



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

**Presencia de drogas de
abuso y otros contaminantes
emergentes de interés en
aguas residuales y
superficiales en Europa y su
empleo para calcular la
prevalencia del consumo de
drogas**

Alumno: Nuria Anguita Ortiz

Julio, 2018



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

**Presencia de drogas de
abuso y otros
contaminantes emergentes
de interés en aguas
residuales y
superficiales en europa y su
empleo para calcular la
prevalencia del consumo de
drogas**

Una firma manuscrita en tinta roja, que parece ser la del alumno Nuria Anguita Ortiz, sobre una línea horizontal.

Alumno: Nuria Anguita Ortiz

Julio, 2018

ÍNDICE

	Página
Resumen / Abstract	6
1. Introducción	7
2. Objetivos	12
3. Metodologías analíticas empleadas en el análisis de aguas residuales con fines epidemiológicos	13
4. Análisis de aguas residuales con fines epidemiológicos	15
4.1. Análisis de Drogas de abuso lícitas o legales	16
4.1.1. Alcohol	16
4.1.2. Tabaco	18
4.2. Drogas de abuso ilícitas o ilegales	20
4.2.1. Cocaína	20
4.2.2. Cannabis	23
4.2.3. Anfetaminas	28
5. Nuevas sustancias psicoactivas	30
6. Drogas de disfunción eréctil (fármacos)	36
7. Discusión y conclusiones finales	38
8. Bibliografía	41
ANEXO I. Índice de figuras	48
ANEXO II. Índice de tablas	49

Resumen

En este trabajo de fin de grado se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de las investigaciones relacionados con el estudio de aguas residuales en Europa para el monitoreo de las drogas de abuso (lícitas e ilícitas), y la estimación de la prevalencia de su consumo. Se han revisados las metodologías analíticas empleadas en estos estudios que suelen acometerse principalmente con una extracción en fase sólida seguida de una etapa de determinación mediante cromatografía de líquidos/espectrometría de masas. Se han cubierto las sustancias más comunes, de mayor abuso y repercusión por la población, y por consecuencia las de mayor preocupación por su rápida extensión, evolución y efectos sobre la salud, incluyendo cocaína, cannabis, alcohol, tabaco, así como sustancias psicoactivas (de síntesis) y fármacos para disfunción eréctil. Los resultados descritos muestran el gran potencial del análisis de aguas residuales para estimar la prevalencia del uso de drogas en poblaciones concretas.

Abstract

In this work, a literature overview on the status of current research addressing the chemical monitoring of drugs of abuse in sewage from European locations to estimate the prevalence of its consumption. The more widely used analytical approaches are described, which are usually based on a sample extraction step based on solid-phase extraction followed by liquid chromatography/mass spectrometry determination. The most consumed drugs with a highest impact on the health are discussed including cocaine, cannabis, alcohol, tobacco, psychoactive synthesis drugs and sexual performance drugs. The results discussed shown the remarkable potential of sewage analysis to estimate the prevalence of drug abuse in selected communities.

1. Introducción

En la actualidad, la sociedad ignora la problemática que conllevan ciertos hábitos o estilos de vida como fumar, beber alcohol, abusar de fármacos o ciertas drogas, ya que su normalización o “acomodación” como se refieren algunos autores, ha creado una menor percepción de su peligrosidad, siendo la prevalencia del uso de drogas un fenómeno extendido a nivel mundial.

Debido a ello se percibe un aumento del interés y preocupación de las diferentes instituciones nacionales e internacionales, como también la de científicos y profesionales dedicados a este sector, que hacen especial énfasis en la necesidad del desarrollo de nuevas metodologías e instrumentos que refuercen, agilicen, detallen y completen la información que métodos clásicos epidemiológicos, como son las encuestas, no pueden proporcionar, ya que se requiere de información precisa para poder reducir los altos costes económicos y sociales relacionados con el uso de estas sustancias, por ejemplo del consumo de drogas, el tratamiento y atención de farmacodependencia y la supresión de la delincuencia organizada (OEDT 2012, ONODC 2013).

Los métodos tradicionales que se están utilizando para su estudio son subjetivos. Se basan principalmente en encuestas públicas, donde se obtiene información muy concreta sobre una población (edad, sexo, dosis, frecuencia de uso, etc.); no obstante, no es posible recabar todos los detalles, dejando un sesgo, puesto que dependen de la voluntad y sinceridad de los usuarios encuestados, siendo conscientes de que determinadas drogas tienen carácter ilegal o que comportan niveles de rechazo social provocando una tendencia de ocultación y estigmatización de las mismas (Castiglioni, Thomas, Kasprzyk-Hordern, Vandam, & Griffiths, 2014; Daughton, 2012). En definitiva, se expone la fiabilidad y veracidad de dichos datos siendo inexactos, además, de los hándicaps que poseen todos en común acerca de su realización, los cuales son su lentitud, alto coste y complejidad, surgiendo así la necesidad de fomentar el desarrollo de estudios complementarios que permitan comparar y cuantificar dichos resultados de una manera más rápida y confiable.

A consecuencia de los límites mencionados anteriormente nace la necesidad de un enfoque innovador para estimar de manera objetiva el consumo de drogas, planteándose así el uso del análisis de aguas residuales como herramienta no intrusiva, ofreciendo una posible solución ante la incertidumbre que dejan los métodos clásicos, ya que estos nos ofrecen perfiles para evaluar la prevalencia y estilo de vida del uso de drogas en una comunidad, siendo capaces de proporcionar datos casi en tiempo real y de manera objetiva sobre el uso de drogas, y detectar cambios en el tiempo como en los patrones de uso locales, sugiriendo así que este método puede utilizarse como una fuente de datos complementaria a herramientas epidemiológicas ya existentes (Castiglioni et al., 2011; Van Nuijjs et al., 2011a).

El concepto de “Análisis químico de aguas residuales” emana de investigaciones particulares sobre la contaminación de aguas de superficies y aguas excedentes ocasionados por las deposiciones de productos farmacéuticos por parte de los seres humanos, provocando estudios sobre el control de la contaminación ambiental (Daughton, 2001).

Por otra parte, la “Epidemiología de aguas residuales o epidemiología basada en las aguas residuales (WBE)” aparece en 2005, por primera vez gracias a Zuccato y colaboradores que deciden analizar la cocaína y sus metabolitos en muestras de aguas residuales para realizar el cálculo retrospectivo del consumo de cocaína por la población (Zuccato et al., 2005). El planteamiento de la epidemiología basada en las aguas residuales se fundamenta en el análisis de trazas no metabolizadas por el cuerpo humano y que han sido excretadas por vía urinaria permitiendo la recogida de muestras en redes de alcantarillado urbano.

Todo método sigue unas pautas que permiten a los investigadores establecer y cuantificar los residuos metabólicos de drogas ilícitas y re-calcular la cantidad correspondiente que habrían sido consumidas por la población atendida por la planta de tratamiento de aguas residuales (EDAR).

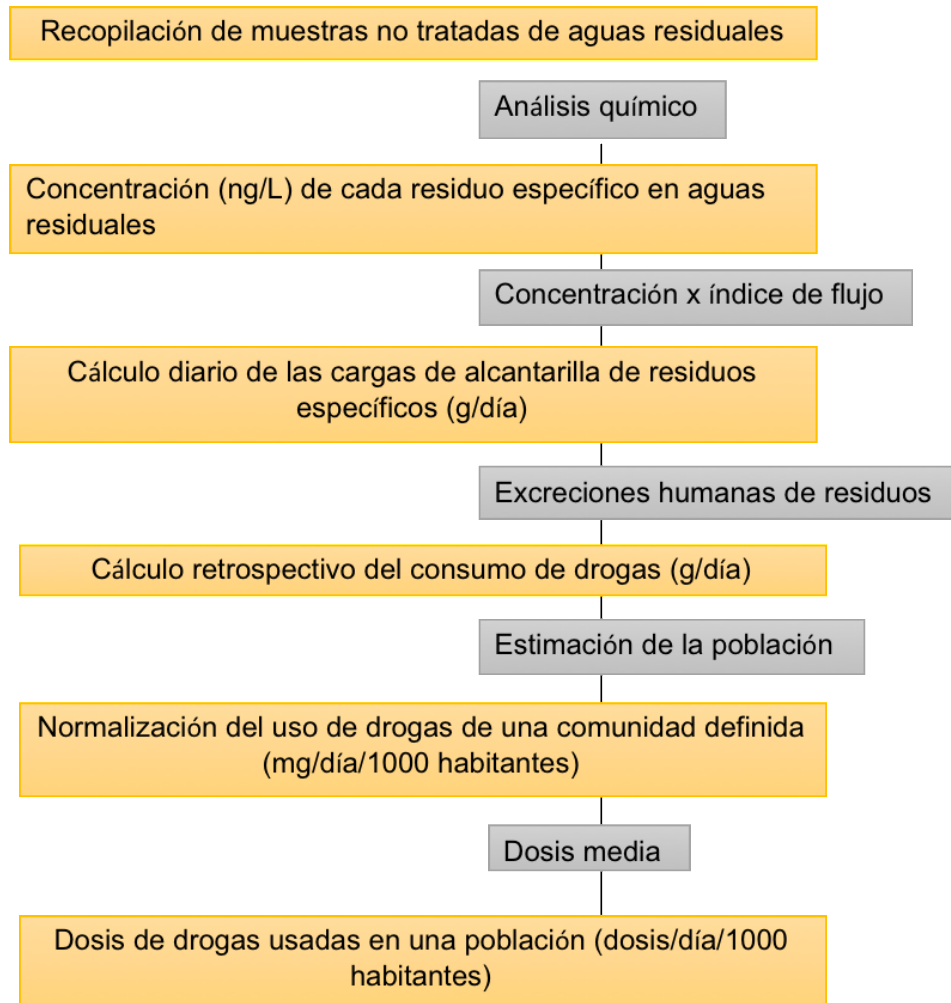


Figura 1. Principales pasos consecutivos del enfoque de análisis de aguas residuales y los datos necesarios para cada paso. (Castiglioni, n.d.; Castiglioni et al., 2014).

En la **Figura 1** podemos observar con mayor claridad el enfoque de los pasos del método. Previamente se recogen muestras representativas compuestas de aguas residuales no manipuladas procedentes de alcantarillas de una zona geográfica concreta. La obtención del conjunto de dosis de drogas consumidas en una población sigue los siguientes pasos consecutivos:

1. Cálculo retrospectivo para la cuantificación objetiva del consumo de drogas (g/día): multiplicando la concentración de residuos de cada droga (ng/L) por el caudal diario de aguas residuales ($m^3/día$).
2. Aplicación del factor de corrección específico para la estimación del consumo total, se tiene en cuenta las tasas de excreción media de un residuo y la relación entre la masa molecular de la droga del metabolito madre (Zuccato et al., 2008; van Nuijs et al., 2011a)

3. Con el fin de facilitar la comparación entre ciudades (mg/1000 habitantes) se normaliza el consumo con la división de valores diarios entre el número de personas.
4. Por último, para obtener la cantidad de sustancia consumida por 1000 habitantes al día se divide el resultado por la población atendida por la planta EDAR.

En 2017, el Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT) reconoce que esta disciplina tiene el potencial necesario para completar y ampliar herramientas epidemiológicas ya existentes para la estimación de consumo de drogas ilegales por lo que organizó la primera reunión de expertos sobre “Evaluación de drogas en aguas residuales”. En 2018, el OEDT junto con SEWPROF preparan la primera Conferencia Internacional Multidisciplinaria “Probando las aguas” sobre la detección de drogas ilícitas en las aguas residuales, reuniendo en estas iniciativas a expertos que trabajan en áreas tan diversas como química, fisiología, ingeniería de aguas residuales, epidemiología estadística de la droga, para debatir futuras oportunidades que integren el estudio de análisis de aguas residuales en la epidemiología actual. En 2010, se estableció una red en toda Europa (bases de análisis de aguas residuales Grupo Europa- grupo SCORE) con la finalidad de estandarizar los enfoques utilizados para el análisis de aguas residuales y coordinación de estudios internacionales mediante el establecimiento de un protocolo común de actuación (EMCDDA, 2016).

La primera actividad del grupo SCORE consistió en una investigación a escala europea, realizada en 19 ciudades, a partir de las aguas residuales de las diferencias regionales en el consumo de drogas ilegales en Europa (Thomas et al., 2012). Este trabajo permitió efectuar una caracterización exhaustiva de las principales dudas que remarcan a este enfoque gracias a la incorporación del ejercicio de inter-calibración para la evaluación de la calidad de los datos analíticos y (Castiglioni et al., 2014) debido al éxito de este estudio, en 2015, se emprendieron posteriores estudios comparativos que abarcaron hasta 21 países europeos. La posibilidad de comparación directa de la presencia de drogas de

ilegales en Europa se debe al empleo de un protocolo estándar y un ejercicio común de control de calidad.

En los últimos años, se ha aplicado en todo el mundo los estudios basados en las aguas residuales de la epidemiología a escala local y nacional, demostrando el potencial del enfoque para la cuantificación y comparación de uso ilícito de drogas a nivel comunitario, para la elaboración de perfiles enantioméricos, como instrumento de utilidad para la evaluación de oferta y demanda de drogas, como generador de información no solo de drogas ilícitas sino también de alcohol, tabaco y consumo inadecuado de medicamentos, sino asimismo sobre indicadores de salud y enfermedades dentro de una comunidad o como propuesta de instrumento para dar respuesta a algunos de los problemas relacionados con la dinámica de mercado de nuevas sustancias psicoactivas (NSP) (Castiglioni et al., 2011; EMCDDA 2016; Rodríguez-álvarez et al. 2015; van Nuijs et al., 2011a; Zuccato et al., 2008).

2. Objetivos

El enfoque general de esta revisión bibliográfica es describir el estado de los conocimientos y beneficios más recientes del análisis de aguas residuales con fines epidemiológicos (*WBE, Wastewater-based Epidemiology*). Se presenta la WBE como método no intrusivo, alternativo y respetuoso con el medio ambiente que proporcionan datos comparables a tiempo real sobre hábitos de vida de la población, abuso de sustancias controladas y la monitorización de las nuevas psicosustancias para su futura prevención, siendo una buena baza para refinar y perfeccionar campos que las epidemiologías clásicas no consiguen alcanzar, con el objetivo final de *"aplicar este enfoque interdisciplinario de vanguardia dentro de los estudios epidemiológicos de salud social"* (<http://sewprof-itn.eu/>).

3. Metodologías analíticas empleadas en el análisis de aguas residuales con fines epidemiológicos

Extracción en fase sólida. Por lo que respecta a la parte de metodologías analíticas en general, al tratarse de muestras de agua, generalmente se realiza una concentración previa debido a los niveles bajos de las concentraciones de los analitos para una mayor sensibilidad y selectividad en nuestros análisis. Actualmente, la extracción en fase sólida (*solid-phase extraction, SPE*) es una de las técnicas más utilizadas en extracciones de tipo de analitos de matrices acuosas aplicados en los campos farmacéuticos, medioambientales, etc. (“Desarrollo de metodologías analíticas para la determinación de fármacos y sustancias de abuso en muestras acuosas,” 2015; Stashenko, 2015; Tsikas, Gutzki, Böhme, Fuchs, & Frölich, 2000).

La extracción en fase sólida es una técnica de extracción exhaustiva donde la retención es debido a las interacciones entre el analito y el material del cartucho que permite realizar simultáneamente la extracción, limpieza y concentración de los analitos. Los numerosos materiales que se pueden utilizar como adsorbentes SPE se revisaron por Fontanals et al. 2007. En general, la estructura química y la morfología del material son importantes, ya que los tipos de interacciones y las propiedades mecánicas vendrán determinados por éste. El proceso de la extracción de esta técnica consta de cuatro etapas: Acondicionamiento y activación (1), retención (2), lavado o *clean-up* (3) y elución (4).

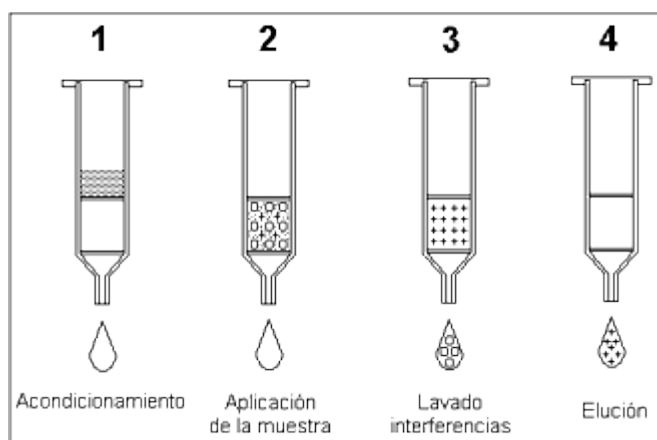


Figura 2: Extracción SPE.

La extracción en fase sólida permite el ajuste sencillo de los volúmenes (entre 50 y 1000 mL) y las condiciones de trabajo de elución para obtener la sensibilidad deseada y maximizar las recuperaciones de compuestos diferentes. Aunque esta técnica nos permita un ajuste en los volúmenes, una gran cantidad de muestra puede producir una brecha afectando a la sensibilidad por el aumento de interferencias de matriz. No obstante, un volumen pequeño también puede afectar negativamente a la sensibilidad del método (Bagnati y Davoli, 2011).

Para evitar unos posibles fallos en el sistema se propone una pre-filtración, sobre todo al tratar con muestras procedentes de aguas residuales. Un parámetro importante es el factor de preconcentración de la muestra (entre 20 y 500), este se ajusta para llegar a un equilibrio entre los efectos de matriz y la sensibilidad. Sin olvidar mencionar la importancia del absorbente utilizado en SPE, el más genérico es el cartucho Oasis HLB formado por una equilibrada mezcla de monómeros hidrofílicos y lipofílicos, carácter que lo hace apropiado para la interacción con los analitos de una amplia gama de polaridad, ideal para análisis de multiresiduos de fármacos (Bijlsma, 2014).

Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas. La cromatografía líquida (*liquid chromatography, LC*) consiste en la repartición selectiva de los analitos entre una fase sólida y una fase líquida. La cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y cromatografía líquida de ultra alto rendimiento (UHPLC) se han usado como herramienta para la determinación de drogas ilícitas. Este último ejecuta a menor tiempo y con mayor resolución mediante el uso de columnas cortas e inferior tamaño de partículas, parámetros fundamentales en mejoras de rendimiento y la sensibilidad de muestra, y por otra parte, la minimización de interferencias de matriz y progreso en procesos de proyección (Ibáñez et al. 2008). Sin embargo, debido a la estrechez de picos cromatográficos, esta técnica requiere el uso de instrumentos MS de rápida exploración. El desarrollo de interfaces que fuesen capaces de conectar un LC con un sistema de alto vacío como el que requerían los espectrómetros de masas fue un punto clave en el éxito de la hibridación de la cromatografía líquida a un espectrómetro de masas (*liquid chromatography coupled to mass spectrometry, LC-MS*) y supuso un punto de inflexión en el análisis de trazas.

A continuación, se describe un sistema de cromatografía líquida acoplada a un espectrómetro de masas en tándem (*liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry*, LC-MS/MS) con un detector de triple cuadrupolo (QqQ) por ser uno de los más empleados en el análisis medioambiental así como en el desarrollo de metodologías para la determinación de BZPs y compuestos relacionados realizada en este trabajo. En lo referente a metodología de LC-MS/MS para la determinación de drogas ilícitas, investigaciones han utilizado métodos basadas en cromatografía líquida de ultra alta presión (UHPLC) acoplada a la MS/MS para ultra separaciones rápidos y fiable determinación de estos analitos. El uso de MS/MS con analizadores de triple cuadrupolo (QqQ) reduce al mínimo, interferencias de matriz, mejorar la selectividad y sensibilidad debido a la posibilidad de precursor y producto ion selección adecuada, llevando a la baja ruido químico en los cromatogramas. Siendo actualmente QqQ UHPLC-MS/MS una de los procedimientos más selectivos y sensibles en cuanto a la cuantía y determinación de trazas de drogas de abuso en el agua (Bade et al., 2016; Bijlsma, 2014).

4. Análisis de aguas residuales con fines epidemiológicos

Droga: “Todas aquellas sustancias naturales o sintéticas que al ser introducidas en el organismo son capaces de modificar alguna de sus funciones”.

De abuso: “aquellas sustancias que generen un modelo de uso caracterizado por un consumo continuado a pesar de que el sujeto sabe que tiene un problema social, laboral, psicológico o físico que es persistente o recurrente y que está provocado o estimulado por el consumo periódico de esas sustancias”.

Definiciones que han sido aplicadas por la Organización Mundial de la salud (World Health Organization, WHO) (Babor, Campbell, Room, & Saunders, 1994; “World drug report,” 2003).

Un problema que se agrava día a día es el consumo de sustancias permitidas con otras ilegales (policonsumo). No obstante, muchas veces el uso de sustancias legales deriva en un uso ilícito, como es el caso de ciertos medicamentos, ya que pueden ser utilizados para autoconsumo buscando un efecto distinto al propiamente medicamentoso (“World drug report,” 2003).

4.1. Análisis de drogas de abuso lícitas o legales

Droga legal (*licit drug*): Droga que está legalmente disponible mediante prescripción médica o en algunas ocasiones también sin ella, en una determinada jurisdicción. (Babor, Campbell, Room, & Saunders, 1994). Las drogas legales más consumidas son el café, el tabaco, el alcohol y los medicamentos.

4.1.1. Alcohol

En terminología química, “los alcoholes constituyen un amplio grupo de compuestos orgánicos derivados de los hidrocarburos que contienen uno o varios grupos hidroxilo (-OH). El etanol (C_2H_5OH , alcohol etílico) es uno de los compuestos de este grupo y es el principal componente psicoactivo de las bebidas alcohólicas. Por extensión, el término “alcohol” se utiliza también para referirse a las bebidas alcohólicas. El alcohol es un sedante/hipnótico con efectos parecidos a los de los barbitúricos. Además de los efectos sociales de su consumo, la intoxicación alcohólica puede causar envenenamiento o incluso la muerte; el consumo intenso y prolongado origina en ocasiones dependencia o un gran número de trastornos mentales, físicos y orgánicos” (Babor et al., 1994).

El consumo de esta sustancia psicoactiva ha ido en aumento en los últimos años; de hecho, se ha convertido en un problema sociológico. En la actualidad, se considera un problema de seguridad debido a los efectos asociados con su consumo habitual, siendo el principal causante de accidentes de tráfico y domésticos. La ingesta del alcohol ocasiona efectos graves para la salud, produce enfermedades gastrointestinales y cardiovasculares (Andrés-costa, Escrivá, Andreu, & Picó, 2016; Rodríguez-Álvarez et al., 2015). Ante esta situación, la OMS pide soluciones para reducir los efectos y enfermedades relacionadas con el alcohol y para el seguimiento de su consumo en términos de niveles y patrones de beber (OMS, 2013).

El método tradicional para la monitorización del consumo de alcohol se basa en encuestas de población general o los informes epidemiológicos, de consumo y ventas de alcohol. Sin embargo, estos datos no son totalmente fidedignos porque las encuestas obvian datos referentes al almacenamiento o el despilfarro. Así, que

se necesitaba otro método que ayudara a la mejora de su estimación. La epidemiología de las aguas residuales se ha aplicado con éxito para estimar el consumo de drogas de abuso basado en específicos biomarcadores.

Una vez ingerido el alcohol, se degrada en dos metabolitos, (EtG) y (EtS), excretados por vía urinaria recogidos en plantas de tratamientos de aguas residuales (EDAR). Ambos son determinados en laboratorios clínicos y forenses para los programas de vigilancia de abstinencia, y establecer así el consumo de alcohol en las pruebas de trabajo y rehabilitación de dependencia del alcohol.

EtG es inestable en las aguas residuales por el contrario el Sulfato de Etilo se ha demostrado que sí. Por tanto, el EtS fue elegido como biomarcador del EtOH; se ha utilizado para estimar el consumo de alcohol a nivel comunitario. EtG puede detectarse en las aguas residuales, pero su baja estabilidad en esta matriz no se tiene un biomarcador confiable (Andrés-costa, Escrivá, Andreu, & Picó, 2016; Reid et al., 2011; Rodríguez-Álvarez et al., 2015).

Por tanto, las evaluaciones de epidemiología de las aguas residuales de biomarcadores urinarios de alcohol, puede proporcionar información valiosa sobre la escala de consumo de alcohol y la investigación en la cinética del flujo de estos compuestos en las aguas residuales puede también identificar las tendencias detalladas en los patrones de consumo en el tiempo. Tales datos son independientes de los hábitos de compra de los consumidores y es no susceptible a errores asociados con la acumulación de stock, despilfarro, o compra el alcohol Internacional (o entre Estado). Como tal, Epidemiología de las aguas residuales podría proporcionar información útil en el apoyo de los métodos tradicionales de recopilación de datos y podría ser útil en la medición de los efectos de campañas de consumo de alcohol en poblaciones. Dichos datos sugirieron un gran consumo en ciudades de Noruega (Reid, Langford, Mørland, & Thomas, 2011), Milán (Italia) y Santiago de Compostela (España) (Rodríguez-álvarez et al., 2015).

La extensión del consumo de bebidas alcohólicas en la sociedad española es prácticamente universal. Así, en 2011, el 90,9% de la población española de entre 15 y 64 años las había consumido alguna vez en la vida, el 76,6% de la población

admitió haberlas consumido alguna vez durante el último año y el 62,3% lo hizo en el último mes. Para todas las frecuencias temporales contempladas, el consumo de bebidas alcohólicas se reduce en 2011 con respecto a 2009 (-3,3, -2,1 y -1,0 puntos porcentuales respectivamente), año donde repuntaron los niveles de consumo en todos los tramos temporales. Por su parte, en 2011, el consumo diario de alcohol se reduce 0,8 puntos porcentuales con respecto a 2009, hasta un porcentaje del 10,2%, volviendo así a niveles de 2007 (Nacional, Sociales, Auton, & Unidos, 2011).

El consumo de alcohol ha sido identificado como uno de los factores de riesgo de la población mundial, de morbilidad, discapacidad y mortalidad prematura, provocando 3.3 millones de muertes cada año. Ante esta situación epidemiológica, la OMS ha pedido medidas de reducir las enfermedades relacionadas con el alcohol y para el monitoreo continuo de su consumo en términos de niveles, patrones y marco beber (OMS, 2013).

4.1.2. Tabaco

La nicotina es un alcaloide que constituye la principal sustancia psicoactiva presente en el tabaco. La nicotina se consume en forma de humo de tabaco inhalado, “tabaco sin humo” (como el de mascar), rapé o chicles de nicotina. Cada calada de humo de tabaco contiene nicotina que se absorbe rápidamente a través de los pulmones y llega al cerebro en cuestión de segundos (Babor, Campbell, Room, & Saunders, 1994).

El estudio del consumo de cigarrillos puede variar considerablemente dentro de los países y otros estudios han demostrado un mejor acuerdo al comparar WBE con datos de prevalencia de tabaquismo a nivel regional; no obstante, los metabolitos de nicotina que se han propuesto y utilizado como biomarcadores cuantitativos para estimar el tamaño de consumición a nivel de población y los resultados presentados son diferentes y estos demuestran que el tabaco es muy variado y que depende de la cultura y nivel geográfico que puede variar entre países. Por lo tanto, los metabolitos de la nicotina no deberían utilizarse como un biomarcador de la población para el uso de la comparación de datos entre países (Baz-Lomba et al., 2016). Los perfiles de carga medida de la nicotina en las aguas residuales varían entre las 8 ciudades europeas investigadas. Las mediciones de Oslo demostraron

la carga a niveles más altos de 4,0 g/día/1000 inh. seguida por Zurich, Bruselas y Castellon con 3,1 g/día, 3.1 y 3.6/1000 inh. respectivamente. Milán y Utrecht demostraron tarifas de carga masiva de población normalizada (1.5 y 1.3 g/día/1000 inh. respectivamente). Estos datos han sido comparados con las estimaciones de consumo de tabaco proporcionadas por el Atlas del tabaco. El Atlas del tabaco, informa Bélgica como el país con mayor tasa de consumo de cigarrillos (7,8 cigarrillos / persona/día) mientras que Noruega se divulga como el país con la tasa más baja (1.9 cigarrillos/persona/día). Sin embargo, nuestro análisis demostró una correlación no significativa entre las dos fuentes de datos ($\rho = -0.09$, $P = 0.84$) (Baz-Lomba et al., 2016).

Tabla 1. Muestra las cargas totales población normalizado medidas, ventas y datos de consumo de los tres fármacos legales estudiados; alcohol, nicotina y cafeína (Baz-Lomba et al., 2016).

TABACO		
Ciudad/ País	Informe Euromonit. Int. (Cigarrillos/personas/ día)	Aguas residuales HydCot+Cot (g/día/1000 inh)
Oslo/ Noruega	1,5	6,7
Castellón/ España	4,8	5,2
Bruselas/ Bélgica	4,0	5,3
Bristol/ Reino Unido	2,1	3,4
Utrech/ Países Bajos	2,2	2,1
Milán/ Italia	4,0	2,6
Zúrich/ Suiza	4,7	6,0
Copenhague/ Dinamarca	3,9	2,1

En general, los resultados del tabaquismo entre los estudiantes europeos pueden interpretarse como una evolución positiva. Hoy en día, la mayoría de los adolescentes nunca han fumado (54%) y menos de una cuarta parte (21%) de la muestra pueden considerarse fumadores actuales, es decir, haber fumado en los últimos 30 días. La prevalencia promedio de vida del consumo de cigarrillos fue aproximadamente la misma entre los niños (47%) y las niñas (44%). Más del 10% de los estudiantes informaron que habían fumado todos los días en los últimos 30 días. Se encontraron porcentajes comparativamente altos de tabaquismo diario en Bulgaria, Croacia, Italia, Liechtenstein y Rumania (20% o más). Se observaron tasas más bajas en Albania, Islandia, Moldavia y Noruega (5% y menos). Los datos de tendencias indican una disminución general en el uso de cigarrillos durante toda la vida, los últimos 30 días y el consumo diario de

cigarrillos. Además, las diferencias de género se han reducido con el tiempo. En 1995, los niños mostraron tasas más altas que las niñas con respecto a todos los indicadores. En 2015, estas diferencias ya no eran evidentes o se hicieron más pequeñas. Sin embargo, la convergencia de género es más marcada en la prevalencia de uso, mientras que los patrones problemáticos de uso (fumar diariamente, inicio temprano) son aún más frecuentes entre los niños (Nacional, Sociales, Auton, & Unidos, 2011).

4.2. Drogas de abuso ilícitas o ilegales.

Las drogas ilegales (*illicit drugs*) son sustancia psicoactiva cuya producción, venta o consumo están prohibidos. En sentido estricto, la droga en sí no es ilegal, lo son su producción, su venta o su consumo en determinadas circunstancias en una determinada jurisdicción (véase sustancias controladas). El término más exacto “mercado de drogas ilegales” hace referencia a la producción, distribución y venta de cualquier droga o medicamento fuera de los canales legalmente permitidos (Babor, Campbell, Room, & Saunders, 1994).

4.2.1 Cocaína

La cocaína es un alcaloide que se obtiene de las hojas de la coca o que se sintetiza a partir de la ecgonina o sus derivados. El hidrocloreuro de cocaína se utilizaba como anestésico local en odontología, oftalmología y cirugía otorrinolaringológica por su potente actividad vasoconstrictora, que ayuda a reducir la hemorragia local. La cocaína es un potente estimulante del sistema nervioso central que se emplea con fines no médicos para producir euforia o insomnio; el consumo repetido provoca dependencia. La cocaína, o “coca”, suele venderse en copos blancos, translúcidos, cristalinos o en polvo, (en inglés: “*snuff*” o “nieve”), a menudo adulterada con distintos azúcares o anestésicos locales. El polvo se aspira (“se esnifa”) y produce efectos en 1-3 minutos, que duran aproximadamente media hora. La cocaína también puede ingerirse por vía oral, frecuentemente junto con alcohol, y los consumidores de opiáceos y cocaína tienden a inyectársela por vía intravenosa (Babor, Campbell, Room, & Saunders, 1994).

Se presenta como otra de las drogas ilícitas más consumida a nivel mundial. Por ello se han llevado a cabo multitud de estudios y de sus derivados (a través de sus biomarcadores): cocaína (COC), benzoilecgonina (BZE), norbenzoilecgonine (NBE), norcocaine (NCO), el etileno de cocaína (CET), éster metílico de ecgonine (EME), ecgonine (ECG), anhydroecgonine (AEC), anhydroecgonine metil éster (AME). COC es parcialmente excretado en la orina como fármaco inalterado, es decir, el 9% de la dosis administrada, según el pH de la orina. En presencia de etanol, COC puede ser trans-esterificados, formando CET, que representa el 0,7% de una dosis en la orina de 24 h (Baselt, 2004).

El consumo de cocaína se ha estado estudiando basándose en encuestas. No obstante, también se ha hecho uso de estudios de epidemiologías fundamentada en aguas residuales, como la (BZE) benzoilecgonina, residuo blando utilizado como principal biomarcador entre otros muchos. Durante años se han empleado factores de corrección para el cálculo retrospectivo del uso y consumo, con el tiempo se ha intentado refinar con el fin de estandarizar los resultados. (Castiglioni et al., 2013; Castiglioni, n.d.).

La benzoilecgonina (BZE) es el metabolito más abundante y estable para detectar el consumo de cocaína y su presencia a través de los análisis de aguas residuales. Presenta una excreción de hasta un 50% en todos los casos. Dichos porcentajes son comparables para otros metabolitos de menor detección como NBE, NCO y CET. No obstante, es el segundo biomarcador más cuantioso por vía urinaria detectado con niveles bajos debidos a su consistencia en las aguas no tratadas. El porcentaje de COC medido en las aguas residuales (21% del total) era mucho mayor de lo esperado de estudios farmacocinéticos o análisis de orina (3,7% del total) (Castiglioni et al., 2011).

Los datos epidemiológicos basados en encuestas sobre la prevalencia de cocaína en Europa de COC se han realizado en edades comprendidas entre adultos (15 – 64 años) y adultos jóvenes (15-34 años de edad) en España, Reino Unido, Italia, Irlanda y Dinamarca (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2017). Entre los países incluidos en nuestro estudio los datos

de prevalencia más baja se divulgan para Noruega, Suecia, Finlandia, República Checa, Francia y Países Bajos, sin datos disponibles para Bélgica y Croacia. Las estimaciones de uso de COC están basadas en análisis de aguas residuales, en general de acuerdo con estos datos, salvo algunos casos (**Figura 3**). Análisis de aguas residuales encontraron que el uso de COC en ciudades holandesas es mayor de lo que se comprobó en los datos de prevalencia de 2010. Además, datos de prevalencia de Italia están entre los más altos en Europa, mientras que estimaciones para Milán desde el análisis de aguas residuales muestran resultados inferiores al uso esperado (**Figura 3**). Una posible explicación de esta discrepancia puede ser la reducción del uso COC en Italia, que ha sido observado entre 2008 y 2009 a través de análisis de aguas residuales” (Thomas et al., 2012; Zuccato et al., 2011).

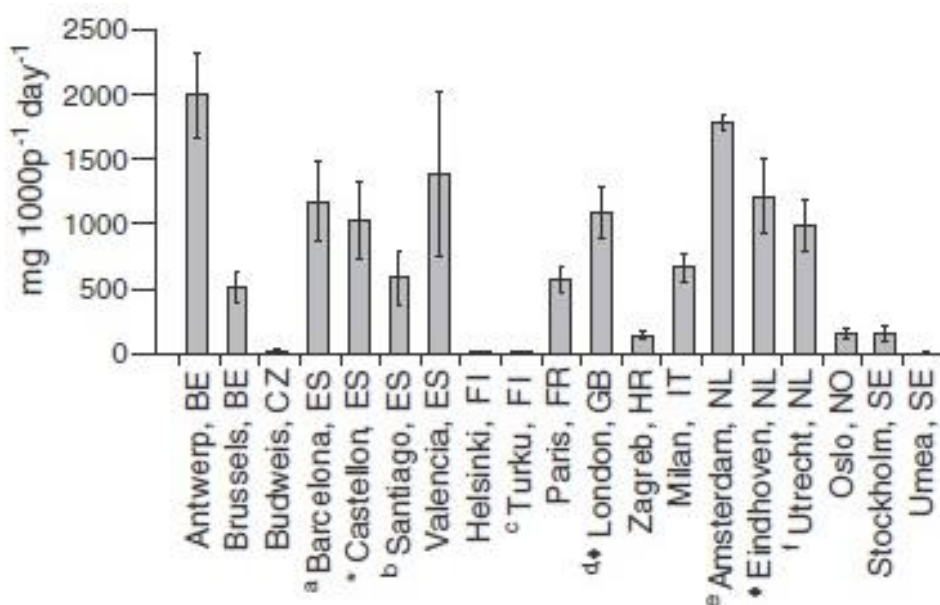


Figura 3. Estimaciones de uso COC basadas en análisis de aguas residuales (Thomas et al., 2012).

Como muestran datos de investigaciones recientes el análisis de detección de residuos de cocaína en las aguas residuales municipales realizado en el marco de un estudio multiurbano complementa los resultados de las encuestas poblacionales. Este análisis aporta información sobre el consumo colectivo de sustancias puras en una comunidad y los resultados no son directamente comparables con las estimaciones de prevalencia de las encuestas poblacionales nacionales. Los resultados del análisis se presentan en cantidades normalizadas (cargas másicas) de residuos de drogas por cada 1 000 habitantes

por día. El análisis de 2016 reveló las mayores cargas másicas de benzoilecgonina, el metabolito principal de la cocaína, en ciudades de Bélgica, España y Reino Unido, y niveles muy bajos en la mayoría de ciudades de países del este (**Figura 4**). De las 33 ciudades que disponen de datos sobre 2015 y 2016, 22 notificaron un aumento, cuatro un descenso y siete una situación estable. La mayoría de las 13 ciudades con datos sobre 2011 y 2016 notificaron tendencias a más largo plazo estables o al alza (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2017).

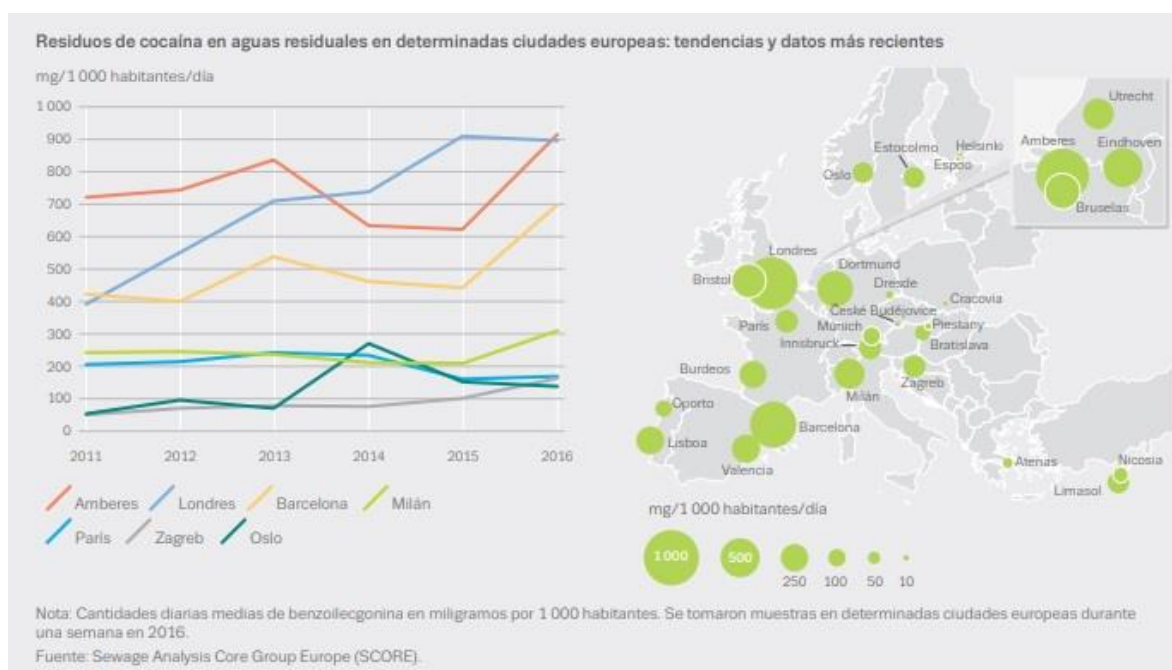


Figura 4. Residuos de cocaína en aguas residuales en determinadas ciudades europeas: tendencias y datos más recientes (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2017).

4.2.2. Cannabis

“Cannabis”: Terminología utilizada de modo general para denominar los diferentes preparados psicoactivos procedentes de la planta de la marihuana (cáñamo), *Cannabis sativa*. Estos son: hojas de marihuana (en la jerga coloquial callejero: hierba, maría, porro, canuto...). El cannabis contiene al menos 60 cannabinoides. El elemento más activo y abundante es el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), que posibilita la detección en la orina incluso junto con sus metabolitos varias semanas después de la ingesta del cannabis (habitualmente inhalado) (Babor, Campbell, Room, & Saunders, 1994).

El THC es el principal elemento, el más abundante, del cannabis y su principal y primordial biomarcador es el 11- nor-9-carboxi- Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THCCOOH). Ambos poseen dos centros quirales, por lo que, teóricamente distinguen 4 diastereoisómeros posibles. No obstante solamente podemos encontrarlos como tales en la naturaleza en forma de isómeros trans. En el medio acuático el THC se encuentra forma neutra. En cambio el THCCOOH está en su forma desprotonada debido a su carácter ácido y así lo indican sus pKa (9.8 frente a 4.6, respectivamente). En cuanto a su tendencia a ser absorbidos por la materia orgánica. El THC tiene mayor carácter lipofílico que el THCCOOH por lo que su absorción en materia orgánica es más notable, y su nivel medio de vida en un organismo es de entre 20 horas y 13 días, además de ser encontrado en el plasma al poco de ser consumido (Gonzalez, Sáiz, Quirós, & López, 2000). Por otra parte, el THCCOOH a pesar de su bajo porcentaje de excreción en orina, se utiliza como biomarcador para el monitoreo de consumo de THC cuando se analizan aguas residuales ya que se trata de uno de los metabolitos más estables en el medio acuoso (Ort et al., 2014).

En Europa el cannabis es una de las sustancias ilícitas más consumidas después del alcohol y el tabaco, siendo 24 millones los usuarios que consumieron en 2013 (4.3 por ciento de los de 15-64). Sin embargo, los patrones de consumo de drogas ilícitas no son iguales en las dos subregiones de Europa, siendo ejemplo del mayor consumo de cannabis en Europa Occidental y Central, con una prevalencia anual de 5.7%. Ya se van observando evidencias de disminución tendencias de uso, especialmente en países con consumo de cannabis (Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, 2014; "World drug report," n.d.).

Las tendencias en el consumo de cannabis muestran un aumento general tanto en el uso de por vida como en el de los últimos 30 días entre 1995 y 2015, del 11% al 17% y del 4% al 7%, respectivamente, con un pico de prevalencia en 2003 (EMCDDA, 2016). En cuanto a las prevalencias de consumo por países España posee una de las mayores con un 27.4 % (2011) solamente superada por Francia (32.1 %), Dinamarca (35.6 %) y Reino Unido (30.0 %) y al mismo nivel que los Países Bajos (25.7 %), República Checa (27.9 %) e Irlanda (25.3

%) (EMCDDA, 2014). Se concluye que las sustancias con una mayor prevalencia en todos los ámbitos temporales son el alcohol y el tabaco mientras que el cannabis se sitúa como la primera droga ilegal en cuanto a su prevalencia de consumo en el último año (9.6 %) seguido muy de lejos por la cocaína (2.3 %) las anfetaminas (0.6 %) y el éxtasis (0.7 %). Por edades el consumo de cannabis se concentra entre los 15 y los 34 años, con una prevalencia de consumo alguna vez en la vida del 36.9 % frente a un 21.6 % en la franja de edad de 35 a 64 años. La droga ilícita más prevalente en todos los países de ESPAD (Proyecto de Encuesta Escolar Europea sobre Alcohol y Otras Drogas) fue el cannabis (Nacional, Sociales, Auton, & Unidos, 2011).

Sin embargo, en contraste con estas sustancias, la estimación utilizando WBE de cannabis es problemático (EMCDDA, 2016b). El principal compuesto activo del cannabis es Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), pero en la WBE se estudia el metabolito urinario de THC, 11-ni-9-carboxy- Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC-COOH), que es utilizado como destino de biomarcadores. THC-COOH es específico y, en comparación con otros metabolitos, muestra alta estabilidad durante 72 h en aguas residuales (McCall et al., 2016a; Senta et al., 2014). El metabolismo del THC es diversa y extensa, un relativamente bajo porcentaje de THC es excretado como THC-COOH (OEDT, 2016b; Gracia-Lor et al., 2016). Uno de los desafíos es, por tanto, la necesidad de más investigación para entender mejor el porcentaje de excreción de THC-COOH con el fin de afinar los cálculos retrospectivos de estimación del consumo de THC. En general, las dificultades analíticas y factores no instrumentales están relacionado con la baja polaridad (alta lipofilia) de THC-COOH en comparación con otras drogas ilegales cuando se incluyen en métodos multiresiduos (Hernández et al., 2016; van Nuijs et al., 2011; Vazquez-Roig et al., 2014). Los resultados de ejercicios interlaboratorios realizados por el grupo de base de análisis de aguas residuales Europe Network (costo de puntuación, 2017a) corroboran las dificultades relacionadas con el análisis químico de THC-COOH en agua residual (Ort et al., 2014).

Como resultado de la dificultad de análisis no todos los laboratorios podrían aportar resultados para este metabolito THC. En contraste con las otras

sustancias investigadas, no se pudo observar ningún patrón geográfico claro para THCCOOH en las diferentes localidades europeas (**Figura 5**). Los valores de Ámsterdam fueron los más altos. Ámsterdam es conocida por sus “*coffee shops*” y porque los Países Bajos producen grandes cantidades de hierba de cannabis con un contenido relativamente alto de THC. También son notable las altas cargas observadas en la ciudad de Novi Sad, Serbia. La media ponderada de THC-COOH se utiliza para las ciudades que fueron incluidas en los 3 años de estudios y mostraron algunas variaciones sutiles, señalando un consumo de cannabis variable (cantidad o potencia) entre 2011 y 2013 (**Figura 6**). No se encontraron diferencias claras en las cargas del THC-COOH entre las mediciones en población grande y pequeña. (Ort et al., 2014).

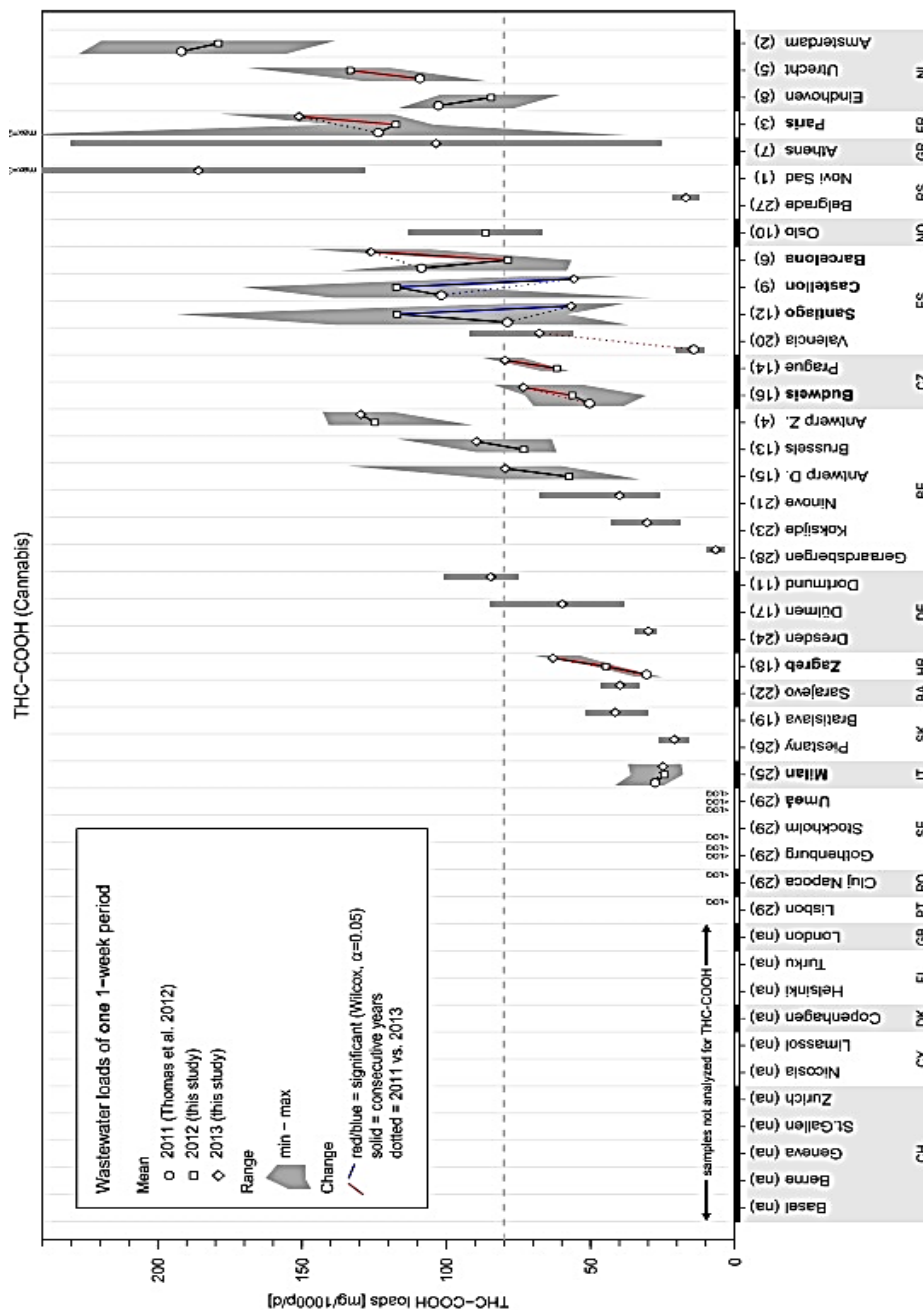


Figura 5. Carga de cannabis (THC-COOH) en diferentes ciudades europeas (Ort et al., 2014).

El estudio de comparación de la prevalencia del consumo de cannabis durante 2010 en 19 países europeos muestra que el uso es superior en la República Checa, Italia, España y Francia. España, debido a su estratégica ubicación para la trata de personas, es un mercado importante de cannabis, y además de Barcelona las ciudades, más pequeñas, como Castellón y Santiago de Compostela también muestran altas tasas de uso. Sin embargo, cargas de THC per cápita medidas en Valencia son mucho más bajas de las que se esperan de los datos de prevalencia publicados. En Milán, las cargas determinadas también

son relativamente bajas y no en consonancia con el cannabis registrado en Italia por las autoridades de control. En Ámsterdam se puede observar en la **Figura 6** un alto consumo del cannabis (Thomas et al., 2012).

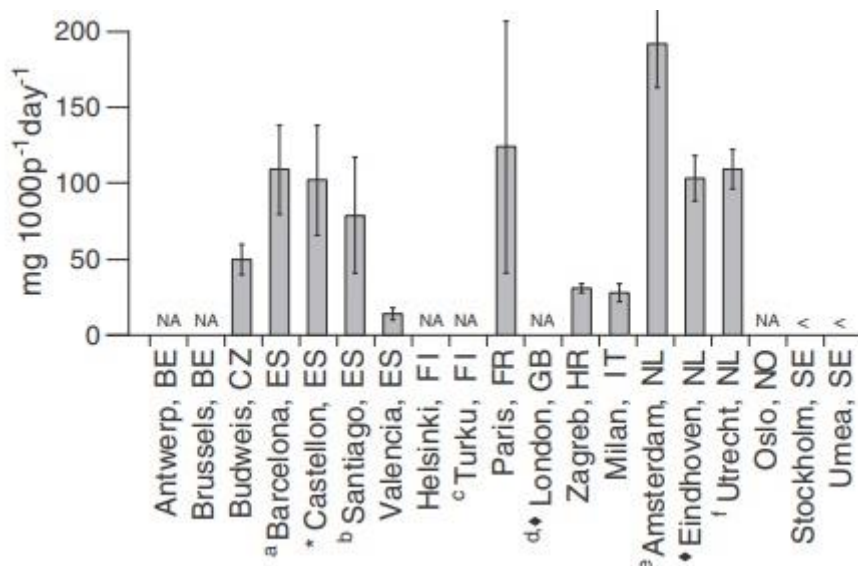


Figura 6. Prevalencia de consumo del cannabis (THC-COOH) en 19 ciudades europeas (Thomas et al., 2012).

4.2.3. Anfetaminas

La anfetamina (*amfetamine*, *amphetamine*) es un tipo de amina simpaticomimética con una potente actividad estimulante sobre el sistema nervioso central. En este grupo se encuentran la anfetamina, la dexanfetamina y la metanfetamina. En el lenguaje de la calle, las anfetaminas se llaman a menudo (anfetas o *speed*). La “droga de diseño” más conocida es el éxtasis o metilendioximetanfetamina (MDMA) aunque actualmente la palabra éxtasis se aplica también a sus derivados: metilendioxianfetamina (MDA) y metilendioxietilanfetamina (MDEA) (Babor, Campbell, Room, & Saunders, 1994).

En líneas generales parece que el consumo de anfetaminas se ha visto reducido o estabilizado en el período 2007-2012. Datos del EMCDDA desglosados por países muestran que los valores más altos de prevalencia de consumo en la vida para la población general (15-64 años) se encuentran en el Reino Unido (10.6 %), Dinamarca (6.6 %) e Irlanda (4.5 %), mientras que la prevalencia en España se encuentra en torno a la media europea (3.3 % frente al 3.4 %) y al mismo nivel

que Alemania (3.1 %), los Países Bajos (3.1 %) y Polonia (2.9 %). El éxtasis ha seguido la misma tendencia que las anfetaminas en cuanto a la estabilización en su consumo, a excepción de Bulgaria donde sigue al alza, mostrando una prevalencia de consumo anual en los jóvenes de este país (15-34 años) en torno al 2.9 % (1 % para la media europea). Por países, el Reino Unido (8.3 %), Irlanda (6.9 %) y los Países Bajos (6.2 %) son los que presentan una prevalencia de consumo anual para la población entre los 15 y 64 años más alta, mientras que España vuelve a situarse en torno a la media de la Unión Europea (3.6 % frente al 3.1 %) (EMCDDA, 2014; “Desarrollo de metodologías analíticas para la determinación de fármacos y sustancias de abuso en muestras acuosas,” 2015; Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, 2014).

Se estima que 12,5 millones de adultos europeos (de 15 a 64 años) (el 3,8 % de este grupo de edad) han consumido anfetaminas en algún momento de su vida. Las cifras de consumo más reciente, en el grupo de edad que refiere los niveles de consumo más altos, señalan que 1,3 millones de jóvenes adultos (de 15 a 34 años) consumieron anfetaminas en el último año, oscilando las estimaciones nacionales de prevalencia más recientes entre el 0,1 % en Chipre, Portugal y Rumanía y el 3,1 % en los Países Bajos. Los datos disponibles indican que desde aproximadamente el año 2000, la mayoría de los países europeos han experimentado una situación relativamente estable en las tendencias de consumo. De los países que han realizado nuevas encuestas desde 2014 y han notificado intervalos de confianza, dos notificaron estimaciones más altas, diez informaron de una tendencia estable y dos notificaron estimaciones más bajas que en las anteriores encuestas comparables.

Solo puede realizarse un análisis estadístico de las tendencias de la prevalencia del consumo de anfetaminas durante el último año entre adultos jóvenes en un pequeño número de países. España, Letonia y el Reino Unido muestran tendencias a largo plazo decrecientes (**Figura 7**). Por el contrario, Finlandia muestra un aumento de la prevalencia desde 2000.

El análisis de las aguas residuales municipales realizado en 2016 detectó que las cargas máxicas de anfetaminas variaron considerablemente en toda Europa y los niveles más elevados se notificaron en ciudades del norte de Europa. En

las ciudades del sur de Europa se detectaron niveles mucho más bajos. De las 32 ciudades que disponen de datos para 2015 y 2016, 13 notificaron un aumento, nueve una situación estable y diez un descenso. En general, los datos de 2011 a 2016 mostraron tendencias relativamente estables para la anfetamina. El consumo de metanfetamina, generalmente bajo e históricamente restringido a la República Checa y a Eslovaquia, parece darse también en el este de Alemania y el norte de Europa, sobre todo en ciudades de Finlandia. De las 30 ciudades que disponen de datos sobre 2015 y 2016, 13 notificaron un aumento, y siete un descenso (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2017).

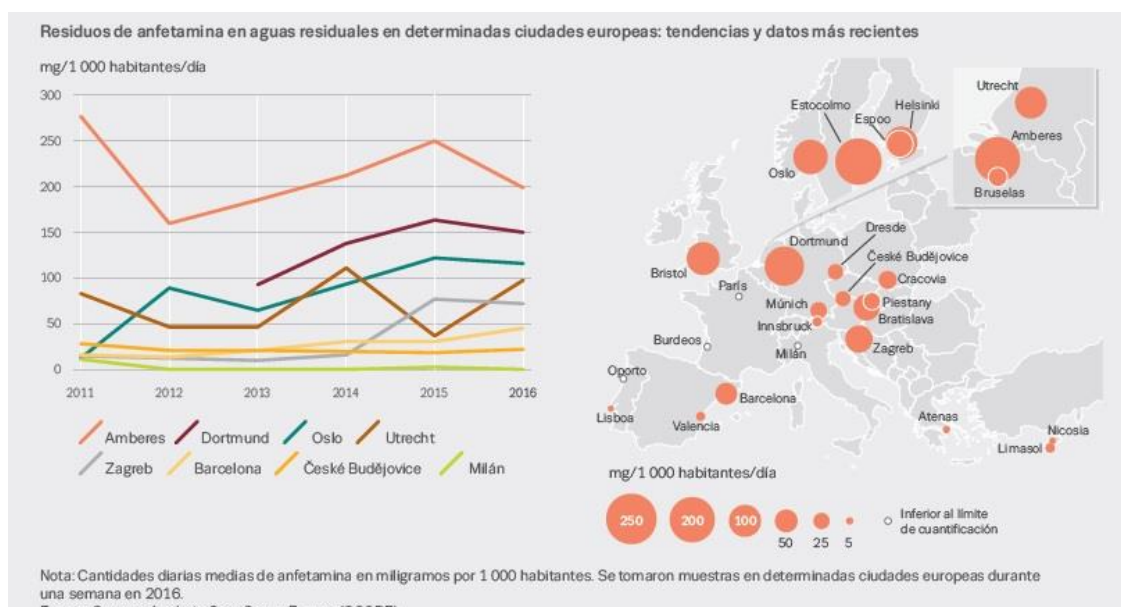


Figura 7. Residuos de anfetamina en aguas residuales en determinadas ciudades europeas: tendencias y datos más recientes. Fuente: Sewage Analysis Core Group Europe (SCORE) (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2017).

5. Nuevas sustancias psicoactivas

El término 'nuevas sustancias psicoactivas' o coloquialmente conocidas "drogas de diseño" son sustancias químicas no controladas por las convenciones internacionales. Éstas producen efectos parecidos a los producidos por las ilícitas. Hasta la fecha más de 560 NPS han sido registrados (OEDT, 2016a). La aparición de estas nuevas sustancias psicoactivas conlleva un desafío para los epidemiólogos de drogas, puesto que se desconocen el número de sustancias individuales en el mercado, la dinámica y rapidez en la que evolucionan los "nuevos fármacos". Por tanto, estimar la prevalencia de uso de NPS es aún un

desafío ya que estos estudios todavía están en pleno desarrollo y aún queda por responder a muchos de los desafíos que se encuentran en los estudios de análisis de aguas residuales para su identificación y monitoreo.

“El OEDT controla una amplia gama de nuevas sustancias psicoactivas que han sido reportados mediante el sistema de alerta temprana de la UE. Estos incluyen 'cannabinoides sintéticos' (principalmente agonistas del receptor de cannabinoide sintético), sintético cathinones, fenetilaminas, opioides, tryptamines, benzodiazepinas, arylalkylamines y una gama de otras sustancias. En el año 2015 100 nuevas sustancias se detectaron por primera vez, elevando el número total de nuevas sustancias controlados a más de 560, con más de 380 (70%) de ellos detectados en los últimos 5 años (**Figura 8**). Ahora hay más de dos veces tantas sustancias nuevas en el mercado como medicamentos controlados bajo convenios de control internacional de drogas” (Analysis, 2016).

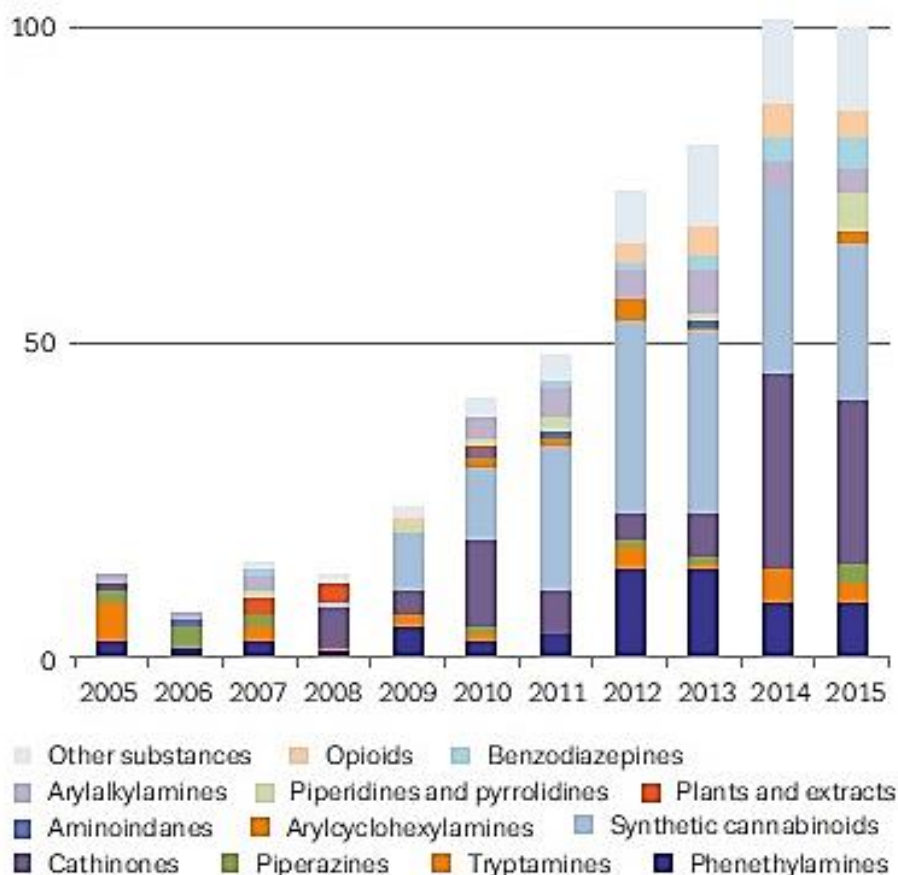


Figura 8. Números de nuevas sustancias reportado de “EU Early Warning System” desde 2005 hasta 2015.

En Europa se realizaron estudios basados en encuestas y estos son los siguientes resultados:

en el último año se recogieron los niveles más altos de uso en Irlanda (9%), España, Francia (ambas 8%) y Eslovenia (7%), con el más bajo en Malta y Chipre (0%). La mayoría de los datos de los encuestados consiguieron estas sustancias a través de un amigo (68%), un 27% de la población las obtuvieron por un traficante de drogas, tan solo un 10% compraron en tiendas llamadas “Smart shop” y el 3% restante vía internet (Analysis, 2016). No obstante, como ya se ha mencionado en algunos apartados del trabajo, este método (encuesta), más concretamente en el estudio sobre las nuevas psicosustancias, tiene poca fiabilidad. En definitiva la combinación de herramientas alternativas (encuestas y WBE) maximiza la probabilidad de identificar y detectar biomarcadores de las drogas de diseño.

Sin embargo, a día de hoy, la proyección de nuevas sustancias psicoactivas en las aguas residuales no es capaz de generar el mismo nivel de datos, en comparación con las que pueden generarse para drogas ilícitas establecidas, particularmente en las primeras etapas de uso de una nueva sustancia psicoactiva. Al tratarse de un estudio aún en desarrollo se necesitan hacer cambios en los procedimientos, ya que al contrario que en las drogas ilícitas reconocidas en éstas se desconocen los biomarcadores de las nuevas sustancias para la detección y cuantificación para el método establecido en las investigaciones de aguas residuales (**Figura 9**) (Ibáñez et al., 2014; Reid et al., 2014).

No obstante, las concentraciones de residuos de sustancias psicoactivas nuevas en las aguas residuales son a menudo detectadas a bajas concentraciones. Por tanto, un cambio en la recopilación de información sobre el uso de NPS, como el muestreo, fijar tomas de muestra más representativas como pueden ser en eventos o festivales a través de *pissoir*, ya que se han demostrado el abuso de consumo de dichos psicofármacos (NPS) (M. Reid y Thomas, 2016). También se puede mejorar el alcance con disciplinas como la espectrometría de masas de alta resolución. Éste detecta la presencia de un compuesto sin necesidad de un referente estándar y como se sabe que las nuevas sustancias psicoactivas

son modificaciones de fármacos o sustancias ya registradas, puede proporcionar fragmentos comunes dejando la información más probable relacionada con la sustancia de interés y una serie nueva de biomarcadores (Hernández et al., 2016). De esta manera, el valor medido es no solo una estimación de consumo de drogas, sino la frecuencia en que se detecta una nueva sustancia psicoactiva particular. Aunque analistas pueden no ser capaces de dar estimaciones precisas de la cantidad de nuevas sustancias psicoactivas utilizado, serán capaces de proporcionar detalles sobre cuánto el uso ha cambiado con el tiempo y cómo esto se relaciona para utilizar en otras poblaciones (Been et al., 2016; Castiglioni, n.d.).

Un estudio realizado de las aguas residuales en los Países Bajos y Reino Unido muestra un consumo en menor cantidad a causa del bajo precio, disponibilidad y alta calidad de las drogas ilícitas registradas. Al igual ocurre con Bélgica, estos datos tienen coherencia puesto que son las áreas más significativas de la producción europea. (OEDT 2016).

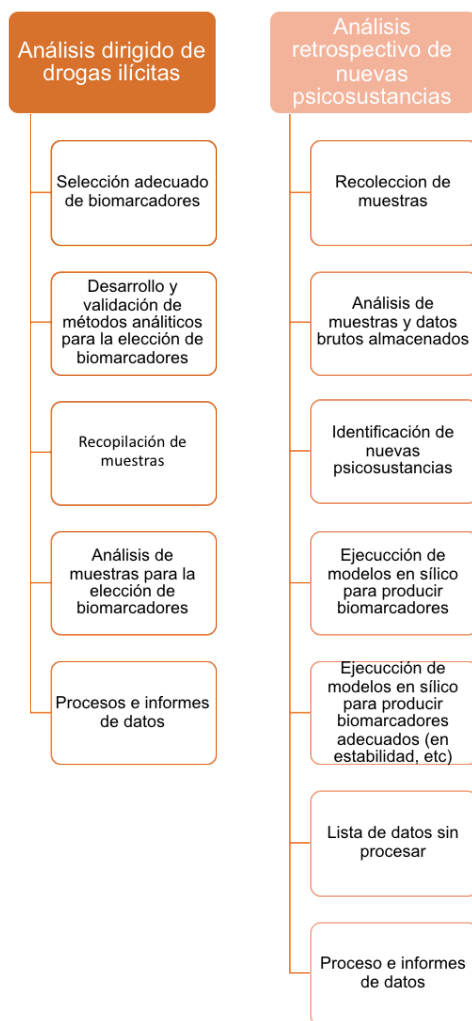


Figura 9. Diagramas de flujo para el análisis que se realiza en drogas ilícitas establecidas y para el paradigma de análisis retrospectivo para nueva proyección de la sustancia psicoactiva. (Castiglioni, n.d.).

Este estudio presenta las sustancias recreativas en uso durante las fiestas de la ciudad. NPS de varios grupos fueron detectados dentro de la catinona sintética, phenethylamine y familias cannabinoide sintéticos. El método de investigación fue HRMS y ha ayudado a identificar la presencia de mCPP, 2CB y 4-FA (como adulterante del éxtasis) por primera vez en aguas residuales. Además el uso de herramientas de fragmentación *in silico* ha demostrado ser útil en el rechazo de los falsos positivos cuando no hay estándares analíticos (Kinyua et al., 2016).

Tabla 2. Muestra la lista de los 8 NPS que se identificaron en los análisis de aguas residuales durante los festivales de Amsterdam en 2012 y 2014 (Kinyua et al., 2016).

Compuestos	(a) t_R (min)	Fórmula iónica	Medida m/z [M+H] ⁺	Δm (ppm) (b)	Iones de productos cualificados (c)	Nivel (d)	Hits 2012 (e)	Hits 2014 (e)
3-metoxi-4- metilamfetamina (MMA)	3.6	[C ₁₁ H ₁₅ NO] ⁺	180.1380	-1.7	77.0406, 91.0567, 121.0595	2 ^a	4	1
Metilhexanamina	5.5	[C ₇ H ₁₅ N] ⁺	116.1433	-0.9	57.0706	1	2	
4- Fluoroamfetamina (4-FA)	6.2	[C ₉ H ₁₂ FN] ⁺	154.1030	1.9	83.0297, 109.0449, 137.0761	1	1	
3,4-Metilendioxi- N-etilamfetamina (MDEA)	8.8	[C ₁₂ H ₁₈ NO ₂] ⁺	208.1341	4.3	105.0697, 135.0439, 163.0755	1	1	
Meta- Clorofenilpiperaci- na (mCPP)	10.4	[C ₁₀ H ₁₃ ClN ₂] ⁺	197.0840	-2.5	77.0385, 91.0547, 118.0649, 154.0424	1	1	
2,5-dimetiloxi-4- Bromofeniletilami- na (2C-B)	11.1	[C ₁₀ H ₁₄ BrNO ₂] ⁺	260.0274	-2.7	91.0573	1	1	
Fentanila	15.5	[C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O] ⁺	337.2274	0.0	79.0531, 105.0686, 188.1418	1	1	
L-759,633	19.2	[C ₂₀ H ₄₀ O ₂] ⁺	385.3101	0.0	253.1219, 367.2564	3		4

(a) Tiempo de retención en minutos, medidas en la QOTOF

(b) m/z error de medida exacto de masas como la desviación desde el ión teórico protonado

(c) DDA

(d) Nivel de identificación

(e) Hits= número de veces detectados en 4 muestras.

6. Drogas de disfunción eréctil (fármacos)

Una cuestión internacional aún estigmatizada es el consumo de drogas relacionas de la disfunción eréctil, problema asociado en toda Europa a unos 25-35 millones de hombres, cifra que seguirá en aumento conforme la población tienda a envejecer por lo que causará una prevalencia aún mayor, según la Federación Europea de industrias farmacéuticas y asociaciones (Chiang et al., 2017; EFPIA, 2017). Actualmente esta enfermedad tiene un tratamiento farmacológico con receta por vía oral de fácil absorción metabólica que sustituye procedimientos invasivos precedentes (Gresser y Gleiter, 2002). Estos medicamentos son: Viagra® (sildenafil) que fue autorizado para la comercialización en la Unión Europea por primera vez en 1998 (Agencia Europea de medicamentos, 2008a). Cialis® (tadalafil) y Levitra® (vardenafil) que fueron introducidos unos años más tarde (Agencia Europea de medicamentos, 2009, 2008b).

Medicamentos oficiales y fiables pero más caros que aquellos que se pueden obtener en internet. Son aquellos medicamentos adulterados y falsificados. Sin embargo, éstos no necesitan reconocimiento médico aunque se expongan a efectos perjudiciales para la salud (B J Venhuis et al., 2014c; Fittler et al., 2013; Keizers et al., 2016; Schnetzler et al., 2010).

La finalidad de determinar en diferentes ciudades europeas el uso real de los inhibidores de tipo V (PDE5), principio activo presente en los fármacos, mediante el análisis de las aguas residuales epidemiológicas (Daughton, 2001a; ORT et al., 2014). Dichos análisis muestran trazas de sildenafil, compuesto que se encuentra en los productos de fuentes ilegales (Causanilles, Emke, & De Voogt, 2016).

Su estudio se basa en el método analítico de cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas en tándem para la cuantificación de activos presentes en productos farmacéuticos de disfunción eréctil, incluyendo productos de transformación y análogos en aguas residuales, demostrando el gran potencial en este sector y la mejora que puede ocasionar el avance de las

investigaciones relacionadas con los medicamentos y sus derivados (Causanilles, Emke, & De Voogt, 2016). La información de libre acceso sobre farmacocinética desempeña un papel significativo en la modelización, ya que la ratio de excreción % con respecto a la cantidad consumida/absorbido tiene que ser aplicado. Por tanto, la ingesta de una dosis de Viagra® el porcentaje de droga metabolizado es del 92%, de la cual un 27% es excretado en metabolitos de desmethyl y desethylsildenafil (Muirhead et al., 2002a).

La técnica fue utilizada en muestras reales en 8 ciudades europeas durante las campañas de seguimiento de 2013, 2014 y 2015 en ciudades holandesas y festivales de (2012 y 2014) Ámsterdam. Las muestras se recogieron en 8 plantas de tratamiento de aguas residuales de Bristol (Inglaterra), Bruselas (Bélgica), Castellón (España), Copenhague (Dinamarca), Milán (Italia), Oslo (Noruega) Utrecht (Países Bajos) y Zurich (Suiza), para el cálculo retrospectivo del consumo de sildenafil. También se estudió estadísticamente los patrones de uso de los fármacos con receta o dispensados para poder discutir su analogía. Por ejemplo, los datos obtenidos de 2013 a 2015 de Ámsterdam, Eindhoven y Utrecht eran semejantes, los resultados de sildenafil se encontraban entre 0.9 y 2.3 (Causanilles et al., 2018) (**Tabla 3**).

Tabla 3. Resultados en concentraciones medidas (MCs) expresadas en ng/L de la campaña de monitoreo junto con la LODs LOQs. Concentraciones expresadas en ng L⁻¹ (7 días) (Causanilles et al., 2018).

Compuestos	LOD, (ngL ⁻¹)	LOQ, (ngL ⁻¹)	MC (± SD), ng L ⁻¹							
			Bristol	Bruselas	Castellón	Copenhague	Milán	Oslo	Utrecht	Zúric
Sildenafil	2	6	12 ± 4	19 ± 3	(<LOQ)	14 ± 5	(<LOQ)	4 ± 2	15 ± 4	9 ± 2
Desmetilsildenafil	5	18	26 ± 7	36 ± 2	(<LOQ)	19 ± 8	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)
Desetilsildenafil	1	2	28 ± 8	33 ± 5	13 ± 3	51 ± 7	5 ± 1	8 ± 4	51 ± 4	32 ± 5
Noracetilsildenafil	66	20	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)
Tadalafil	2	8	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)
Aminotadalafil	2	6	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)
Cloropretadalafil	4	13	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)
N-octilnortadalafil	30	100	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)
Vardenafil	7	24	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)
N-desetilvardenafil	9	30	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)	(<LOQ)

Lo novedoso en estos estudios de análisis de aguas residuales, puesto que los fármacos ya han sido testados y han pasado por ensayos clínicos antes de su

difusión en el mercado, es por lo que toda la información disponible después de la absorción agiliza la elección de biomarcadores urinarios para el WBE, como el perfil de excreción y tasas de matrices biológicas (Abed, 2014; van Nuijs et al., 2015). Sólo en el caso de y Utrecht, la estimación del consumo de sildenafil mediante WBE fue superior a lo que podría esperarse por los datos de prescripción nacional. En las ciudades de Ámsterdam y Eindhoven los resultados mostraron un consumo aún mayor (**Figura 10**). En Bristol los valores estadísticos y experimentales (WBE) estaban en armonía, mientras los datos en Milán y Oslo fueron menores los procedentes de las WBE que los convencionales (Causanilles et al., 2018; Causanilles, Emke, & De Voogt, 2016; Venhuis, De Voogt, Emke, Causanilles, & Keizers, 2014).

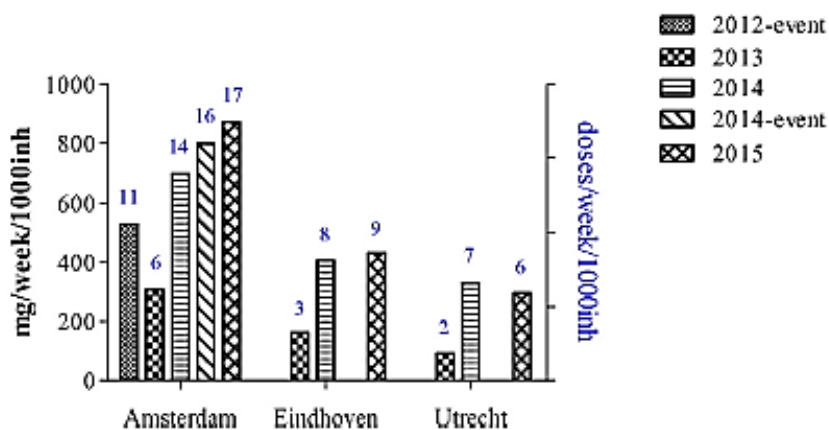


Figura 10. Consumo de sildenafil en mg/semana/1000 habitantes y dosis/semana/1000habitantes (con cifras en color azul) de las tres ciudades principales de Holanda incluidas en el estudio (Causanilles et al., 2016).

7. Discusión y conclusiones finales

Tras el análisis de los resultados obtenidos de los estudios implicados en el monitoreo del consumo de drogas, se puede concluir este trabajo mencionando las ideas principales sobre el análisis de las aguas residuales:

- El potencial demostrado de la Química analítica a través de las aguas residuales basadas en estudios epidemiológicos para completar los estudios de seguimiento de patrones y tendencias de consumo de drogas en una comunidad.

- La ventaja de obtener datos representativos de población a tiempo real sobre las tendencias temporales y geográficas, siendo esta información comparable a nivel nacional e internacional.

- Uso como método complementario no intrusivo que proporciona respuesta a los límites de otras técnicas estándar de estudio del mismo campo.

- El desarrollo novedoso de un nuevo enfoque para la detección del uso de nuevas sustancias psicoactivas, es decir, el uso de WBE como herramienta de señal en su identificación o uso de las mismas. No obstante, éste presenta una serie de desafíos a cerca del muestreo y su posterior metodología de análisis.

- La utilización clara del análisis de aguas residuales como fuente de información de los resultados de una comunidad. Dichos datos se pueden utilizar para validar o confirmar las tendencias identificadas por los demás indicadores epidemiológicos.

Todo desarrollo de un nuevo método surge por la necesidad de cubrir la carencia que otros métodos no pueden cubrir, pero estos métodos innovadores añaden sus propios límites que ulteriormente se intentan perfeccionar con el paso del tiempo. Particularmente en el estudio de las aguas residuales existen problemas adicionales asociados con el muestreo, el comportamiento de los biomarcadores seleccionados, las diferentes maneras del cálculo retrospectivo y los diferentes puntos de vista de medición de la población implicada en dichos estudios.

El contratiempo más reiterado durante las investigaciones han sido las dificultades y las limitaciones en la confrontación e interpretación de los resultados con otras técnicas de estudio.

En definitiva actualmente las WBE forman parte de un método de análisis útil que complementa a otros estudios, ya que a día de hoy no llega a sustituir los indicadores establecidos por otros métodos.

Para finalizar, las perspectivas futuras sobre las investigaciones de las aguas residuales no son pocas puesto que puede ser utilizado en programas de prevención de salud pública referidos a la demanda de drogas, ampliando el enfoque interdisciplinario dentro de los estudios epidemiológicos. Los resultados no sólo proporcionan numerosos factores que influyen en la salud como el tabaco, alcohol, anfetaminas, etc., sino que también es capaz de facilitar datos sobre la salud y enfermedad en una población, como la determinación de sildenafil en el caso de la enfermedad de disfunción eréctil.

8. Bibliografía

Analysis, I. (2016). EU Drug Markets Report.

Andrés-costa, M. J., Escrivá, Ú., Andreu, V., & Picó, Y. (2016). Science of the Total Environment Estimation of alcohol consumption during “ Fallas ” festivity in the wastewater of Valencia city (Spain) using ethyl sulfate as a biomarker. *Science of the Total Environment, The*, 541, 616–622. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.09.126>

Babor, T., Campbell, R., Room, R., & Saunders, J. (1994). Glosario de Términos de Alcohol y Drogas. World Health, 66. <https://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>

Bade, R., Bijlsma, L., Sancho, J. V, Baz-lomba, J. A., Causanilles, A., Gracia-lor, E., ... Pl, B. G. (2016). Chemosphere Liquid chromatography-tandem mass spectrometry determination of synthetic cathinones and phenethylamines in in fl uent wastewater of eight European cities, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.10.107>

Bagnati R., Davoli E, (2011) (n.d.). Section Iii Mass Spectrometry in Illicit Drugs Detection and Measurement – Current and Novel Environmental Applications Analytical Methods for the Detection of Illicit Drugs in.

Baz-Lomba, J. A., Salvatore, S., Gracia-Lor, E., Bade, R., Castiglioni, S., Castrignanò, E., ... Thomas, K. (2016). Comparison of pharmaceutical, illicit drug, alcohol, nicotine and caffeine levels in wastewater with sale, seizure and consumption data for 8 European cities. *BMC Public Health*, 16(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3686-5>

Been, F., Bijlsma, L., Benaglia, L., Berset, J., Botero-coy, A. M., Castiglioni, S., ... Ort, C. (2016). Assessing geographical differences in illicit drug consumption—A comparison of results from epidemiological and wastewater data in Germany and Switzerland. *Drug and Alcohol Dependence*. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.02.002>

Bijlsma, L. (2014). The Investigation of Illicit Drugs and their Metabolites in Water by Liquid Chromatography Coupled to Low and High Resolution Mass Spectrometry, (November), 642.

Castiglioni, S. (n.d.). *Assessing illicit drugs in wastewater*. <https://doi.org/10.2810/017397>

- Castiglioni, S., Bagnati, R., Melis, M., Panawennage, D., Chiarelli, P., Fanelli, R., Zuccato, E., 2011. Identification of cocaine and its metabolites in urban wastewater and comparison with the human excretion profile in urine. *Water Res.* 45, 5141–5150. <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2011.07.017>
- Castiglioni, S. (n.d.). Assessing illicit drugs in wastewater. <https://doi.org/10.2810/017397>
- Castiglioni, S., Emke, E., Gartner, C., Kasprzyk-hordern, B., & Reid, M. J. (2014). Sewage-based Epidemiology Requires a Truly Transdisciplinary Approach, 266–268.
- Castiglioni, S., Thomas, K. V., Kasprzyk-Hordern, B., Vandam, L., & Griffiths, P. (2014). Testing wastewater to detect illicit drugs: State of the art, potential and research needs. *Science of the Total Environment*, 487(1), 613–620. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.10.034>
- Causanilles, A., Emke, E., & De Voogt, P. (2016). Determination of phosphodiesterase type V inhibitors in wastewater by direct injection followed by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Science of the Total Environment*, 565, 140–147. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.04.158>
- Causanilles, A., Rojas Cantillano, D., Emke, E., Bade, R., Baz-Lomba, J. A., Castiglioni, S., ... de Voogt, P. (2018). Comparison of phosphodiesterase type V inhibitors use in eight European cities through analysis of urban wastewater. *Environment International*, 115(December 2017), 279–284. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.03.039>
- Chiang, J., Yafi, F.A., Dorsey, P.J., Hellstrom, W.J.G., 2017. The dangers of sexual enhancement supplements and counterfeit drugs to “treat” erectile dysfunction. *Transl. Androl. Urol.* 6, 12–19. <https://doi:10.21037/tau.2016.10.04>
- Daughton CG. Illicit Drugs in Municipal Sewage: Proposed New Non-intrusive Tool to Heighten Public Awareness of Societal Use of Illicit/Abused Drugs and Their Potential for Ecological Consequences. In: Daughton C, Jones-Lepp T, editors. *Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Scientific and Regulatory Issues*. ACS Symposium Series Washington, D.C.: American Chemical Society; 2001. p. 348–64.
- Daughton, C. G. (2012). Science of the Total Environment Real-time estimation of small-area populations with human biomarkers in sewage. *Science of the Total Environment*, 414, 6–21. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.11.015>

En, I. (n.d.). *Assessing illicit drugs in wastewater*.

EMCDDA. (2014). *Informe Europeo sobre Drogas: Tendencias y Novedades*. *Emcdda*. <https://doi.org/10.2810/32415>

EMCDDA, 2016a. European Drug Report 2016: Trends and developments, Publications Office of the European Union, Luxembourg.

EMCDDA, 2016b. Assessing illicit drugs in wastewater: advances in wastewater-based drug epidemiology, Insights 22, Publications Office of the European Union, Luxembourg.

EMCDDA. (2016). Wastewater analysis and drugs: a European multi-city study, 1–5. <https://doi.org/http://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/waste-water-analysis>

EMCDDA and Europol, 2016. "Amphetamine, methamphetamine and MDMA" Chapter 6 in EU Drug Markets Report: In-Depth Analysis, EMCDDA–Europol Joint publications, Publications Office of the European Union, Luxembourg.

Encuesta sobre alcohol y drogas en la población general en España (EDADES) 2011-2012. Ministerio de Salud, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/EDADES2011.pdf>.

EFPIA, 2017. Erectile Dysfunction, European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA). Accessed 12/01/2017 from <http://www.efpia.eu/diseases/140/59/Erectile-Dysfunction>

European Drug Report. Trends and developments 2014. Luxembourg (2014). European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Available at: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_228272_DE_TDAT14_001DEN.pdf

European Medicines Agency, 2009. Summary of the European public assessment report (EPAR) for Levitra [WWW Document]. URL http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000475/human_med_000885.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

European Medicines Agency, 2008a. Summary of the European public assessment report (EPAR) for Viagra [WWW Document]. URL http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000202/human_med_001136.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

- European Medicines Agency, 2008b. Summary of the European public assessment report (EPAR) for Cialis [WWW Document]. URL http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000436/human_med_000699.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- Farré, M., Kantiani, L., Petrovic, M., Pérez, S., & Barceló, D. (2012). Achievements and future trends in the analysis of emerging organic contaminants in environmental samples by mass spectrometry and bioanalytical techniques. *Journal of Chromatography A*, 1259, 86–99. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2012.07.024>
- Fittler, A., Lanko, E., Brachmann, B., Botz, L., 2013. Behaviour analysis of patients who purchase medicines on the internet: can hospital pharmacists facilitate online medication safety? *Eur. J. Hosp. Pharm.* 20, 8–12.
- Gonzalez, M. P., Sáiz, P., Quirós, M. G., & López, J. L. (2000). Personalidad y Uso-Abuso de Cánnnbis. *Adicciones*, 12, 185–196.
- Gracia-Ior, E., Castiglioni, S., Bade, R., Been, F., Castrignanò, E., Covaci, A., ... Bijlsma, L. (2016). Measuring biomarkers in wastewater as a new source of epidemiological information: Current state and future perspectives. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.12.016>
- Gresser, U., Gleiter, C.H., 2002. Erectile dysfunction: Comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil. Review of literature. *Eur. J. Med. Res.* 7, 435–446
- Hernández, F., Castiglioni, S., Covaci, A., de Voogt, P., Emke, E., Kasprzyk-Hordern, B., Ort, C., Reid, M., Sancho, J. V, Thomas, K. V, van Nuijs, A.L.N., Zuccato, E., Bijlsma, L., 2016. Mass spectrometric strategies for the investigation of biomarkers of illicit drug use in wastewater. *Mass Spectrom.* <https://doi:10.1002/mas.21525>
- Ibáñez, M., Sancho, J. V., Bijlsma, L., Van Nuijs, A. L. N., Covaci, A., & Hernández, F. (2014). Comprehensive analytical strategies based on high-resolution time-of-flight mass spectrometry to identify new psychoactive substances. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, 57, 107–117. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2014.02.009>
- Keizers, P.H.J., Wiegard, A., Venhuis, B.J., 2016. The quality of sildenafil active substance of illegal source. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 131, 133–139. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2016.08.027>

- Kinyua, J., Negreira, N., Miserez, B., Causanilles, A., Emke, E., Gremeaux, L., ... Nuijs, A. L. N. Van. (2016). Science of the Total Environment Qualitative screening of new psychoactive substances in pooled urine samples from Belgium and United Kingdom. *Science of the Total Environment*. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.08.124>
- Mccall, A., Bade, R., Kinyua, J., Lai, F. Y., Thai, P. K., Bijlsma, L., ... Ort, C. (2015). AC SC. *Water Research*. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2015.10.040>
- Muirhead, G.J., Rance, D.J., Walker, D.K., Wastall, P., 2002a. Comparative human pharmacokinetics and metabolism of single-dose oral and intravenous sildenafil. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 53, 13S–20S. <https://doi.org/10.1046/j.06-5251.2001.00028.x>
- Nacional, P., Sociales, S., Auton, P., & Unidos, E. (2011). Encuesta sobre alcohol y drogas en España (EDADES), 1995-2011. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, (desde 1995), 11–62. Retrieved from http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/4_EDADES_2011_Informe.pdf
- National Report 2012 (data of 2011) of the OEDT by the National Focal Point REITOX. Evolution, trends and particular questions (in Spanish). Ministry of Health, Social Services and Equal Rights (2012).
- Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito. (2017). *Informe Mundial sobre las Drogas 2017*. Retrieved from https://www.unodc.org/wdr2017/field/WDR_Booklet1_Exsum_Spanish.pdf
- Ort, C., van Nuijs, A. L. N., Berset, J. D., Bijlsma, L., Castiglioni, S., Covaci, A., ... Thomas, K. V. (2014). Spatial differences and temporal changes in illicit drug use in Europe quantified by wastewater analysis. *Addiction*, 109(8), 1338–1352. <https://doi.org/10.1111/add.12570>
- Plósz, B. G., Reid, M. J., Borup, M., Langford, K. H., & Thomas, K. V. (2013). Biotransformation kinetics and sorption of cocaine and its metabolites and the factors influencing their estimation in wastewater. *Water Research*, 47(7), 2129–2140. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2012.12.034>
- Reid, M. J., Langford, K. H., Mørland, J., & Thomas, K. V. (2011). Analysis and interpretation of specific ethanol metabolites, ethyl sulfate, and ethyl glucuronide in sewage effluent for the quantitative measurement of regional alcohol consumption. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35(9), 1593–1599. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01505.x>

- Rodríguez-álvarez, T., Racamonde, I., González-mariño, I., Borsotti, A., Rodil, R., Rodríguez, I., ... Castiglioni, S. (2015). Science of the Total Environment Alcohol and cocaine co-consumption in two European cities assessed by wastewater analysis. *Science of the Total Environment*, 536, 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.07.016>
- Schnetzler, G., Banks, I., Kirby, M., Zou, K.H., Symonds, T., 2010. Characteristics, Behaviors, and Attitudes of Men Bypassing the Healthcare System When Obtaining Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors. *J. Sex. Med.* 7, 1237–1246.
- Senta, I., Gracia-lor, E., Borsotti, A., Zuccato, E., & Castiglioni, S. (2015). AC SC. *Water Research*. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2015.02.002>
- Stashenko, E. E. (2015). Extracción selectiva y detección específica de biomarcadores saturados del petróleo, 6(4), 251–268. <https://doi.org/10.4322/sc.2015.010>
- Thomas KV, Bijlsma L, Castiglioni S, Covaci A, Emke E, Grabic R, et al. Comparing illicit drug use in 19 European cities through sewage analysis. *Sci Total Environ* 2012;432:432–9.
- Tsikakos, D., Gutzki, F.-M., Böhme, M., Fuchs, I., & Frölich, J. C. (2000). Solid- and liquid-phase extraction for the gas chromatographic–tandem mass spectrometric quantification of 2,3-dinor-thromboxane B2 and 2,3-dinor-6-oxo-prostaglandin F1 α in human urine. *Journal of Chromatography A*, 885(1–2), 351–359. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(99\)00967-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(99)00967-X)
- Van Nuijs, A.L.N., Castiglioni, S., Tarcomnicu, I., Postigo, C., de Alda, M.L., Neels, H., Zuccato, E., Barcelo, D., Covaci, A., 2011a. Illicit drug consumption estimations derived from wastewater analysis: A critical review. *Sci. Total Environ.* 409,3564–3577. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.05.030>
- Vazquez-roig, P., Kasprzyk-hordern, B., Blasco, C., & Picó, Y. (2014). Science of the Total Environment Stereoisomeric profiling of drugs of abuse and pharmaceuticals in wastewaters of Valencia (Spain). *Science of the Total Environment*, 494–495, 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.06.098>
- Venhuis, B. J., De Voogt, P., Emke, E., Causanilles, A., & Keizers, P. H. J. (2014). Success of rogue online pharmacies: Sewage study of sildenafil in the Netherlands. *BMJ (Online)*, 349(July), 1–3. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4317>

- Venhuis, B.J., Zwaagstra, M.E., Keizers, P.H.J., de Kaste, D., 2014c. Dose-to-dose variations with single packages of counterfeit medicines and adulterated dietary supplements as a potential source of false negatives and inaccurate health risk assessments. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 89, 158–165. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2013.10.038>
- World Health Organisation. (2013). Status Report on Alcohol and Health in 35 European Countries. Who, 171. Retrieved from www.euro.who.int
- World drug report. (n.d.). [http:// www.unodc.org/pdf/publications/report_2003-09-01_1.pdf](http://www.unodc.org/pdf/publications/report_2003-09-01_1.pdf)
- Zuccato E, Chiabrando C, Castiglioni S, Bagnati R, Fanelli R. Estimating community drug abuse by wastewater analysis. *Environ Health Perspect* 2008;116(8):1027–32.
- Zuccato E, Chiabrando C, Castiglioni S, Calamari D, Bagnati R, Schiarea S, et al. Cocaine in surface waters: a new evidence-based tool to monitor community drug abuse. *Environ Health* 2005;4:14–21.

ANEXO I. Índice de figuras

Figura 1. Principales pasos consecutivos del enfoque de análisis de aguas residuales y los datos necesarios para cada paso. (Castiglioni, n.d.; Castiglioni et al., 2014).

Figura 2. Extracción SPE

Figura 3. Estimaciones de uso COC basadas en análisis de aguas residuales (Thomas et al., 2012).

Figura 4. Residuos de cocaína en aguas residuales en determinadas ciudades europeas: tendencias y datos más recientes (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2017).

Figura 5. Carga de cannabis (THC-COOH) en diferentes ciudades europeas (Ort et al., 2014).

Figura 6. Prevalencia de consumo del cannabis (THC-COOH) en 19 ciudades europeas (Thomas et al., 2012).

Figura 7. Residuos de anfetamina en aguas residuales en determinadas ciudades europeas: tendencias y datos más recientes. Fuente: Sewage Analysis Core Group Europe (SCORE) (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2017).

Figura 8. Números de nuevas sustancias reportado de “EU Early Warning System” desde 2005 hasta 2015.

Figura 9. Diagramas de flujo para el análisis que se realiza en drogas ilícitas establecidas y para el paradigma de análisis retrospectivo para nueva proyección de la sustancia psicoactiva. (Castiglioni, n.d.).

Figura 10. Consumo de sildenafil en mg/semana/1000 habitantes y dosis/semana/1000habitantes (con cifras en color azul) de las tres ciudades principales de Holanda incluidas en el estudio (Causanilles et al., 2016).

ANEXO II. Índice de tablas

Tabla 1. Muestra las cargas totales población normalizado medidas, ventas y datos de consumo de los tres fármacos legales estudiados; alcohol, nicotina y cafeína (Baz-Lomba et al., 2016).

Tabla 2. Muestra la lista de los 8 NPS que se identificaron en los análisis de aguas residuales durante los festivales de Amsterdam en 2012 y 2014 (Kinyua et al., 2016).

Tabla 3. Resultados en concentraciones medidas (MCs) expresadas en ng/L de la campaña de monitoreo junto con la LODs LOQs. Concentraciones expresadas en ng L-1 (7 días) (Causanilles et al., 2018).