas residuales) de los antibióticos de mayor consumo en Colombia, usando la base de datos DrugBank (realizando la búsqueda con el nombre del antibiótico en inglés). Finalmente, en lo concerniente a la presencia de los antibióticos

en las aguas residuales y ambientales colombianas tomado como fuentes de información los artículos científicos en revistas nacionales e internacionales obtenidos a través las bases de datos SCOPUS, SCIELO y Google Scholar (con las palabras de búsqueda *Antibiotics AND Water AND Colombia*).

2. Antibióticos de mayor consumo en Colombia, y su excreción vía orina

Antes de analizar el caso específico de Colombia, es importante dar un contexto sobre el consumo de antibióticos a nivel mundial. Según informes de seguimiento de la OMS entre 2016 y 2018 ⁽¹²⁾, en África, prevalece el consumo de antibióticos betalactámicos como las penicilinas (ej. amoxicilina) y cefalosporinas (ej. ceftriaxona), quinolonas (ej. ciprofloxacina), sulfonamidas (ej. sulfametoxazol) y tetraciclinas (ej. doxiciclina). En el continente asiático, es mayor el consumo de cefalosporinas y quinolonas. En dichos informes también se ha reportado que Europa y América presentan la misma prevalencia que África, pero a esto se les suma el uso de macrólidos y lincosamidas. Es importante considerar que esos datos fueron obtenidos de algunos países por continente, y que la relevancia del uso de cada grupo de antibióticos depende en gran medida, de las particularidades de cada región, país y localidad ⁽¹²⁾.

En el caso de Colombia, al analizar la información de las fuentes bibliográficas, se destaca que los antibióticos más utilizados son las penicilinas (perteneciente al grupo de los betalactámicos), entre los que prevalece el consumo de la amoxicilina, ya que esta se considera un medicamento de primera elección para combatir infecciones bacterianas. De hecho, la amoxicilina se registra como un antibiótico de grandes ventas en droguerías, por iniciativa de la población (automedicación) o por recomendaciones de la persona encargada de la atención farmacéutica (ver Tabla 1, la cual resume los resultados de la búsqueda sobre los antibióticos de mayor consumo en Colombia) ⁽¹³⁻¹⁶⁾.

Tabla 1. Antibióticos de mayor consumo en Colombia

Documento (referencia)	Año publicación [año del estudio]	Institución y/o contexto	Antibióticos de mayor consumo
¿Cómo está Colombia en el uso de los antibióticos? ⁽¹⁹⁾	2020 [2019]	Hospitales y EPS	*ACCESS: Amoxicilina, cefalexina y doxiciclina. **RESERVE: cefepima, aztreonam y fosfomicina
Cualificación y experiencia de los vendedores de droguería para la dispensación de amoxicilina en una comuna de Santiago de Cali, Colombia ⁽²⁰⁾	2018 [2017]	Droguerías	Amoxicilina
Estudio de utilización de antibióticos en hospitales de mediana y alta complejidad del Departamento del Atlántico-Colombia entre el 2016 y 2017 ⁽¹⁷⁾	2018 [2016 a 2017]	Hospitales	Cefradina, ampicilina y clindamicina
Informe final de evento consumo de antibióticos en el ámbito hospitalario, Colombia, 2016 ⁽²¹⁾	2016 [2013 a 2016]	Hospitales	Meropenem, piperacilina, tazobactam, vancomicina, ceftriaxona y ciprofloxacina
Estudio de utilización de antibióticos en el servicio de consulta externa de un hospital público en Bogotá, D.C. ⁽¹⁸⁾	2016 [2013]	Hospital	Penicilinas: amoxicilina, dicloxacilina, penicilina benzatínica y ampicilina. cefalosporinas: cefalexina y ceftriaxona. fluoroquinolonas: ciprofloxacina y norfloxacin. tetraciclinas: doxiciclina
Consumo de antibióticos a partir de las ventas en droguerías en Santiago de Cali, Colombia ⁽¹⁵⁾	2016 [2010 a 2013]	Droguerías	Amoxicilina
Evaluación del uso de antibióticos en el municipio de Cajicá, Cundinamarca, Colombia ⁽¹³⁾	2015 [no especificado en la referencia]	Droguerías y población	Amoxicilina, ampicilina, dicloxacilina, nitrofurantoína, azitromicina, cefalexina, trimetoprima-sulfametoxazol, polimixina B con neomicina, doxiciclina y eritromicina
La automedicación de antibióticos: un problema de salud pública ⁽¹⁴⁾	2013 [no especificado en la referencia]	20 localidades de Bogotá	Amoxicilina y ampicilina
Automedicación con antibióticos en Bogotá, Cali, Zipaquirá, Facatativá y Santander de Quilichao, "una realidad vigente en nuestro país" ⁽¹⁶⁾	2012 [no especificado en la referencia]	Población (adultos mayores)	Amoxicilina, ampicilina, cefalexina, ciprofloxacina y claritromicina
Trends in antibiotic utilization in eight Latin American countries, 1997–2007 ⁽²²⁾	2010 [1997 a 2007]	América Latina (Colombia)	Penicilinas: Tipo J01C (amoxicilina y ampicilina) quinolonas: ciprofloxacina, norfloxacin y lomefloxacina. Macrólidos y lincosamidas: azitromicina, claritromicina, eritromicina, clindamicina y lincomicina
Utilización de antibióticos de uso humano en caninos y felinos atendidos en la clínica de pequeños animales de la Universidad Nacional de Colombia ⁽¹⁾	2010 [no especificado en la referencia]	Clínica veterinaria	Amoxicilina, ampicilina, cefalexina y cefradina
Dispensación de antibióticos de uso ambulatorio en una población colombiana ⁽²³⁾	2009 [2005 a 2006]	EPS	Penicilinas: Amoxicilina y dicloxacilina. cefalosporinas: cefalexina. sulfonamidas: sulfametoxazol (solo o en combinación con trimetoprima)

Fuente: propia. * ACCESS: antibióticos de primera elección; **RESERVE: antibióticos de última elección, usados cuando está en riesgo la vida del paciente.

A nivel hospitalario, además de la amoxicilina, suelen utilizarse otras penicilinas como la ampicilina y la dicloxacilina ^(17,18). En el segundo lugar de consumo se sitúa el uso de cefalosporinas (también del grupo betalactámico) como la cefalexina, ceftriaxona y la cefradina. Seguidamente en ranking de consumo, aparece el grupo de las fluoroquinolonas tales como la ciprofloxacina, y en un menor grado, son consumidas las tetraciclinas (doxiciclina), los macrólidos (azitromicina) y las sulfonamidas (sulfametoxazol solo o asociado con trimetoprima).

Por otro lado, se sabe que la excreción de los fármacos en humanos y animales ocurre a través de la orina, las heces fecales y el sudor, siendo en la mayoría de los casos la ruta urinaria la principal vía ⁽²⁴⁾. Por lo tal razón, para los antibióticos de alto consumo en Colombia, se realizó la búsqueda bibliográfica sobre su excreción en orina (Tabla 2). Aunque el nivel de excreción de cada antibiótico es particular, puede notarse que para la mayoría de los casos presentados en la Tabla 2, porcentajes superiores al 30% son excretados sin cambio a través en orina, y en algunos casos excreciones hasta del 93% son posibles (cefalexina, por ejemplo).

Si bien, hoy por hoy, los compuestos farmacéuticos como los antibióticos son considerados como contaminantes de preocupación emergente, no se puede perder de vista sus metabolitos que también son excretados en la orina y heces. En varios casos, tales metabolitos pueden conservar el núcleo activo ⁽²⁴⁾, sugiriendo esto que dichas sustancias tienen un efecto negativo potencial sobre el ambiente, convirtiéndolas también en contaminantes de preocupación emergente.

Tabla 2. Información sobre excreción por ruta urinaria de los antibióticos de mayor consumo en Colombia.

Antibiótico	Excreción en orina sin modificaciones (Referencia)
Amoxicilina	Hasta 78% ^(24,25)
Ampicilina	30-64% ^(25,26)
Dicloxacilina	38-50% ⁽²⁷⁾
Cefalexina	80-93% ⁽²⁸⁾
Ciprofloxacina	40-50% ^(24,29)
Doxiciclina	40-60% ⁽²⁴⁾
Sulfametoxazol	Hasta el 30% ⁽²⁴⁾
Azitromicina	Hasta 6% ^(24,30)

Fuente: propia

3. Presencia de antibióticos en aguas residuales y ambientales en Colombia

Como se indicó en las secciones previas, después del consumo, una porción de los antibióticos (y sus metabolitos) llega a las aguas residuales y ambientales, por lo cual son relevantes los análisis sobre la presencia de los antibióticos de alto consumo en aguas residuales urbanas, aguas residuales hospitalarias, y aguas ambientales. La Tabla 3 resume los aspectos principales de reportes de antibióticos en dichos tipos aguas en Colombia. De la literatura revisada se evidencia que las concentraciones de antibióticos siguen el orden: aguas hospitalarias > aguas residuales municipales > aguas ambientales. En las dos últimas matrices la concentraciones son más bajas debido principalmente al fenómeno de dilución que ocurre en ellas ⁽³¹⁻³⁴⁾. Además, los datos en Tabla 3 sugieren que fármacos tales como azitromicina, ciprofloxacino, norfloxacino, sulfametoxazol y trimetoprima, podrían ser utilizados como indicadores de la carga antibiótica en las aguas residuales en Colombia.

Tabla 3. Presencia de antibióticos en aguas residuales y ambientales en Colombia.

Matriz	Presencia de los antibióticos en las aguas
Agua residual municipal	
Agua residual de Bogotá ⁽³⁶⁾	Se reporta la detección de sulfametoxazol y trimetoprima, pero no su cuantificación
Afluente de PTAR en Bogotá ⁽³⁶⁾	Se reporta la detección de sulfametoxazol y trimetoprima, pero no su cuantificación
Afluente de PTAR en Bogotá ⁽³²⁾	Azitromicina (6.32 µg L ⁻¹), ciprofloxacino (2.29 µg L ⁻¹) y norfloxacin (1.37 µg L ⁻¹), fueron los antibióticos con mayores concentraciones en el afluente
Agua residual de Bogotá ⁽³⁷⁾	Trimetoprima (1.14 µg L ⁻¹)
Afluente de PTAR en Medellín ⁽³²⁾	Azitromicina (5.84 µg L ⁻¹), ciprofloxacino (0.98 µg L ⁻¹), norfloxacin (0.81 µg L ⁻¹) y sulfametoxazol (0.29 µg L ⁻¹) fueron los antibióticos con mayores concentraciones en el afluente
Agua residual municipal de Cali ⁽³⁸⁾	Sulfametoxazol (0.58 µg L ⁻¹), metronidazol (0.51 µg L ⁻¹) y claritromicina (0.43 µg L ⁻¹) fueron los antibióticos de mayor concentración en el agua analizada
Agua residual de Florencia ⁽³²⁾	Esta agua presentó a azitromicina (12.5-20.2 µg L ⁻¹), ciprofloxacino (6.54-6.97 µg L ⁻¹) y metronidazol (0.37-0.97 µg L ⁻¹) como los antibióticos de mayor concentración en el agua residual
Agua residual hospitalaria	
Agua residual hospitalaria de Tumaco ⁽³²⁾	Azitromicina (6.93-26.1 µg L ⁻¹), ciprofloxacino (5.56-20.2 µg L ⁻¹), clindamicina (8.34-24.1 µg L ⁻¹) y claritromicina (0.11-26.8 µg L ⁻¹) fueron los antibióticos de mayor concentración en esta agua residual.
Agua residual hospitalaria de Tumaco ⁽³¹⁾	Azitromicina (27.9 µg L ⁻¹), ciprofloxacino (10.7 µg L ⁻¹), clindamicina (25.4 µg L ⁻¹) y claritromicina (23.4 µg L ⁻¹) fueron los antibióticos de mayor concentración en esta agua residual.
Agua ambiental	
Agua superficial de Cali ⁽³⁸⁾	Sulfametoxazol (0.58 µg L ⁻¹), metronidazol (0.51 µg L ⁻¹) y claritromicina (0.43 µg L ⁻¹) fueron encontrados en el agua ambiental.
Agua superficial de Bogotá ⁽³⁷⁾	Trimetoprima (0.79 µg L ⁻¹) fue hallado en el agua ambiental.

Fuente: propia

Debe mencionarse que las PTAR municipales y/o los sistemas biológicos como lodos activados alcanzan una remoción parcial de los antibióticos, por lo cual hallamos estas sustancias en sus efluentes (Tabla 4). De hecho, ciertos tratamientos biológicos y fisicoquímicos revierten varios metabolitos de los fármacos presentes en las aguas residuales hacia el antibiótico original, haciendo que las PTAR actúen como concentradores de algunas sustancias farmacéuticas ^(31,32). Por ejemplo, en sistemas de tratamiento biológicos, los dos metabolitos principales del sulfametoxazol (N₄-acetil-sulfametoxazol y sulfametoxazol-N₁-glucuronido) experimentan la retro-transformación/desconjugación hacia el antibiótico padre, por acción enzimática a través de la escisión de la porción conjugada ⁽³⁵⁾.

Es importante resaltar que, aunque las concentraciones de los antibióticos en una matriz de agua por sí solas no hablan del impacto ambiental, estas son útiles para la determinación del cociente de riesgo (Risk quotient, RQ por sus siglas en inglés), el cual es un indicador de potencial peligro ambiental de las sustancias en el agua. Por ejemplo, en un estudio reciente para efluentes de PTAR en Colombia se demostró que sustancias tales como azitromicina, norfloxacin y trimetoprima salen a concentraciones que tienen un RQ > 0.1, es decir que estos antibióticos tenían un potencial efecto negativo sobre el ambiente al que fueron descargados ⁽³⁹⁾. Aunque el RQ es un primer indicador, son necesarios estudios del impacto real (midiendo *in situ* el impacto sobre seres vivos) causado por la descarga de antibióticos en las aguas ambientales colombianas

Tabla 4. Presencia de antibióticos en algunos efluentes de PTAR en Colombia.

Efluente (referencia)	Presencia de antibióticos a la salida de la PTAR	Eficiencia de remoción en la PTAR
Efluente de PTAR en Bogotá ⁽³⁶⁾	Se reporta la detección de sulfametoxazol y trimetoprima, mas no se cuantifican.	No aplica
Efluente de PTAR en Bogotá ⁽³²⁾	Azitromicina ($3.99 \mu\text{g L}^{-1}$) y ciprofloxacino ($0.81 \mu\text{g L}^{-1}$) fueron los antibióticos de mayor concentración en el efluente. Adicionalmente, las concentraciones de metronidazol, sulfametoxazol y trimetoprima aumentaron después del paso por la PTAR.	Los procesos en la PTAR removieron ~38 y 69% de azitromicina y ciprofloxacino, respectivamente. Mientras que las concentraciones de metronidazol, sulfametoxazol y trimetoprima incrementaron ~75, 63 y 35%, respectivamente.
Efluente de PTAR en Bogotá ⁽⁴²⁾	Ciprofloxacino ($0.80 \mu\text{g L}^{-1}$), norfloxacino ($0.61 \mu\text{g L}^{-1}$), sulfametoxazol ($0.37 \mu\text{g L}^{-1}$) y trimetoprima ($0.36 \mu\text{g L}^{-1}$) son reportados como los antibióticos de mayor concentración en el efluente.	No es posible determinar con la información reportada en la referencia. Sin embargo, la presencia de los antibióticos en el efluente indica que la eficiencia de remoción es menor del 100%.
Efluente de PTAR en Bogotá ⁽³⁹⁾	Azitromicina, ciprofloxacino, claritromicina, sulfametoxazol y trimetoprima fueron encontrados en concentraciones de $1-10 \mu\text{g L}^{-1}$.	No es posible determinar con la información reportada en la referencia. Sin embargo, la presencia de los antibióticos en el efluente indica que la eficiencia de remoción es menor del 100%.
Efluente de PTAR en Medellín ⁽³²⁾	Azitromicina ($3.88 \mu\text{g L}^{-1}$), ciprofloxacino ($0.62 \mu\text{g L}^{-1}$), norfloxacino ($0.48 \mu\text{g L}^{-1}$) y sulfametoxazol ($0.35 \mu\text{g L}^{-1}$) fueron los antibióticos de mayor concentración en el efluente. Las concentraciones de metronidazol, sulfametoxazol y trimetoprima aumentaron después del paso por la PTAR.	Los procesos en la PTAR removieron ~36, 35 y 38% de azitromicina, ciprofloxacino y norfloxacino, respectivamente. Mientras que las concentraciones de metronidazol, sulfametoxazol y trimetoprima incrementaron ~9, 3 y 7%, respectivamente.

Fuente: propia

Cabe mencionar que numerosos estudios a nivel global han detectado cambios en la estructura de comunidades microbianas (específicamente afectaciones a las funciones ecológicas microbianas) por la presencia de antibióticos en el medio acuático ⁽⁴⁰⁾. Además del impacto en las poblaciones microbianas, los antibióticos también inducen efectos tóxicos sobre micro-invertebrados, y malformaciones en peces y anfibios ⁽⁴¹⁾.

De otro lado, los datos de la literatura son reportados para moléculas target (es decir buscadas específicamente), sin embargo, otros antibióticos no considerados en esos estudios pueden estar presentes en las aguas residuales y ambientales, siendo fuente de contaminación. Al mismo tiempo, los trabajos de detección/cuantificación de fármacos en matrices

acuosas en Colombia también han reportado la alta presencia de otros fármacos tipo analgésico tales como acetaminofén, diclofenaco y carbamazepina; junto con antihipertensivos como el losartan y valsartan ^(31,32,42), que igualmente ejercen acción contaminante sobre el medio ambiente.

Es importante indicar que la presencia de los antibióticos (y otras sustancias farmacéuticas) en los efluentes de las PTAR y los cuerpos de agua natural no es una problemática exclusiva de Colombia, y esta situación es de orden mundial. Sin embargo, localmente es necesario investigar sobre tratamientos adecuados e implementar soluciones tecnológicas en contexto, que limiten la entrada de estos principios activos al agua natural para evitar los efectos tóxicos sobre los organismos acuáticos. A la par con estos

aspectos científicos deben surgir los ajustes a la legislación nacional con directrices claras sobre el monitoreo y control de los antibióticos (y contaminantes de preocupación emergente en general) en las aguas residuales ⁽⁴³⁾.

Finalmente, debemos mencionar que una alternativa para limitar la descarga al ambiente y el impacto negativo de los contaminantes de preocupación emergente como los antibióticos, es la actualización de las PTAR, implementando tratamientos terciarios especializados tales como los procesos de oxidación avanzada que utilizan ozono, radiación UV, o cloración, inclusive sistemas basados en carbón activado. De hecho, la estrategia de actualización de las PTAR ha sido implementada paulatinamente en Suiza desde el año 2016 con el objetivo de reducir la descarga de contaminantes traza y de preocupación emergente (fármacos, pesticidas y sustancias químicas de productos para el cuidado personal) desde las PTAR, y proponiendo una tasa de eliminación promedio mayor al 80% para estos contaminantes, mediante tratamientos especializados y viables económicamente ^(44,45). La estrategia de Suiza es un ejemplo inspirador, que podría ser adaptado en contexto al caso colombiano.

4. Conclusiones

El desarrollo de esta revisión permitió establecer que, respecto a los antibióticos de mayor consumo en Colombia, el primer lugar lo ocupa el grupo de los betalactámicos (principalmente penicilinas como la amoxicilina, ampicilina y dicloxacilina; y cefalosporinas como la cefalexina, ceftriaxona y cefradina), luego están las fluoroquinolonas (como la ciprofloxacina); seguidas por las tetraciclinas (como la doxiciclina) y los macrólidos (como la azitromicina). En general, estos antibióticos presentan niveles de excreción sin cambios a través de la orina superiores al 30%, y en algunos casos hasta del 93% (como la

cefalexina). En cuanto a la presencia de los antibióticos en las diversas matrices de agua, los resultados de la búsqueda bibliográfica indicaron que la azitromicina, el ciprofloxacino, el sulfametoxazol y la trimetoprima, fueron los antibióticos más reportados en aguas residuales municipales y hospitalarias, efluentes de plantas de tratamiento y aguas ambientales (y estas sustancias podrían usarse como indicadores de la contaminación del agua por antibióticos). Finalmente, es importante mencionar que en la literatura los datos reportados son para moléculas target, sin embargo, otros compuestos farmacéuticos de alto consumo no considerados en los estudios pueden encontrarse en las aguas residuales y ambientales, por lo cual se hace necesario el desarrollo de futuros trabajos analíticos sobre detección y cuantificación considerando un abanico más amplio de diversos fármacos y sus metabolitos principales; junto con investigaciones locales sobre el riesgo e impacto ambiental real de estas sustancias.

5. Agradecimientos

Los autores agradecen el financiamiento de Minciencias Colombia (proyecto No. 11157775732), a la Universidad de Antioquia UdeA el apoyo brindado al GIRAB a través del "PROGRAMA DE SOSTENIBILIDAD". E. A. Serna-Galvis agradece a Minciencias Colombia su beca postdoctoral (Convocatoria 848 de 2019) y a UNIREMINGTON por su apoyo mediante el proyecto interno No 4000000287 (Contrato No. 80740-680-2020). Y. L. Martínez-Mena agradece a la Universidad de Antioquia UdeA por la beca de Jóvenes investigadores UdeA 2019. Jazmín Porras agradece el apoyo de la UNIREMINGTON a través del proyecto 4000000217-18.

6. Referencias

- (1) Cabrera-García PA. Utilización de antibióticos de uso humano en caninos y

- felinos atendidos en la clínica de pequeños animales de la Universidad Nacional de Colombia [Tesis de maestría]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2010. Available from: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/70528>
- (2) González-Pleiter M, Gonzalo S, Rodea-Palomares I, Leganés F, Rosal R, Boltes K, et al. Toxicity of five antibiotics and their mixtures towards photosynthetic aquatic organisms: Implications for environmental risk assessment. *Water Res.* 2013;47(6):2050–64. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2013.01.020>
- (3) Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(12):1057–98. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70318-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70318-9)
- (4) Cerda RJ. Antibióticos: su uso racional. *Rev. Arg. Anest.* 2000;58(3):174–84. Available from: https://www.anestesia.org.ar/search/articulos_completos/1/1/169/c.pdf
- (5) Winker M, Tettenborn F, Faika D, Gulyas H, Otterpohl R. Comparison of analytical and theoretical pharmaceutical concentrations in human urine in Germany. *Water Res.* 2008; 42(14):3633–40. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2008.06.002>
- (6) Winker M, Faika D, Gulyas H, Otterpohl R. A comparison of human pharmaceutical concentrations in raw municipal wastewater and yellowwater. *Sci Total Environ.* 2008;399(1–3):96–104. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.03.027>
- (7) Farmacontaminación. Impacto ambiental de los medicamentos. Infac [Internet]. 2016;24(10):60–1. Available from: https://files.sld.cu/medicamentos/files/2017/01/INFAC_Vol_24_n_10_farmacontaminacion.pdf
- (8) Bouki C, Venieri D, Diamadopoulos E. Detection and fate of antibiotic resistant bacteria in wastewater treatment plants: a review. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2013;91:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2013.01.016>
- (9) Michael I, Rizzo L, Mc Ardell CS, Manaia CM, Merlin C, Schwartz T, et al. Urban wastewater treatment plants as hotspots for the release of antibiotics in the environment. *Water Res.* 2013;47(3):957–95. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2012.11.027>
- (10) Novo A, André S, Viana P, Nunes OC, Manaia CM. Antibiotic resistance, antimicrobial residues and bacterial community composition in urban wastewater. *Water Res.* 2013;47(5):1875–87. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2013.01.010>
- (11) Da Silva MF, Tiago I, Veríssimo A, Boaventura RAR, Nunes OC, Manaia CM. Antibiotic resistance of enterococci and related bacteria in an urban wastewater treatment plant. *FEMS Microbiol Ecol.* 2006;55(2):322–9. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2005.00032.x>
- (12) WHO. WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption 2016-2018 [Internet]. Geneva; 2018. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/who-report-on-surveillance-of-antibiotic-consumption>
- (13) Peña V, Bernal N. Evaluación del uso de antibióticos en el municipio de Cajicá,

- Cundinamarca, Colombia. [Tesis de pregrado]. Bogotá: Universidad de ciencias ambientales y aplicadas; 2015. Available from: https://repository.udca.edu.co/bitstream/handle/11158/397/EVALUACION_USO_DE_ANTIBIOTICOS_EN_CAJIC%20C1.pdf;jsessionid=2A0C4D4C05F9E43B0F2AA3BF4E0CDD68?sequence=1
- (14) Fajardo-Zapata ÁL, Méndez-Casallas FJ, Hernández-Niño JF, Molina LH, Tarazona AM, Nossa C, et al. La automedicación de antibióticos: Un problema de salud pública. *Salud Uninorte*. 2013;29(2):226–35.
- (15) Castro-Espinosa J, Molineros-Gallón LF. Consumo de antibióticos a partir de las ventas en droguerías en Santiago de Cali, Colombia. *Rev Cuba Farm*. 2016;50(1):68–84.
- (16) Álvarez L, Colmenares B, Mina A, Montealegre L, Ruiz F. Automedicación con antibióticos en Bogotá, Cali, Zipaquirá Facatativá y Santander de Quilichao “una realidad vigente en nuestro país. [Tesis de pregrado]. Palmira: UNAD; 2012. Available from: <https://repository.unad.edu.co/handle/10596/25989>
- (17) Hernández-Gómez O, Camacho-Romero O, González-Torres HJ, Pajaro-González Y, Silva-Castro MM. Estudio de utilización de antibióticos en Hospitales de Mediana y Alta Complejidad del Departamento del Atlántico-Colombia entre el 2016 y 2017 [Internet]. *AVFT*. 2017;37(5):429-433. Available from: <http://hdl.handle.net/20.500.12442/2873>
- (18) López JJ, Garay AM. Study of the use of antibiotics in the outpatient service of a public hospital in Bogotá, D. C. *Rev Colomb Ciencias Químico-Farmacéuticas* [Internet]. 2016;45(1):456. <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v45n1.58014>
- (19) Velásquez P. ¿Cómo está Colombia en el uso de antibióticos? *ConsultorSalud* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jan 22]. Available from: <https://consultorsalud.com/como-esta-colombia-en-el-uso-de-los-antibioticos/#:~:text=All%20se%20pudo%20establecer%20que,%205%20para%20antibi%20C3%B3ticos%20RE SERVE>
- (20) Castro-Espinosa J, Molineros LF. Cualificación y experiencia de los vendedores de droguería para la dispensación de amoxicilina en una comuna de Santiago de Cali, Colombia. *Rev Colomb Ciencias Químico-Farmacéuticas* [Internet]. 2018; 47(1):53–70. <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v47n1.70658>
- (21) Rubio AG. Informe Final De Evento Consumo De Antibióticos En El Ámbito Hospitalario, Colombia, 2016 [Internet]. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2014. Available from: [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Consumo de antibiotico intrahospitalario 2016.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Consumo%20de%20antibiotico%20intra%20hospitalario%202016.pdf)
- (22) Wirtz VJ, Dreser A, Gonzales R. Trends in antibiotic utilization in eight Latin American countries, 1997-2007. *Rev Panam Salud Pública* [Internet]. 2010;27(3):219–25. Available from: <https://scielosp.org/article/rpsp/2010.v27n3/219-225/en/>
- (23) Machado-Alba JE, González-Santos DM. Dispensación de antibióticos de uso ambulatorio en una población colombiana. *Rev Salud Pública*. 2009;11(5):734–44.
- (24) Información detallada sobre fármacos objetivo [Internet]. *DrugBank*. 2007 [cited 2021 Jan 10]. Available from:

- <https://go.drugbank.com/>
- (25) Bodey GP, Nance J. Amoxicillin: In Vitro and Pharmacological Studies. *Antimicrob Agents Chemother.* 1972;1(4):358–62. <https://doi.org/10.1128/AAC.1.4.358>
- (26) FAO/WHO Expert committee. Ampicillin-Residue Monograph [Internet]. JECFA; 2017. Available from: <http://www.fao.org/3/ca3711en/ca3711en.pdf>
- (27) Wu G, Zheng Y, Zhou H, Hu X, Liu J, Zhai Y, et al. Safety and pharmacokinetics of dicloxacillin in healthy Chinese volunteers following single and multiple oral doses. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:5687-95. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S92117>
- (28) Braun P, Tillotson JR, Wilcox C, Finland M. Cephalexin and Cephaloglycin Activity In Vitro and Absorption and Urinary Excretion of Single Oral Doses in Normal Young Adults. *Appl Microbiol.* 1968;16(11):1684–94. <https://doi.org/10.1128/am.16.11.1684-1694.1968>
- (29) Guzmán ML, Romañuk CB, Sanchez MF, Luciani Giacobbe LC, Alarcón-Ramirez LP, Battistini FD, et al. Urinary excretion of ciprofloxacin after administration of extended-release tablets in healthy volunteers. Swellable drug-polyelectrolyte matrix versus bilayer tablets. *Drug Deliv Transl Res.* 2018; 8:123–31. <https://doi.org/10.1007/s13346-017-0442-z>
- (30) Singlas E. Clinical pharmacokinetics of azithromycin. *Pathol. Biol.* 1995;43(6):505–11. Available from: <https://europepmc.org/article/med/8539072>
- (31) Serna-Galvis EA, Silva-Agredo J, Botero-Coy AM, Moncayo-Lasso A, Hernández F, Torres-Palma RA. Effective elimination of fifteen relevant pharmaceuticals in hospital wastewater from Colombia by combination of a biological system with a sonochemical process. *Sci Total Environ.* 2019;670:623–32. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.153>
- (32) Botero-Coy AM, Martínez-Pachón D, Boix C, Rincón RJ, Castillo N, Arias-Marín LP, et al. An investigation into the occurrence and removal of pharmaceuticals in Colombian wastewater. *Sci Total Environ.* 2018;642:842–53. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.06.088>
- (33) Verlicchi P, Galletti A, Petrovic M, Barceló D. Hospital effluents as a source of emerging pollutants: An overview of micropollutants and sustainable treatment options. *J Hydrol.* 2010;389(3–4):416–28. <https://doi.org/10.1016/j.jhydrol.2010.06.005>
- (34) Verlicchi P, Al Aukidy M, Zambello E. Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: Removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment-A review. *Sci Total Environ.* 2012;429:123–55. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.04.028>
- (35) Nguyen PY, Carvalho G, Polesel F, Torresi E, Rodrigues AM, Rodrigues JE, et al. Bioaugmentation of activated sludge with *Achromobacter denitrificans* PR1 for enhancing the biotransformation of sulfamethoxazole and its human conjugates in real wastewater: Kinetic tests and modelling. *Chem Eng J.* 2018;352:79–89. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.07.011>
- (36) Hernández F, Ibáñez M, Botero-Coy A-M, Bade R, Bustos-López MC, Rincón J, et al. LC-QTOF MS screening of more than 1,000 licit and illicit drugs and their metabolites in wastewater and surface waters from the area of Bogotá, Colombia.

- Anal Bioanal Chem. 2015;407:6405–16.
<https://doi.org/10.1007/s00216-015-8796-x>
- (37) Bedoya-Ríos DF, Lara-Borrero JA, Duque-Pardo V, Jimenez EM, Toro AF, Lara-borrero JA, et al. Study of the occurrence and ecosystem danger of selected endocrine disruptors in the urban water cycle of the city of Bogotá, Colombia. *J Environ Sci Heal Part A*. 2018; 53(4): 317-325.
<https://doi.org/10.1080/10934529.2017.1401372>
- (38) Madera-Parra CA, Jiménez-Bambague EM, Toro-Vélez AF, Lara-Borrero JA, Bedoya-Ríos DF, Duque-Pardo V. Estudio exploratorio de la presencia de microcontaminantes en el ciclo urbano del agua en Colombia: caso de estudio Santiago de Cali. *Rev Int Contam Ambient*. 2018; 1;34(3):475–87.
<https://doi.org/10.20937/RICA.2018.34.03.10>
- (39) Martínez-Pachón D, Echeverry-Gallego RA, Serna-Galvis EA, Villarreal JM, Botero-Coy AM, Hernández F, et al. Treatment of wastewater effluents from Bogotá – Colombia by the photo-electro-Fenton process: Elimination of bacteria and pharmaceutical. *Sci Total Environ*. 2021;772:144890.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144890>
- (40) Ding C, He J. Effect of antibiotics in the environment on microbial populations. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2010; 87(3):925–41.
<https://doi.org/10.1007/s00253-010-2649-5>
- (41) Kraemer SA, Ramachandran A, Perron GG. Antibiotic Pollution in the Environment: From Microbial Ecology to Public Policy. *Microorganisms*. 2019;7(6):180.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms7060180>
- (42) Serna-Galvis EA, Botero-Coy AM, Martínez-Pachón D, Moncayo-Lasso A, Ibáñez M, Hernández F, et al. Degradation of seventeen contaminants of emerging concern in municipal wastewater effluents by sonochemical advanced oxidation processes. *Water Res*. 2019;154:349–60.
<https://doi.org/10.1016/j.watres.2019.01.045>
- (43) Narvaez JF, Jimenez C. Pharmaceutical products in the environment: sources, effects and risks. *Vitae*. 2012;19(1):93–108.
- (44) Bourgin M, Beck B, Boehler M, Borowska E, Fleiner J, Salhi E, et al. Evaluation of a full-scale wastewater treatment plant upgraded with ozonation and biological post-treatments: Abatement of micropollutants, formation of transformation products and oxidation by-products. *Water Res*. 2018;129:486–98.
<https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.10.036>
- (45) Dale T. Swiss for Sustainability [Internet]. *waterworld.com*. 2021 [cited 2021 Jul 30]. Available from: <https://www.waterworld.com/international/wastewater/article/14201525/swiss-for-sustainability>