

Consum i destí dels fàrmacs citostàtics al medi aquàtic *Consumption and fate of cytostatic drugs in the aquatic environment*

Helena Franquet-Griell, Francesc Ventura i Silvia Lacorte

Institut de Diagnosi Ambiental i Estudis de l'Aigua (IDAEA-CSIC). Departament de Química Ambiental

Resum: Els citostàtics utilitzats per al tractament del càncer tenen un consum anual a Catalunya d'unes 5 tones. A causa de la seva baixa biodegradabilitat, molts no s'eliminen a les estacions depuradores d'aigües residuals (EDAR) i arriben al medi aquàtic. L'objectiu d'aquest estudi és calcular les concentracions previstes (*predicted environmental concentrations*, PEC) per donar prioritat als citostàtics sobre la base del seu consum, excreció i degradabilitat, i segons aquesta predicció, avaluar-ne la presència al medi aquàtic. En aigües residuals, els nivells detectats han estat entre 16 i 2 539 ng · L⁻¹, mentre que al riu Besòs s'han detectat entre 0,5 i 656 ng · L⁻¹. L'àcid micofenòlic és el fàrmac amb una PEC més elevada i ha estat el que s'ha detectat a concentracions més altes tant a l'EDAR com al riu.

Paraules clau: Fàrmacs, citostàtics, PEC, EDAR, riu.

Abstract: Cytostatic drugs used in cancer treatments have a consumption of 5 tons per year in Catalonia. Due to their low biodegradability, most of them are not removed in wastewater treatment plants (WWTP) and reach the aquatic environment. The aim of this study is to calculate the predicted concentrations (PECs) to prioritize cytostatic drugs according to their consumption, excretion and degradability, and considering this prediction, to evaluate their presence in the aquatic environment. In wastewaters, concentrations between 16 and 2 539 ng · L⁻¹ were detected, and in the Besòs River the levels were between 0.5 and 656 ng · L⁻¹. Mycophenolic acid is the drug with the highest PEC and it was detected at the highest concentrations in both WWTP and the river.

Keywords: Drugs, cytostatics, PEC, WWTP, river.

Introducció

Els fàrmacs citostàtics són un ampli grup format per tots aquells compostos que s'utilitzen en quimioteràpia per al tractament del càncer. El consum d'aquests medicaments ha augmentat considerablement en els darrers anys a causa de l'increment de la incidència de càncer en la població [1].

Anualment, a Catalunya s'administren unes 5 tones de citostàtics [2]. Després d'administrar-se, els fàrmacs s'excreten a través de l'orina o la femta en forma de metabòlits, o bé del compost original, i passen a les aigües del clavegueram. A les depuradores, molts no s'eliminen completament i poden arribar als rius, on poden suposar un perill per als organismes aquàtics a causa de la seva activitat citotòxica. Per aquest motiu, l'estudi de la seva presència i el comportament en el medi ambient és d'un gran interès.

Els citostàtics es van detectar per primera vegada en aigües de riu a Suïssa [3], on es van descriure com a contaminants emergents amb potencial tòxic. Els efluents d'hospitals i els de depuradora [4-5] són les principals fonts de contaminació de citostàtics en el medi aquàtic. El càlcul de les concentracions previstes al medi (PEC) permet pronosticar els nivells de fàrmacs que es preveu trobar en un riu, tenint en compte el seu consum, la fracció excretada i l'eliminació en depuradores. D'aquesta manera, es pot donar prioritat als fàrmacs en funció de la seva PEC per a un posterior monitoratge. Aquest model s'ha utilitzat àmpliament per a diferents tipus de fàrmacs, incloent-hi els citostàtics [4, 6-8].

L'objectiu d'aquest treball és calcular les PEC per a tots els citostàtics que es consumeixen a Catalunya i estudiar-ne la presència a l'entrada i la sortida d'una d'estació depuradora d'aigües residuals (EDAR), així com també al llarg de la conca del riu Besòs.

Materials i mètodes

Càlcul de les PEC

Les dades del consum de fàrmacs citostàtics en hospitals i farmàcies durant el període 2010-2015 van ser facilitades pel

CatSalut. Les dades hospitalàries es van proporcionar com el nombre d'activitats (càpsules, pastilles, injeccions, etc.) dispensades, i coneixent la concentració de cada activitat es va calcular el consum total de producte actiu. El consum farmacèutic es va proporcionar directament en forma de mil·ligrams anuals dels diferents productes actius. Per calcular les concentracions previstes als rius de Catalunya, es va utilitzar la fórmula següent [6]:

$$PEC (ng \cdot L^{-1}) = \frac{consum \times F_{exc} \times (1 - F_{dep})}{WW \times hab \times dil} 10^9$$

en què el consum ($g \cdot dia^{-1}$) és la quantitat de principi actiu administrada a Catalunya; F_{exc} és la fracció excretada; F_{dep} és la fracció eliminada a les depuradores; WW ($L \cdot hab^{-1} \cdot dia^{-1}$ a Catalunya) és el consum d'aigua per habitant ($130,9 L \cdot hab^{-1} \cdot dia^{-1}$); hab és el nombre d'habitants, i dil és el factor de dilu-

ció des de la depuradora fins al riu (25, segons proposen com a valor mitjà per a Espanya Keller *et al.* [9]).

Per cada citostàtic administrat a Catalunya, s'han calculat dos valors de PEC: la concentració prevista als efluent d'EDAR (PEC_{ef}) i la concentració prevista al riu (PEC_{riu}). La diferència consisteix a aplicar o no el factor de dilució (dil).

Materials i reactius

Segons els compostos prioritzats a través de l'estimació de les PEC, es van adquirir setze estàndards (puresa $\geq 98\%$) a Sigma-Aldrich (Saint Louis, Missouri, EUA). Els compostos analitzats s'indiquen a la figura 1. La ciclofosfamida- d_4 i l'àcid micofenòlic- d_3 es van utilitzar com a patrons interns (PI). Les solucions patró es van preparar a $1000 mg \cdot L^{-1}$ en metanol (MeOH)

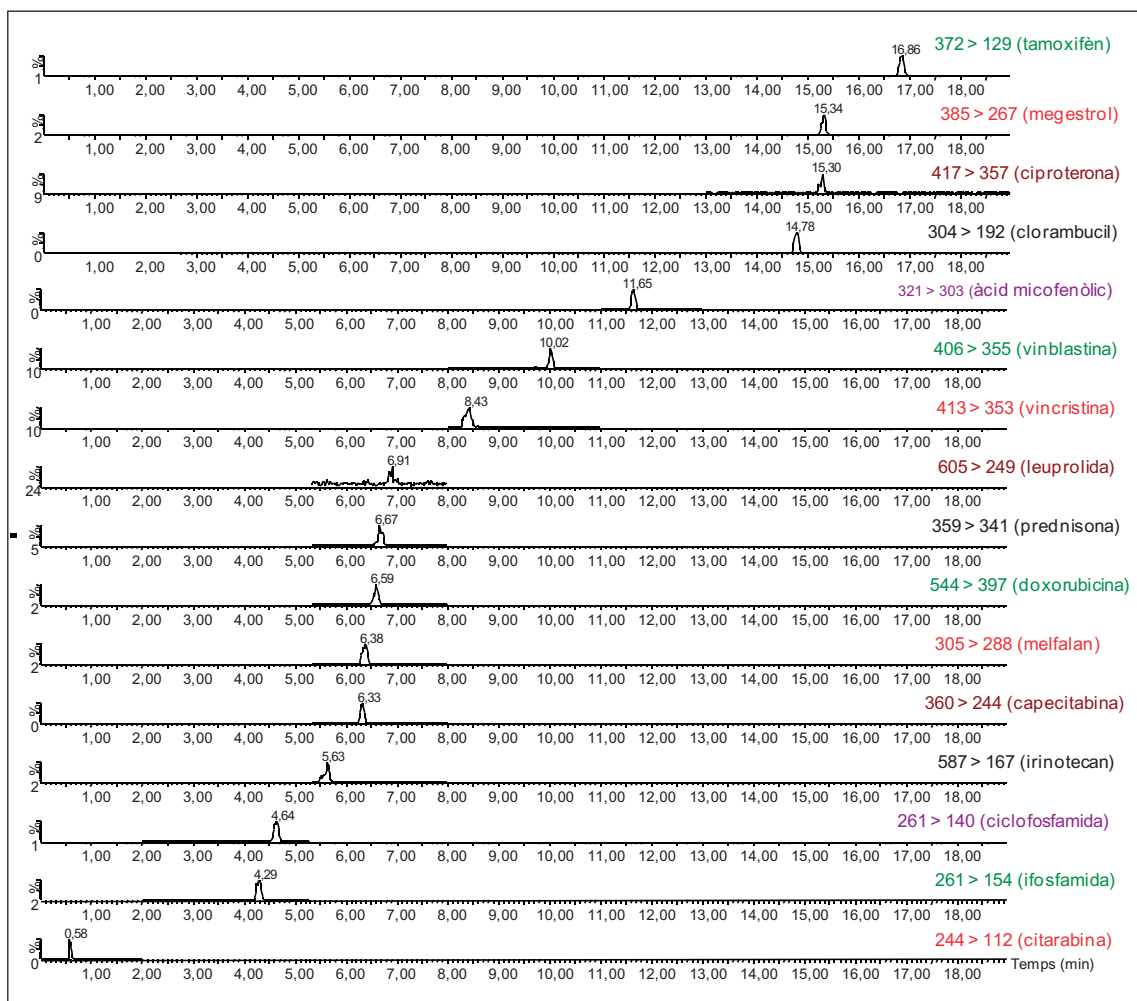


FIGURA 1. Separació cromatogràfica dels setze citostàtics analitzats (estàndard a $0,05 mg \cdot L^{-1}$).

i les solucions de treball, a $10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$. Els cartutxos Oasis HLB per a l'extracció en fase sòlida (SPE) van ser adquirits a Waters (Massachusetts, EUA).

Preses de mostres

Les mostres d'aigua (1 L) es van recollir a l'entrada i la sortida de l'EDAR Besòs, localitzada al tram més baix del riu, que processa $0,525 \text{ hm}^3$ d'aigua diaris provinents de més de la meitat de la població de l'àrea metropolitana de Barcelona. Al Besòs, es va recollir aigua dels afluents (Mogent, Congost, Tenes, riera de Caldes i Ripoll) i del riu principal, tant a les capçaleres com a la confluència de l'afluent amb el riu i entre estacions depuradores. Totes les mostres es van guardar a 4°C i es van extreure abans de 48 h per evitar la possible degradació dels anàlits.

Extracció i anàlisi

El tractament de les mostres, de forma resumida, va ser el següent: les mostres es van acidificar a pH2 amb àcid clorhídric al 37%. Es van extreure 100 mL de mostra fortificada amb 5 ng de PI per extracció en fase sòlida utilitzant els cartutxos Oasis HLB de 200 mg. Els anàlits es van analitzar mitjançant cromatografia de líquids d'alta eficàcia (UHPLC) Acquity acoblada a un espectròmetre de masses en tàndem TQD (Waters, Massachusetts, EUA). Es va utilitzar una columna Acquity UPLC BEH C18 ($100 \text{ mm} \times 2,1 \text{ mm}$, mida de partícula $1,7 \text{ mm}$) a un cabal de $0,3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$. Per a les fases mòbils, es va utilitzar àcid fòrmic al 0,1% en acetonitril (A) i al 0,1% en aigua (B). Es va treballar en mode MRM (*multiple reaction mon-*

itoring), amb dues transicions per a cada compost: l'una de quantificació i l'altra de confirmació. La figura 1 mostra la separació cromatogràfica dels compostos analitzats, així com la transició de quantificació.

Resultats i discussió

Consum de citostàtics a Catalunya

El consum total de fàrmacs citostàtics a Catalunya ha augmentat en els darrers anys de 4,7 a 5,3 tones durant el període 2010–2015, i s'ha administrat un total de 134 citostàtics diferents (82 de dispensació hospitalària i 72 de farmacèutica), segons les dades del CatSalut. El consum en farmàcies representa un 81–94% respecte del total, i els compostos més consumits són l'àcid micofenòlic, la hidroxycarbamida, la prednisona i l'azatioprina (2 477, 733, 286 i 275 kg administrats, respectivament, l'any 2015). Per contra, l'administració hospitalària només representa el 6–19% del total. Aquí destaquen la capecitabina, l'imatinib i l'abiraterona (645, 98 i 82 kg administrats, respectivament, durant l'any 2015) com a fàrmacs més usats. Per tant, la font principal de contaminació no és l'hospitalària, sinó el consum farmacèutic per part de pacients externs.

Concentracions ambientals previstes en EDAR i rius (PEC)

Tot i que els fàrmacs més consumits ja donen una idea del que es podria trobar al medi, cal tenir en compte que no tots s'ex-

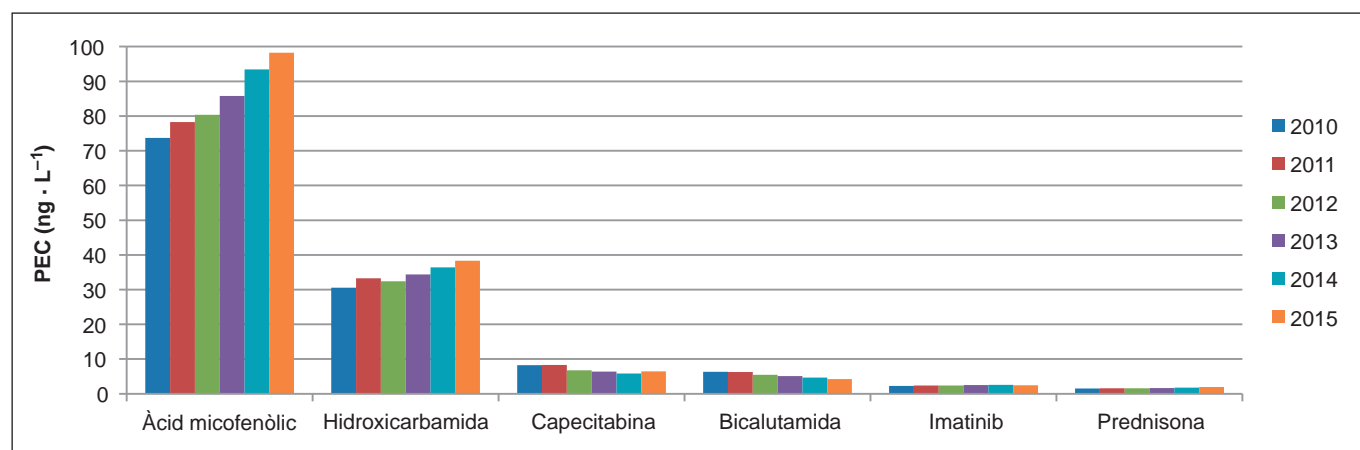


FIGURA 2. Concentració de citostàtics prevista als rius catalans (PEC_{riv}).

creten o s'eliminen de la mateixa manera a les depuradores. Per això el càlcul de les PEC permet obtenir una prioritat més acurada. La figura 2 mostra les $PEC_{riu} > 1 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ per als citostàtics consumits a Catalunya. Segons l'Agència Europea de Medicaments (EMA) [10], cal fer un seguiment dels fàrmacs amb concentracions superiors a $10 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, ja que poden produir efectes negatius en els ecosistemes aquàtics.

Dels 134 citostàtics administrats, només se'n preveu trobar 6 en aigües superficials en concentracions superiors a $1 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$. L'àcid micofenòlic és el compost amb unes PEC reiteradament més elevades, i durant el període 2010-2015 la PEC_{ef} varia entre 1910 i $2546 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ i la PEC_{riu} , entre 74 i $98 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$. En segon lloc, la PEC_{ef} de la hidroxicarbamida augmenta de 791 a $944 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ i la PEC_{riu} , de 30 a $38 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$. Finalment, la capecitabina, la bicalutamida, l'imatinib i la prednisona es preveu trobar-los a una concentració molt més baixa que els dos anteriors: les PEC_{ef} varien entre 39 i $214 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ i les PEC_{riu} , entre 1,5 i $8 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$. Només l'àcid micofenòlic i la hidroxicarbamida superen el valor de $10 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$.

Presència de citostàtics al medi aquàtic:

EDAR i riu Besòs

A l'aigua procedent de l'EDAR, es va detectar la presència de tres dels citostàtics amb unes PEC més elevades: l'àcid micofenòlic, la capecitabina i la prednisona (figura 3). L'àcid micofenòlic es va detectar a concentracions entre 2539 i $1755 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ a l'entrada i de 1037 a $393 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ a la sortida. La capecitabina es va trobar a $36-79 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ a l'entrada i a $16-34 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ a la sortida. Finalment, la prednisona només es va detectar

a l'entrada, a $912-141 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$. Tots es degraden durant el tractament secundari, però no s'eliminen totalment. Conseqüentment, s'aboquen a les aigües superficials. En l'estudi de vigilància ambiental del riu Besòs, es van detectar 7 citostàtics: àcid micofenòlic ($8,6-656 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$), tamoxifèn ($1,4-25,1 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$), ciclofosfamida ($5,2-13,7 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$), ifosfamida ($10,1-13,9 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$), clorambucil ($1,7-4,8 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$), megestrol ($6,0 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$) i erlotinib ($3,9 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$). En aquest estudi, la hidroxicarbamida, la bicalutamida i l'imatinib no han estat analitzats, ja que es requereix un mètode específic per a la seva determinació analítica. A la figura 3 es poden veure les concentracions detectades dels tres compostos majoritaris a l'EDAR i al riu Besòs.

Avaluació de risc

Per tal de determinar si les concentracions detectades al riu suposen un risc per als organismes aquàtics, s'han comparat aquests valors amb les dades de toxicitat aguda (EC_{50}) en *Daphnia magna*, escollida com a organisme model. Aquests valors es troben entre 5 i $1795 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, molt per sobre de les concentracions detectades al riu. Per tant, es pot concloure que les concentracions detectades no suposen un risc agut. Tanmateix, cal considerar que molts d'aquests compostos són genotòxics i, per tant, no es descarten efectes crònics a llarg termini.

Conclusions

El càlcul de les PEC és una eina molt útil a l'hora de donar prioritat a compostos per al seu monitoratge posterior. L'àcid micofenòlic, el citostàtic amb la PEC més alta, s'ha detectat

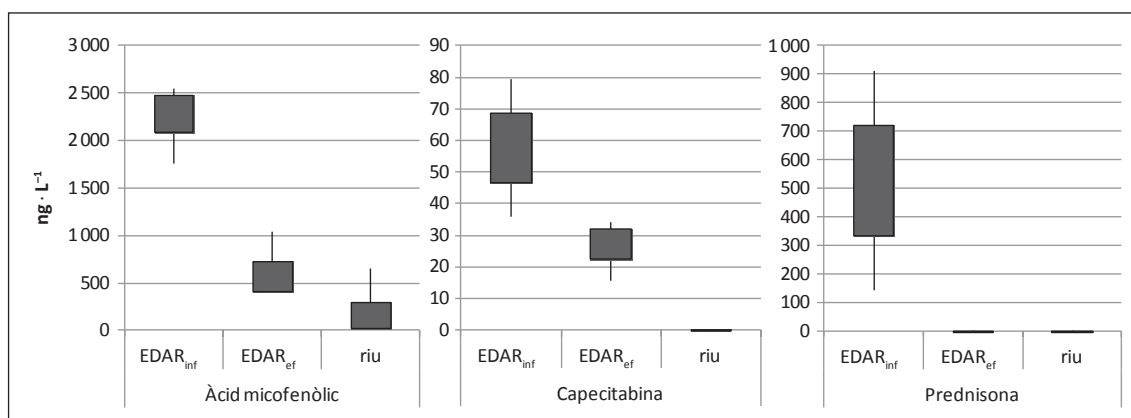


FIGURA 3. Concentracions dels citostàtics amb PEC més elevades a l'EDAR i al riu Besòs ($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$) ($n = 3$).

de manera reiterada tant a l'entrada com a la sortida d'una EDAR i al llarg del riu Besòs. Per als altres citostàtics detectats a l'EDAR, les concentracions són de l'ordre de les que s'havien predit. Al riu Besòs, les concentracions detectades són més altes que les PEC, però cal tenir en compte que el factor de dilució utilitzat per fer els càlculs (25) correspon a un valor mitjà calculat per a tot Espanya. En cas de rius més petits, com el Besòs, el factor de dilució és menor, ja que l'aigua prové principalment dels efluents de depuradora. La prioritat segons les PEC també ha permès identificar nous contaminants potencialment tòxics. Per això es recomana el monitoratge d'aquests compostos tenint en compte les PEC.

Agraïments

Els autors volen agrair al CatSalut les dades de consum proporcionades, al personal de l'EDAR del Besòs i al Ministeri d'Economia i Competitivitat el suport econòmic amb el projecte CTM2014-60199-P i la beca FPI BES-2012-053000.

Referències i altres fonts

- [1] Generalitat de Catalunya, incidència del càncer a Catalunya: <http://cancer.gencat.cat/ca/professionals/estadistiques/incidencia> [Consulta: 26 abril 2016].
- [2] CatSalut, petició de dades: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/> [Consulta: març 2016].
- [3] BUERGE, I. J.; BUSER, H. R.; POIGER, T.; MÜLLER, M. D. «Occurrence and fate of the cytostatic drugs cyclophosphamide and

ifosfamide in wastewater and surface waters». *Environ. Sci. Technol.*, núm. 40 (2006), p. 7242-7250.

[4] GÓMEZ-CANELA, C.; VENTURA, F.; CAIXACH, J.; LACORTE, S. «Occurrence of cytostatic compounds in hospital effluents and wastewaters, determined by liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry». *Anal. Bioanal. Chem.*, núm. 406 (2014), p. 3801-3814.

[5] GÓMEZ-CANELA, C.; CORTÉS-FRANCISCO, N.; OLIVA, X.; PUJOL, C.; VENTURA, F.; LACORTE, S.; CAIXACH, J. «Occurrence of cyclophosphamide and epirubicin in wastewaters by direct injection analysis-liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry». *Environ. Sci. Pollut. Res.*, núm. 19 (2012), p. 3210-3218.

[6] BESSE, J. P.; LATOUR, J. F.; GARRIC, J. «Anticancer drugs in surface waters. What can we say about the occurrence and environmental significance of cytotoxic, cytostatic and endocrine therapy drugs?». *Environ. Int.*, núm. 39 (2012), p. 73-86.

[7] BOOKER, V.; HALSALL, C.; LLEWELLYN, N.; JOHNSON, A.; WILLIAMS, R. «Prioritising anticancer drugs for environmental monitoring and risk assessment purposes». *Sci. Total Environ.*, núm. 473-474 (2014), p. 159-170.

[8] MARTÍN, J.; CAMACHO-MUÑOZ, D.; SANTOS, J. L.; APARICIO, I.; ALONSO, E. «Occurrence and ecotoxicological risk assessment of 14 cytostatic drugs in wastewater». *Water, Air, Soil Pollut.*, núm. 225 (2014), p. 1-10.

[9] KELLER, V. D. J.; WILLIAMS, R. J.; LOFTHOUSE, C.; JOHNSON, A. C. «Worldwide estimation of river concentrations of any chemical originating from sewage-treatment plants using dilution factors». *Environ. Toxicol. Chem.*, núm. 33 (2014), p. 447-452.

[10] Agència Catalana de l'Aigua: <https://aca-web.gencat.cat/aca/> [Consulta: 9 juny 2015].



H. Franquet-Griell



F. Ventura



S. Lacorte

Helena Franquet-Griell és llicenciada en química i màster en química avançada per la Universitat de Barcelona. Actualment realitza la tesi doctoral al centre IDAEA-CSIC, sobre la presència i la degradabilitat dels fàrmacs citostàtics al medi ambient.

Francesc Ventura és doctor en química per la Universitat de Barcelona. Va ser cap del Departament de Química Orgànica Analítica a Aigües de Barcelona. Actualment és investigador visitant a l'IDAEA-CSIC. La seva recerca es basa en el desenvolupament de mètodes analítics per analitzar microcontaminants orgànics en aigua a nivells de traça, l'estudi del seu comportament en els sistemes de tractament d'aigües i la identificació de contaminants que causen problemes de gust i olor.

Sílvia Lacorte és llicenciada en biologia i doctora en química per la Universitat de Barcelona. És professora d'investigació del CSIC i la seva recerca està dirigida a l'estudi de la presència i els efectes dels contaminants orgànics en el medi ambient.