L'anàlisi d'aigües residuals com a indicador de l'ús de substàncies d'abús: dades objectives per a polítiques públiques

Carlos Pernas-Fraguela[1,2,3], Lubertus Bijlsma[2,3,4], José Benito Quintana[1,2,3]

[1] Institut d'Investigació del Medi aquàtic per a Una Salut Global (iARCUS) i Departament de Química Analítica, Nutrició i Bromatologia, Universidade de Santiago de Compostel·la, Santiago de Compostel·la Espanya
[2] RIAPAd – Xarxa Espanyola d'Atenció Primària en Addiccions, Espanya
[3] ESAR-Net – Xarxa Espanyola d'Anàlisi d'Aigües Residuals amb finalitats Epidemiològics, Espanya
[4] Química Analítica en Salut Pública i Medi Ambient, Universitat Jaume I, Castelló, Espanya.

1. Introducció

El consum de substàncies amb poder addictiu és una realitat entre la població. No parlem sol d'aquelles il·lícites com l'heroïna, la cocaïna, el cànnabis i altres drogues de disseny (amfetamines, èxtasis, etc.); si no també les substàncies lícites de venda regulada, com l'alcohol i el tabac, o els hipnosedants i alguns opioides subministrats a través de receptes mèdiques i l'ús continuat de les quals pot derivar en una addicció. A Espanya, l'enquesta EDATS (Enquesta Sobre Alcohol i Altres Drogues a Espanya) de 2024, realitzada a la població de 15 a 64 anys, va mostrar com l'alcohol i el tabac són les substàncies d'abús més consumides, amb unes prevalences de consum en els últims 30 dies del 63,5 i 33,9%, respectivament. Comparant estes dades amb els de finals del segle passat es pot observar com el consum de tabac s'ha reduït en 10 punts percentuals, mentre que el de l'alcohol està estancat (la variació és inferior a l'1%). Estos resultats deixen entreveure que les polítiques orientades a l'antitabaquisme (prohibició de fumar en locals d'oci, centres escolars, etc.) han tingut l'impacte desitjat.

Quant a la resta de substàncies, el cànnabis és la substància il·lícita que presenta major prevalença en l'últim mes, amb un consum que s'eleva fins al 10,5%. Ho seguixen els hipnosedants i opioides, els dos en la seua majoria a causa de la seua dispensació mèdica per a tractaments de tipus psiquiàtric i analgèsic. La resta de les substàncies il·lícites (cocaïna, amfetamines, heroïna, etc.) presenten prevalences inferiors al 2%, tot i que quant menor és el consum més difícil és seguir el seu consum amb indicadors d'enquestes.

Malgrat que la metodologia més estesa per a conèixer els tendències i prevalences de consum són les enquestes, estes presenten el problema del desfasament temporal, és a dir, la tardança que existix entre la realització dels qüestionaris i l'emissió de l'informe corresponent per culpa del tractament de dades i la menor representativitat a nivell local. A més, el caràcter inherent de les enquestes fa que siguen propenses a biaixos, especialment en les substàncies de menor ús, com s'ha esmentat, i en aquelles més estigmatitzades.

Existix, per tant, la necessitat de desenvolupar noves tècniques amb base científica i objectives que complementen a les enquestes i altres indicadors clàssics, i que permeten conèixer el consum de substàncies (lícites i il·lícites) amb menor marge temporal i major resolució espacial i temporal. És així com naix l'anàlisi d'aigües residuals amb finalitats epidemiològics (*Wastewater-Based Epidemiology*, WBE, de les seues sigles en anglès), que consistix en la mesura de residus de substàncies i/o els seus metabòlits en aigua residual per a estimar el consum agregat a nivell local d'una substància en una població determinada (Bijlsma et al., 2018; Pocurull et al., 2020).

El WBE va ser proposat de manera teòrica a principis de la dècada dels 2000 per Daughton (Daughton, 2001), i aplicada per primera vegada en el nord d'Itàlia en 2005 per a estimar el consum de cocaïna per Zuccato i col. (Zuccato et al., 2005). Des d'eixe any, la tècnica s'ha diversificat, aplicant-se no sols a substàncies d'abús il·lícites (Castiglioni et al., 2021; Du et al., 2017; Estévez-Danta et al., 2022) i lícites, com l'alcohol (López-García et al., 2020; López-García et al., 2019) i el tabac (Gao et al., 2020; Montes et al., 2020); si no també com a ferramenta per a avaluar l'exposició humana a altres contaminants orgànics (Estévez-Danta et al., 2021), per a fer un seguiment de l'evolució de la pandèmia COVID-19 (Aguiar-Oliveira et al., 2020) o per a avaluar el consum de fàrmacs i antibiòtics (Bijlsma et al., 2024; Duan et al., 2022).

Bàsicament, el WBE es basa en el fet que, una vegada consumida qualsevol substància, esta seguix un metabolisme concret dins del cos humà per a, finalment, excretar-se (com a metabòlit o de manera inalterada) en femta i orina (Bijlsma et al., 2018). Esta substància excretada, que s'emprarà per a l'estimació del consum, es coneix com biomarcador. Este metabolisme depèn de molts factors, sent el més rellevant la forma d'administració (oral, intravenosa, nasal, etc.). En ser excretats, estos compostos arriben a les estacions depuradores d'aigua residual (EDAR), de manera que es pot tractar l'aigua residual

d'entrada com una mostra composta i diluïda d'orina de tota la població que cobreix. Per este motiu, les aigües residuals produïdes per una societat poden servir com a font d'informació i per a avaluar aspectes relacionats amb la salut de la comunitat i, en particular, l'ús de substàncies d'abús.

2. Anàlisi d'aigües residuals amb finalitats epidemiològics (WBE) com a indicador de l'ús de substàncies d'abús

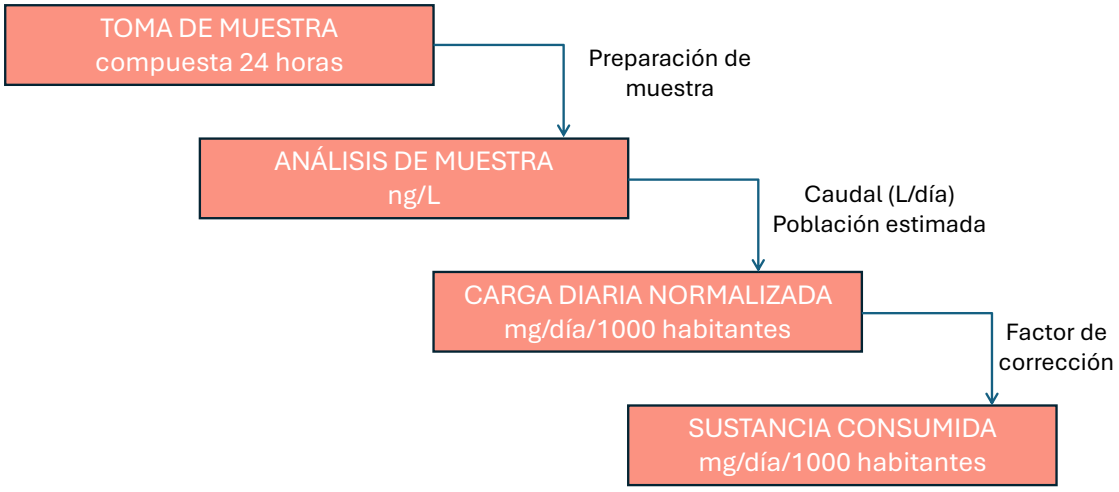

Figura 1. Etapes de WBE. Adaptat de (Castiglioni et al., 2014)

El procés complet que comprèn el WBE es reflexa a la Figura 1. Este s'inicia amb la presa de mostra, que es fa prenent un determinat volum d'aigua residual a l'entrada de la EDAR (abans del seu tractament), cada cert temps, volum o flux, durant 24 hores, donant lloc a una mostra composta. Després d'això, es procedix a la preparació de la mostra per a, posteriorment, analitzar-la i obtindre la concentració dels biomarcadors. A continuació, es tenen en compte el cabal diari d'entrada a la EDAR i la població estimada que esta cobreix per a obtindre la càrrega diària normalitzada per població, que ens permet establir comparacions entre localitats que tinguen una gran diferència de població. Finalment, i de manera optativa, es pot aplicar el denominat factor de correcció per a conèixer el consum de la substància d'interès en la població (Pocurull et al., 2020). Este últim pas no es realitza sempre, perquè és necessari conèixer tant dades farmacocinètiques com d'estabilitat del biomarcador en l'aigua residual. (Castiglioni et al., 2016).

Com en altres mètodes d'estimació del consum de substàncies que existixen diverses fonts d'incerteses associades a cada una de les etapes de WBE, com ara la manera de prendre la mostra, l'anàlisi, l'estimació de la població servida per la EDAR, els factors de correcció del metabolisme, o l'estabilitat dels biomarcadors. Per això, estos factors han de tindre's en compte si es pretén fer una estimació i interpretació correcta de l'indicador (Castiglioni et al., 2013).

El principal avantatge de l'WBE és la seua capacitat per a donar-nos una imatge objectiva i quasi en temps real (o almenys més ràpid que altres indicadors) de quines substàncies consumeix una població. Com este mètode analitza el conjunt de les aigües residuals i no a individus, la privacitat queda totalment garantida, les dades són anònimes i les consideracions ètiques es minimitzen, excepte quan s'empra en entorns específics, ex. en presons, on necessita més atenció. A més, el WBE no sols oferix una foto fixa del consum, sinó que és una ferramenta dinàmica: permet vigilar com canvien eixos hàbits al llarg del temps o comparar diferents poblacions. Això ho convertix en un sistema molt útil per a identificar tendències i fins i tot detectar l'arribada de noves substàncies psicoactives (NPS), com les catinones sintètiques o cannabinoides sintètics.

Hi ha diferents passos per a la determinació de les mostres arreplegades. El primer pas en el laboratori és la preparació de mostra. La preparació de mostra varia depenent de la substància d'abús que es busque mesurar, encara que totes tenen en comú un pas previ de filtració o centrifugació per a eliminar qualsevol material particular que puga estar suspès. A més, atès que estem davant una matriu complexa, també es procedeix a afegir els patrons interns corresponents (substàncies que permeten millorar l'exactitud i precisió de l'anàlisi).

L'estimació del consum d'alcohol es fa a través d'un metabòlit menor, el sulfat d'etil, a l'ésser este estable en aigua residual (no és el cas del glucurònid). Malgrat ser un metabòlit minoritari, a causa de l'elevat consum d'alcohol que es dona en la societat, es troba en concentracions relativament elevades en aigua residual, la qual cosa fa possible que es puga quantificar mitjançant una injecció directa en el sistema de mesura mitjançant cromatografia líquida combinada amb espectrometria de masses en tàndem (LC-MS/MS) (López-García et al., 2020; Thai et al., 2021). El mateix ocorre amb la nicotina, estimada principalment a través de cotinina i trans-3'-hidroxicotinina, que no necessita, en general, d'una preconcentració (Boogaerts et al., 2021; Montes et al., 2020), tot i que en algunes

publicacions realitzen una extracció en fase sòlida (*Solid Phase Extraction*, SPE, de les seues sigles en anglès) abans de la mesura analítica (Chen et al., 2019; Driver et al., 2020). Per part seua, per a mesurar les substàncies d'abús il·lícites (cocaïna, cànnabis, amfetamines, NPS, etc.) és necessària esta SPE per a concentrar els biomarcadors, ja que, en estar el seu consum menys estès, es troben en menor concentració en l'aigua residual (Boogaerts et al., 2021; Castiglioni et al., 2021; Kim et al., 2015). Com s'ha esmentat, les mesures finals es realitzen generalment mitjançant LC-MS/MS, amb analitzadors triple quadrupol (Castiglioni et al., 2021; Du et al., 2017), una tècnica analítica molt sensible i selectiva amb la qual es poden determinar concentracions a nivell traça (≤ 1 µg/L) amb una alta fiabilitat.

3. Xarxes i iniciatives rellevants

3.1. Iniciatives Europees

Els primers estudis que van desenvolupar la metodologia de WBE es van donar entre 2005 i 2010 (veure més amunt). En estos estudis pioners es va poder observar el gran potencial que oferia per a monitorar consums, però era necessari impulsar l'estandardització i coordinació, així com establir unes bones pràctiques basades en el consens internacional. És així com l'any 2010 naix, a nivell internacional, la xarxa SCORE (*Sewage Analysis CORe group Europe*, https://score-network.eu/), que va treballar inicialment en estos aspectes. Per a garantir les bones pràctiques dels diferents laboratoris adherits a esta xarxa, es realitzen anualment estudis d'interlaboratori (van Nuijs et al., 2018). Així, SCORE organitza en 2011 el primer estudi (a nivell europeu) per a conèixer el consum de diferents localitats i poder observar si existeixen diferències en el consum al llarg de la setmana de mostreig o entre les diferents regions participants (Thomas et al., 2012). Després d'esta experiència, la xarxa va començar a treballar mà a mà amb l'Agència de la Unió Europea sobre Drogues (EUDA, de les seues sigles en anglès, anteriorment EMCDDA, sigles en anglès de l'Observatori Europeu de les Drogues i les Toxicomanies) organitzant mostrejos durant una setmana cada any per a mesurar el consum de diferents substàncies d'abús en aigües residuals, com el cànnabis, la cocaïna, les amfetamines, o més recentment la ketamina, entre altres. Este exercici, que es va iniciar en 2011 amb la participació de 21 EDAR de 19 localitats europees, inclou actualment més de 150 EDAR de 135 localitats (dades de 2024) de diverses parts del

món. Els resultats d'estes investigacions estan disponibles en la pàgina web del EUDA (https://www.euda.europa.eu/publications/html/pods/waste-water-analysis_en) a mode de visor interactiu, mostrant-se les dades de l'última campanya, l'històric en cada localització, i el perfil setmanal. És important recordar que esta web no presenta consum, si no la massa de biomarcador normalitzada per població i dia. Els autors d'este article formen part del comitè direcció d'esta xarxa, on a més la Comunitat Valenciana té un paper molt important, ja que el Dr. Lubertus Bijlsma (de la Universitat Jaume I) és el vicecoordinador de SCORE. A més, l'equip de l'UJI i també l'equip del Centre d'Estudis sobre Desertificació (CIDE), coordinat per la Prof. Yolanda Picó (qui lamentablement va morir al gener de 2025, a. c. s.) i el Dr. Vicente Andreu, han contribuït a esta xarxa, proporcionant dades de Castelló i València des de la creació de SCORE (alguns exemples es presenten en la secció 4). Es pot destacar també que els autors d'este treball són dels pocs que han proporcionat dades de manera ininterrompuda tots els anys, fins i tot durant la pandèmia. Així, Castelló i Santiago de Compostel·la (equip del Prof. José Benito Quintana) són les dos úniques localitats espanyoles de les quals es disposa de dades tots els anys des de 2011.

Cal destacar, més recentment, la iniciativa EU-WISH (*EU-Wastewater Integrated Surveillance for Public Health,* https://www.eu-wish.eu/), acció conjunta promoguda pel programa EU4Health de la UE. EU-WISH és un macroconsorci europeu dotat amb uns 15 milions de € i la participació de quasi 100 institucions, incloent totes les agències responsables de la salut humana en cada estat membre (i països associats) i altres ens associats de centres d'investigació (entre ells la Universidade de Santiago de Compostel·la). El seu objectiu és harmonitzar i impulsar el WBE com a font d'informació i alerta des de la perspectiva de la salut humana, incloent-hi el seguiment de patògens, resistència a antibiòtics i també substàncies d'abús. Això posa de manifest que el WBE rebrà un important impuls a curt-mitjà termini.

3.2. Xarxes nacionals

En el pla nacional, i impulsat pels grups d'investigació que ja treballaven en les campanyes promogudes per l'SCORE, naix en 2017 la Xarxa Espanyola d'Anàlisi d'Aigües Residuals amb finalitats Epidemiològics (ESAR-Net, www.esarnet.es). Inicialment, ESAR-Net va centrar els seus esforços (amb una xicoteta ajuda de l'Agència

Estatal d'Investigació) a realitzar divulgació i promoure el coneixement del WBE a Espanya, realitzant una campanya pilot d'una setmana en 2018 en 17 EDAR. Posteriorment, va aconseguir finançament de la convocatòria de projectes del Pla Nacional Sobre Drogues per a desenvolupar WBE com a indicador, on es van prendre mostres de més de 25 EDAR durant 3 anys (2021-2023) en dos campanyes anuals; i actualment treballa a consolidar el WBE com a indicador del consum de substàncies d'abús a través de convenis, contractes i projectes amb diverses CCAA. Així, en 2025, els seus investigadors compten amb finançament en 7 CCAA per a la realització d'anàlisi en unes 30 EDAR, dos vegades a l'any, i s'està treballant en la incorporació de més CCAA, entre elles la Comunitat Valenciana. A més, cal ressaltar, que des de 2023, les dades de WBE que recapta la xarxa ESAR-Net s'integren en els informes anuals de l'Observatori Espanyol de les Drogues i les Addiccions de la Delegació del Govern per al Pla Nacional Sobre Drogues (https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasinformacion/informesestadisticas/home.htm).

Finalment, i no per això menys important, cal esmentar la Xarxa d'Investigació en Atenció Primària d'Addiccions (RIAPAd; www.riapad.es), creada en 2022 amb finançament de l'Institut de Salut Carles III i amb finançament renovat fins a 2027. RIAPAd sorgix a partir de l'antiga Xarxa de Trastorns Addictius (RTA), després d'una important reestructuració, que busca promoure una investigació més holística i que redunde en el benestar dels pacients amb trastorns addictius. Actualment RIAPAd compta amb 19 equips de tota Espanya que investiguen tots els aspectes de les addiccions, des del seu seguiment i epidemiologia, conseqüències, tractament o prevenció. En este sentit, el primer objectiu de RIAPAd, i que coordinen el nostre equip des de Santiago de Compostel·la i Castelló, passa per estar preparat de cara a les noves amenaces que planen constantment en el mercat de les substàncies il·lícites, on el WBE juga un paper molt important, aportant dades ràpides i no esbiaixats que alimenten a la resta d'objectius de RIAPAd.

4. Exemples de tendències observades en la Comunitat Valenciana

Com s'ha esmentat, des de les xarxes nacionals i internacionals s'han publicat diversos estudis sobre el consum de substàncies d'abús a través del WBE, ex. nacionals: (Bijlsma et al., 2021; Estévez-Danta et al., 2022). També es poden obtindre més dades en els

informes de l'Observatori Espanyol de les Drogues i les Addiccions i EUDA esmentats en la secció anterior.

En esta secció es presenten exemples de les tendències observades a la Comunitat Valenciana, a Castelló (1 EDAR) i València (dades agregades de 3 EDAR), i el context europeu, recopilats per la xarxa SCORE i disponibles en la pàgina de EUDA (https://www.euda.europa.eu/publications/html/pods/waste-water-analysis_en). Cal recordar que estes dades corresponen a residus del biomarcador normalitzats per població, i no de consum, i que corresponen a una única setmana a l'any, amb mostres corresponents a primavera i en absència de festes o festivitats.

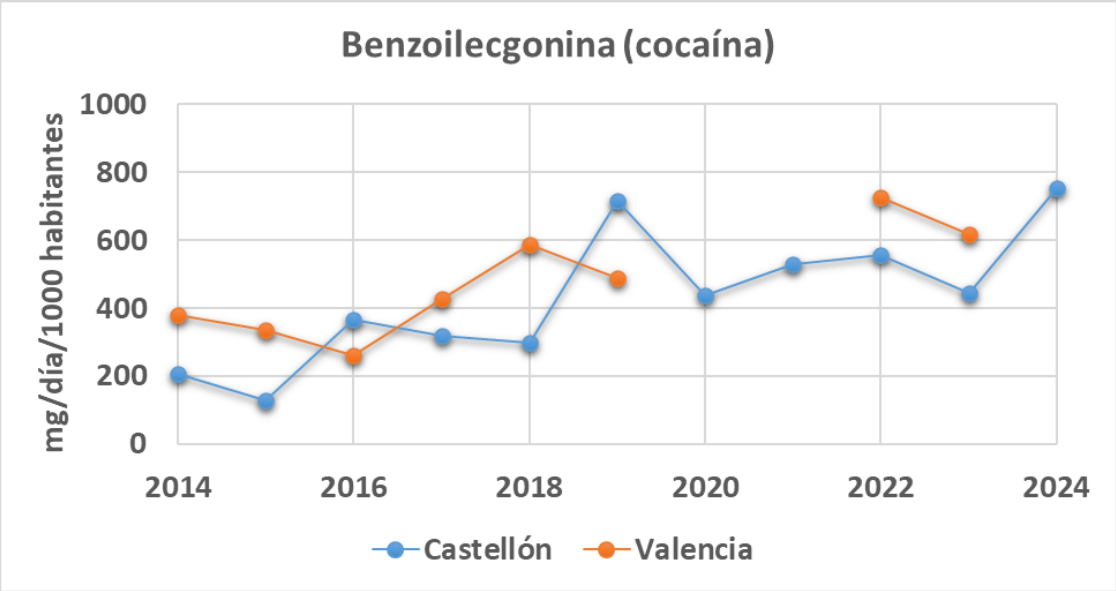

Figura 2. Evolució de la mitjana d'una setmana per any dels residus de benzoilecgonina (metabòlit de la cocaïna) normalitzats en els últims anys a Castelló i València. Font: EUDA.

En la Figura 2 es presenten les dades de residus del metabòlit de la cocaïna a Castelló i València en els últims 11 anys. Malgrat que en el cas d'esta última localitat no es disposa de tota la sèrie en els últims anys, és evidentment que l'ús de cocaïna (i per tant els residus de benzoilecgonina en aigua residual) és molt similar en les dos localitzacions i que existeix una certa tendència a l'alça. Així, per exemple, els residus del metabòlit de la cocaïna a Castelló han augmentat considerablement des d'aproximadament 125-205 (2014-2025) a 445-750 mg/dia/1000 habitants (2023-2024).

Esta tendència no és exclusiva de la Comunitat Valenciana. En la Figura 3 es pot veure la mitjana global de 7 localitats europees (aquelles que han proveït de dades tots els anys de manera ininterrompuda), on s'aprecia que els residus del metabòlit de la cocaïna estaven estables o fins i tot a la baixa en el període 2011-2015 (entre 237 i 341 mg/dia/1000 habitants), però des de llavors no han deixat de pujar de manera continuada, aconseguint un rècord en 2024 de 848 mg/dia/ 1000 habitants.

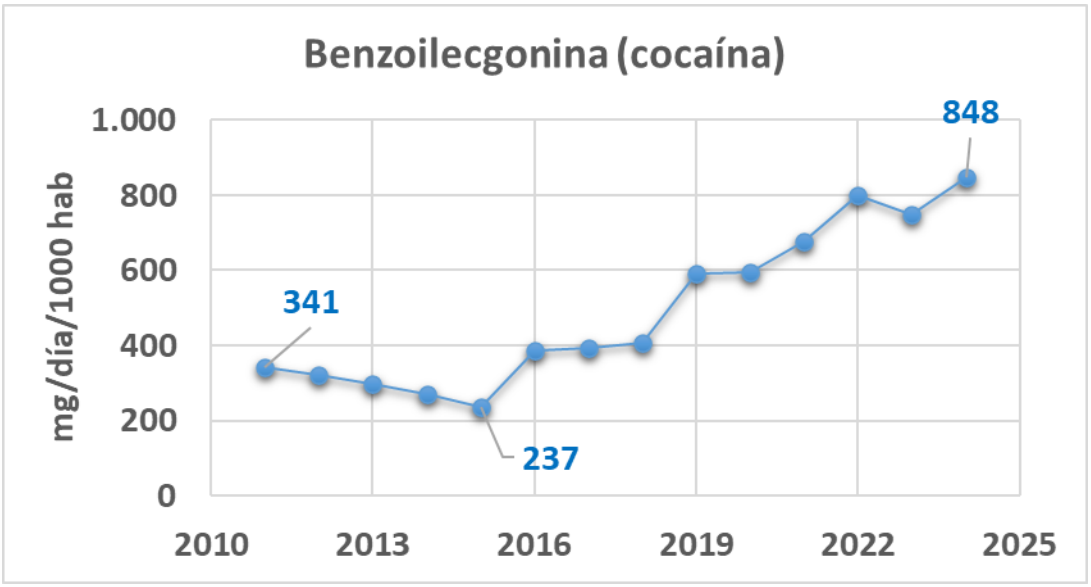

Figura 3. Evolució de la mitjana global setmanal dels residus de benzoilecgonina. (metabòlit de la cocaïna) normalitzats en el període 2011-2024 de 7 localitzacions: Anvers Sud (Bèlgica), Zagreb (Croàcia), Milà (Itàlia), Eindhoven i Utrecht (Països Baixos), i Castelló i Santiago de Compostel·la (Espanya). Localitzacions seleccionades per disposar de dades en tota la sèrie històrica. Font: EUDA.

Pel que fa al cànnabis, la substància il·lícita de major ús a Espanya, la Figura 4 presenta les dades de Castelló i València en el període 2018-2024. De nou, existeixen menys dades a València, i la sèrie històrica és més curta pel fet que el metabòlit del tetrahidrocannabinol (THC-COOH) presenta més dificultats metodològiques. Així i tot, es poden observar uns valors similars en les dos localitats i, en general, estables. Cal recordar que este indicador (el WBE) ens dona una idea del consum global en la població i poden existir diferències per grups d'edat que no es poden detectar a través d'esta.

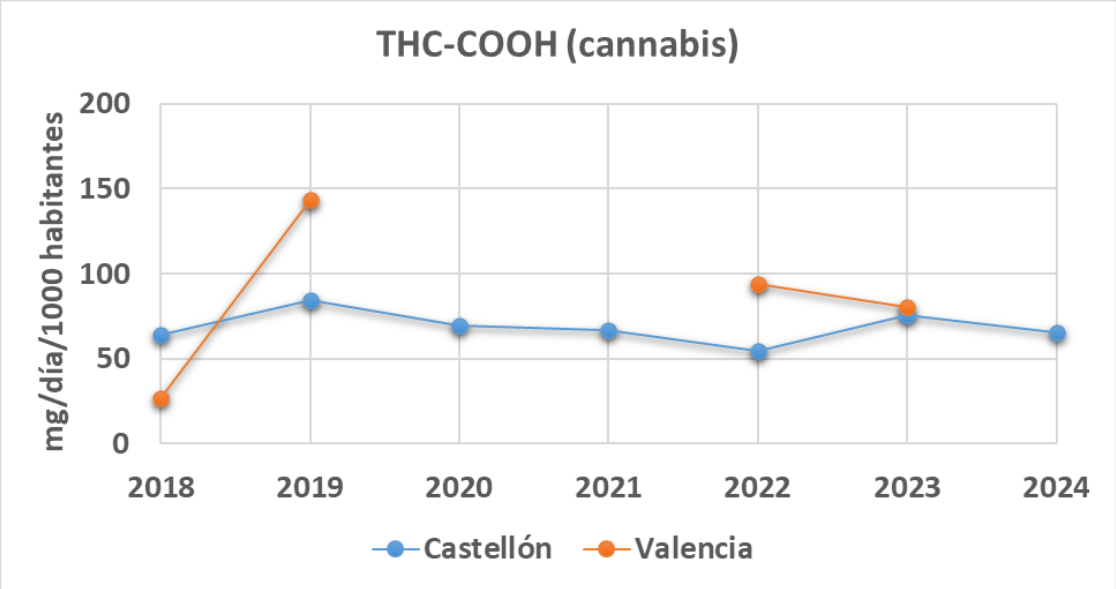

Figura 4. Evolució de la mitjana setmanal dels residus de THC-COOH (metabòlit del THC, cànnabis) normalitzats en els últims anys a Castelló i València. Font: EUDA.

La tercera substància que presentem en este capítol és la 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), principal component de l'èxtasi a Europa (Figura 5). De nou, encara que la sèrie és més consistent a Castelló, s'observen valors similars de residus d'esta substància en les dos localitzacions i, evidentment, residus inferiors a les substàncies anteriorment esmentades, a causa del seu menor ús.

Quant a possibles tendències, és possible que hi haja una tendència a l'alça en els últims 3 anys (després del rècord de 2024), encara que serà necessari verificar-lo en subseqüents anàlisis (dades preliminars de 2025 indiquen una baixada), ja que, a més, el MDMA presenta un consum més variable i lligat a la fi de setmana i activitats recreatives. De fet, si observem detalladament les dades de 2024 a Castelló (Figura 6), podem veure com els residus són molt baixos durant els dies laborables fins al divendres (10-16 mg/dia/1000 habitants), disparant-se el dissabte i diumenge (121-151 mg/dia/1000 habitants) per a retornar a poc a poc a valors baixos (13 mg/dia/1000 habitants el dimarts), pel fet que el MDMA s'ha finalitzat d'excretar completament en l'orina uns dies després del seu consum.

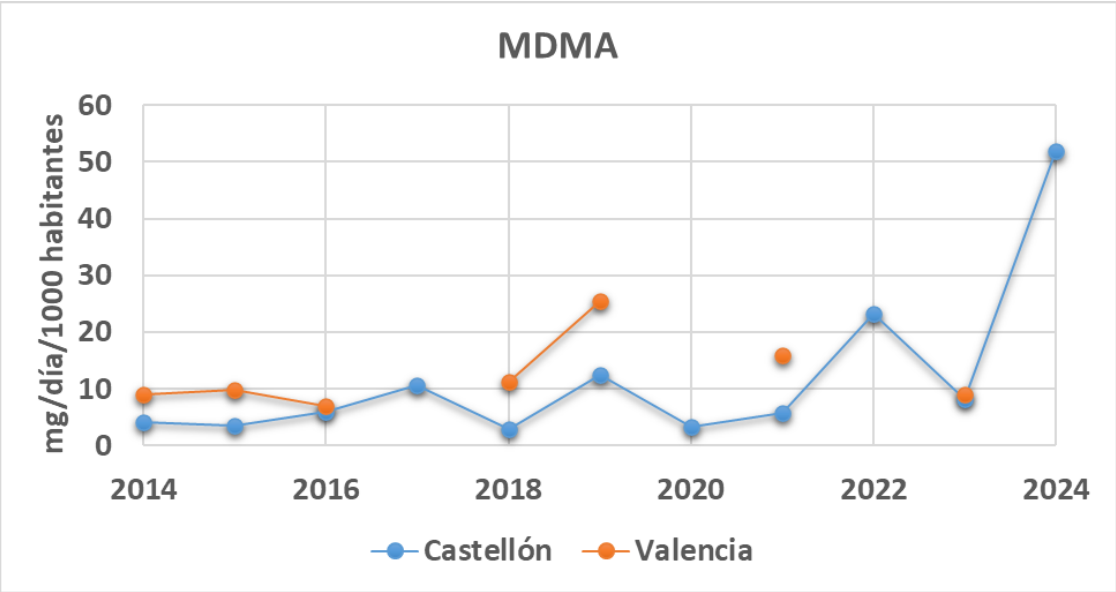

Figura 5. Evolució de la mitjana d'una setmana a l'any dels residus de MDMA (èxtasis) normalitzats en els últims anys a Castelló i València. Font: EUDA.

L'últim exemple que es presenta en este article és el de la ketamina. En este cas, només es disposa de dades referides a la Comunitat Valenciana de Castelló en 2022-2024 en el portal de EUDA (Figura 7). Això es deu al fet que esta substància s'ha incorporat en els últims anys, inicialment de manera voluntària a les campanyes que promouen la xarxa SCORE i EUDA. Tot i tindre poques dades disponibles, i tenint en compte que parlem de residus molt baixos, s'aprecia clarament com la ketamina es trobava per davall del límit de quantificació (és a dir, en quantitats no detectables en ser molt baixes) en 2022, però s'ha detectat en 2023 i 2024, sent el valor mesurat més elevat en 2024 (dades preliminars de 2025 indiquen que la tendència a l'alça es manté). Estes dades semblen confirmar que l'ús de ketamina està avançant i que la preocupació sobre esta substància està fundada, encara que caldrà continuar monitorant esta tendència en el futur.

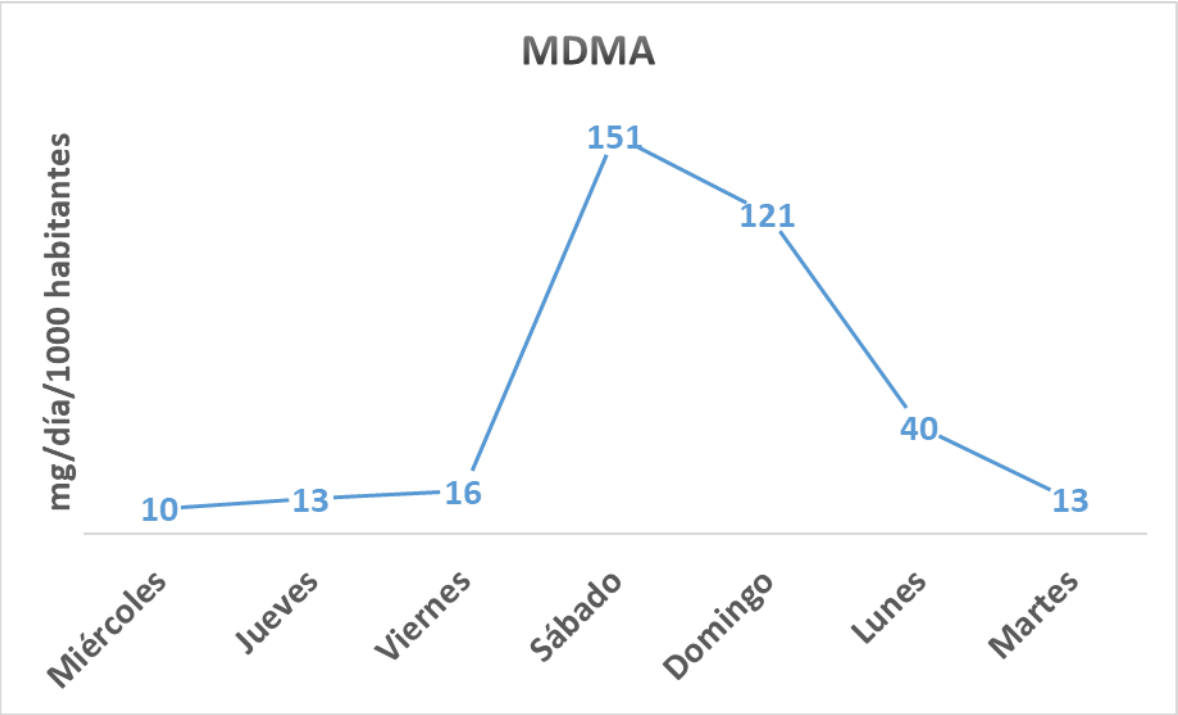

Figura 6. Evolució dels residus de MDMA (èxtasis) normalitzats durant la setmana en 2024 a Castelló. Font: EUDA.

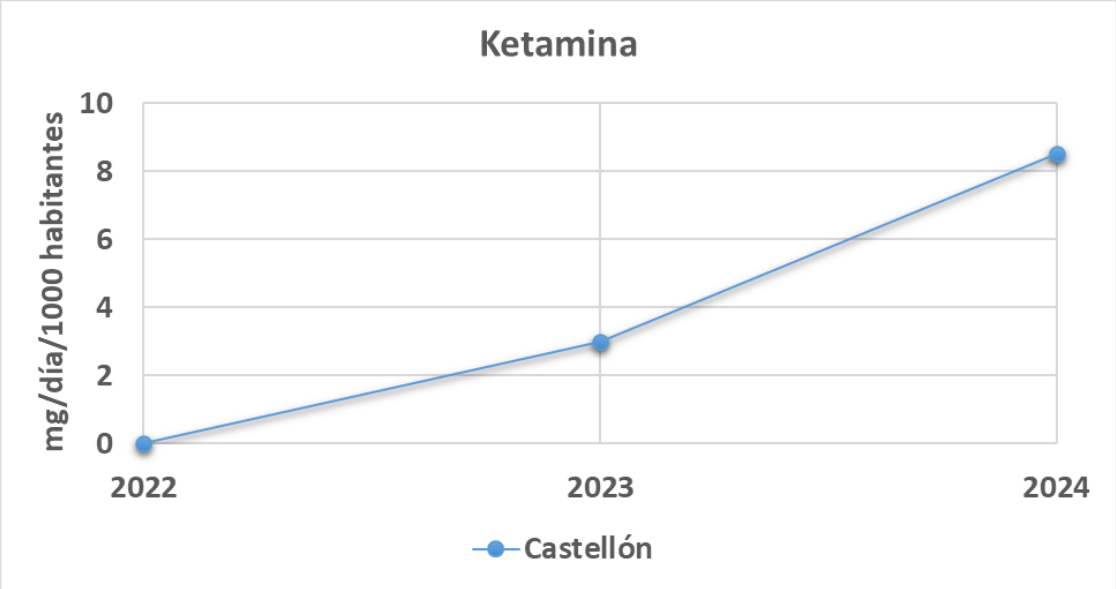

Figura 7. Evolució de la mitjana setmanal dels residus de ketamina normalitzats en els últims tres anys a Castelló. Font: EUDA.

5. Conclusions

L'anàlisi d'aigües residuals amb finalitats epidemiològics ha demostrat ser una gran ferramenta per a conèixer el consum real de diferents substàncies d'abús, tant lícites com il·lícites, en una població determinada, de manera ràpida i objectiva, amb una creixent adopció a nivells regionals, nacionals i internacionals. Esta és una tècnica complementària als indicadors tradicionals (enquestes, confiscacions policials, ingressos hospitalaris, mortalitat associada amb el consum de substàncies d'abús, etc.) i a altres noves com l'anàlisi de xeringues utilitzades o els servicis d'anàlisis de substàncies proporcionades pels usuaris. El conjunt de tots estos indicadors permet tindre una radiografia més completa sobre el que està ocorrent, detectar tendències emergents i, per tant, afavorint que s'implementen intervencions preventives i educatives d'una manera més efectiva.

6. Declaració de conflictes d'interès i agraïments

Els autors declaren que l'absència de conflictes d'interès que les seues investigacions relacionades amb l'anàlisi d'aigües residuals amb finalitats epidemiològics han sigut finançades amb fons públics. En particular volen agrair a l'Institut de Salut Carles III-fons FEDER (RD24/0003/0020, xarxa RIAPAd), l'Agència Estatal d'Investigació MCIN/AEI/10.13039/501100011033 (RED2022-134363-T, PID2024-156804OB-C32), Xunta de Galícia (ED431C 2025/21) i el Ministeri d'Educació, Formació Professional i Esports (FPU23/01870). L. Bijlsma reconeix l'ajuda RYC2020-028936-I finançada per MCIN/AEI/ 10.13039/501100011033 i per "FSE Invertix en el teu futur". També volen agrair la col·laboració de les empreses i els Ajuntaments de Castelló i València que gestionen les EDAR per la seua col·laboració. En concret, per a Castelló, els Tècnics Municipals Dª Inés Beltrán Pitarch i Sr. Cristóbal Badenes Catalán i Santiago Querol del Societat de Foment Agrícola Castellonenc (FACSA). De Generalitat Valenciana, Fernando Llavador, Luis Aceiton, Enrique Albors, Angel Jiménez, Maria José Tarrega, Sonia Tristante i Aigües de València.

7. Referències bibliogràfiques

Aguiar-Oliveira, M. d. L., Campos, A., R. Matos, A., Rigotto, C., Sotero-Martins, A., Teixeira, P. F., & Siqueira, M. M. (2020). Wastewater-based epidemiology (WBE) and viral detection in polluted surface water: a valuable tool for COVID-19 surveillance—a brief review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(24), 9251. https://doi.org/10.3390/ijerph17249251

Bijlsma, L., Celma, A., González-Mariño, I., Postigo, C., Andreu, V., Andrés-Costa, M. J., Hernández, F., Alda, M. L. d., López-García, E., & Marcé, R. M. (2018). Análisis de aguas residuales con fines epidemiológicos: aplicaciones a la estimación del consumo de sustancias de abuso y en salud pública en general. Red española ESAR-Net. *Revista Española de Salud Pública*, *92*, e201808053.

Bijlsma, L., Picó, Y., Andreu, V., Celma, A., Estévez-Danta, A., González-Mariño, I., Hernández, F., López de Alda, M., López-García, E., Marcé, R. M., Miró, M., Montes, R., Pérez de San Román-Landa, U., Pitarch, E., Pocurull, E., Postigo, C., Prieto, A., Rico, A., Rodil, R., . . . Quintana, J. B. (2021). The embodiment of wastewater data for the estimation of illicit drug consumption in Spain. *Science of The Total Environment*, *772*, 144794. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144794

Bijlsma, L., Xu, L., Gracia-Marín, E., Pitarch, E., Serrano, R., & Kasprzyk-Hordern, B. (2024). Understanding associations between antimicrobial agents usage and antimicrobial resistance genes prevalence at the community level using wastewater-based epidemiology: A Spanish pilot study. *Science of The Total Environment*, *926*, 171996. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.171996

Boogaerts, T., Jurgelaitiene, L., Dumitrascu, C., Kasprzyk-Hordern, B., Kannan, A., Been, F., Emke, E., de Voogt, P., Covaci, A., & van Nuijs, A. L. N. (2021). Application of wastewater-based epidemiology to investigate stimulant drug, alcohol and tobacco use in Lithuanian communities. *Science of The Total Environment*, *777*, 145914. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.145914

Castiglioni, S., Bijlsma, L., Covaci, A., Emke, E., Harman, C., Hernández, F., Kasprzyk-Hordern, B., Ort, C., van Nuijs, A. L., & de Voogt, P. (2016). Estimating community drug use through wastewater-based epidemiology. *Assessing illicit drugs in wastewater:*

advances in wastewater-based drug epidemiology, EMCDDA Insights, *22*, 17-33. https://doi.org/10.2810/017397

Castiglioni, S., Bijlsma, L., Covaci, A., Emke, E., Hernández, F., Reid, M., Ort, C., Thomas, K. V., van Nuijs, A. L. N., de Voogt, P., & Zuccato, E. (2013). Evaluation of Uncertainties Associated with the Determination of Community Drug Use through the Measurement of Sewage Drug Biomarkers. *Environmental science & technology*, *47*(3), 1452-1460. https://doi.org/10.1021/es302722f

Castiglioni, S., Salgueiro-González, N., Bijlsma, L., Celma, A., Gracia-Lor, E., Beldean-Galea, M. S., Mackuľak, T., Emke, E., Heath, E., Kasprzyk-Hordern, B., Petkovic, A., Poretti, F., Rangelov, J., Santos, M. M., Sremački, M., Styszko, K., Hernández, F., & Zuccato, E. (2021). New psychoactive substances in several European populations assessed by wastewater-based epidemiology. *Water Research*, *195*, 116983. https://doi.org/10.1016/j.watres.2021.116983

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*, 613-620. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.10.034

Chen, J., Venkatesan, A. K., & Halden, R. U. (2019). Alcohol and nicotine consumption trends in three U.S. communities determined by wastewater-based epidemiology. *Science of The Total Environment*, *656*, 174-183. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.11.350

Daughton, C. G. (2001). Illicit drugs in municipal sewage. *Pharmaceuticals and care products in the environment*, *791*, 348-364.

Driver, E. M., Gushgari, A., Chen, J., & Halden, R. U. (2020). Alcohol, nicotine, and caffeine consumption on a public U.S. university campus determined by wastewater-based epidemiology. *Science of The Total Environment*, *727*, 138492. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138492

Du, P., Zhou, Z., Bai, Y., Xu, Z., Gao, T., Fu, X., & Li, X. (2017). Estimating heroin abuse in major Chinese cities through wastewater-based epidemiology. *Science of The Total Environment*, *605-606*, 158-165. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.05.262

Duan, L., Zhang, Y., Wang, B., Yu, G., Gao, J., Cagnetta, G., Huang, C., & Zhai, N. (2022). Wastewater surveillance for 168 pharmaceuticals and metabolites in a WWTP: Occurrence, temporal variations and feasibility of metabolic biomarkers for intake estimation. *Water Research*, *216*, 118321. https://doi.org/10.1016/j.watres.2022.118321

Estévez-Danta, A., Bijlsma, L., Capela, R., Cela, R., Celma, A., Hernández, F., Lertxundi, U., Matias, J., Montes, R., & Orive, G. (2022). Use of illicit drugs, alcohol and tobacco in Spain and Portugal during the COVID-19 crisis in 2020 as measured by wastewater-based epidemiology. *Science of The Total Environment*, *836*, 155697. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.155697

Estévez-Danta, A., Rodil, R., Pérez-Castaño, B., Cela, R., Quintana, J. B., & González-Mariño, I. (2021). Comprehensive determination of phthalate, terephthalate and di-iso-nonyl cyclohexane-1,2-dicarboxylate metabolites in wastewater by solid-phase extraction and ultra(high)-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta*, *224*, 121912. https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121912

Gao, J., Zheng, Q., Lai, F. Y., Gartner, C., Du, P., Ren, Y., Li, X., Wang, D., Mueller, J. F., & Thai, P. K. (2020). Using wastewater-based epidemiology to estimate consumption of alcohol and nicotine in major cities of China in 2014 and 2016. *Environment International*, *136*, 105492. https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105492

Kim, K. Y., Lai, F. Y., Kim, H.-Y., Thai, P. K., Mueller, J. F., & Oh, J.-E. (2015). The first application of wastewater-based drug epidemiology in five South Korean cities. *Science of The Total Environment*, *524-525*, 440-446. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.04.065

López-García, E., Pérez-López, C., Postigo, C., Andreu, V., Bijlsma, L., González-Mariño, I., Hernández, F., Marcé, R. M., Montes, R., Picó, Y., Pocurull, E., Rico, A., Rodil, R., Rosende, M., Valcárcel, Y., Zuloaga, O., Quintana, J. B., & López de Alda, M. (2020). Assessing alcohol consumption through wastewater-based epidemiology: Spain as a case study. *Drug and Alcohol Dependence*, *215*, 108241. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108241

López-García, E., Postigo, C., Barceló, D., & López de Alda, M. (2019). The value of wastewater-based epidemiology in the estimation of alcohol consumption. *Current*

Opinion in Environmental Science & Health, *9*, 19-25. https://doi.org/10.1016/j.coesh.2019.03.003

Montes, R., Rodil, R., Rico, A., Cela, R., González-Mariño, I., Hernández, F., Bijlsma, L., Celma, A., Picó, Y., & Andreu, V. (2020). First nation-wide estimation of tobacco consumption in Spain using wastewater-based epidemiology. *Science of The Total Environment*, *741*, 140384. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140384

Pocurull, E., Marcé, R. M., González-Mariño, I., Rodil, R., Montes, R., Estévez-Danta, A., Andreu Pérez, V., Bijlsma, L., Celma, A., & Hernández, F. (2020). El análisis de aguas residuales con fines epidemiológicos: presente y futuro en España.

Thai, P. K., Tscharke, B. J., O'Brien, J. W., Zheng, Q., Thomas, K. V., & Mueller, J. F. (2021). Estimating Alcohol Consumption by Wastewater-Based Epidemiology: An Assessment of the Correction Factor for Ethyl Sulfate Using Large-Scale National Monitoring Data. *Environmental Science & Technology Letters*, *8*(4), 333-338. https://doi.org/10.1021/acs.estlett.1c00065

Thomas, K. V., Bijlsma, L., Castiglioni, S., Covaci, A., Emke, E., Grabic, R., Hernández, F., Karolak, S., Kasprzyk-Hordern, B., Lindberg, R. H., Lopez de Alda, M., Meierjohann, A., Ort, C., Pico, Y., Quintana, J. B., Reid, M., Rieckermann, J., Terzic, S., van Nuijs, A. L. N., & de Voogt, P. (2012). Comparing illicit drug use in 19 European cities through sewage analysis. *Science of The Total Environment*, *432*, 432-439. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.06.069

van Nuijs, A. L. N., Lai, F. Y., Been, F., Andres-Costa, M. J., Barron, L., Baz-Lomba, J. A., Berset, J.-D., Benaglia, L., Bijlsma, L., Burgard, D., Castiglioni, S., Christophoridis, C., Covaci, A., de Voogt, P., Emke, E., Fatta-Kassinos, D., Fick, J., Hernandez, F., Gerber, C., . . . Ort, C. (2018). Multi-year inter-laboratory exercises for the analysis of illicit drugs and metabolites in wastewater: Development of a quality control system. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, *103*, 34-43. https://doi.org/10.1016/j.trac.2018.03.009

Zuccato, E., Chiabrando, C., Castiglioni, S., Calamari, D., Bagnati, R., Schiarea, S., & Fanelli, R. (2005). Cocaine in surface waters: a new evidence-based tool to monitor community drug abuse. *Environmental Health*, *4*(1), 14.