

¿Cómo priorizar la investigación regional de fármacos en tanto Contaminantes Emergentes?

María Jimena Berneri,¹ Guido Enrique Mastrantonio²

¹ Becaria doctoral CONICET; ² Facultad de Ciencias Exactas, UNLP

E-mail: jberneri@biol.unlp.edu.ar

RESUMEN

Actualmente, no se cuenta con datos suficientes respecto de los contaminantes emergentes (CE) presentes en líquidos residuales, que permitan establecer criterios para estimar los riesgos ambientales, o proponer valores guía. En los líquidos residuales urbanos (LRU), los fármacos ofrecen desafíos adicionales, porque dependen de las prácticas terapéuticas, definidas a su vez por las patologías prevalentes locales y las tendencias de mercado del país involucrado.

Se implementa un estudio retrospectivo para sintetizar la información disponible globalmente de fármacos presentes en LRU. Se pretende una orientación para la implementación de censos ambientales adaptados a contexto.

Se encontraron, desde 2012 a la fecha, un total de 95 fármacos detectados en LRU en trece países: ocho europeos (España, Rusia, Italia, Alemania, Portugal, Francia, Rumania, Bélgica), uno asiático (China), dos latinoamericanos (Brasil, Argentina) y dos norteamericanos (EEUU, Canadá). Éstos fueron hallados en un rango de 0,01 a 150.000 ng/L, tanto en LRU sin tratar como tratados. Considerando los reportes simultáneos en líquidos sin tratar y en tratados, fue posible valorar la persistencia de 57 fármacos.

Con los datos recabados, fue posible clasificar a los fármacos reportados al día de la fecha en cuatro grupos, caracterizados por sus altas o bajas concentraciones ambientales y sus altas o bajas persistencias. Dentro del grupo de más relevancia, por sus mayores concentraciones y persistencias, habría un conjunto de siete fármacos que debieran ser de mayor atención a escala global: dos β -bloqueantes (metoprolol, sotalol), un antibiótico (triclocarbán), un diurético (hidroclorotiazida), un antidepresivo (citalopram) y dos AINE (diclofenac, nimesulida). De ellos, son irrelevantes en la Argentina el triclocarbán (uso poco frecuente) y la nimesulida (prohibida desde 2009), reduciendo la lista de prioridades a cinco fármacos. Con este trabajo, se propone además un criterio para establecer prioridades en la búsqueda de riesgos ambientales por CE, adecuados al contexto.

1 INTRODUCCION

En los últimos años, la presencia de productos farmacéuticos en el medio acuático ha sido referido como unos de los problemas ambientales de más creciente interés. Los productos farmacéuticos asignados a la categoría de contaminantes emergentes (CE) son aquellos contaminantes que no están regulados y pueden ser candidatos a regulación futura dependiendo de investigaciones sobre sus efectos potenciales en la salud y los datos de monitoreo con respecto a su incidencia.

Estos grupos de contaminantes no necesitan persistir en el ambiente para causar efectos negativos, puesto que sus altas tasas de transformación/remoción podrían estar compensadas por su introducción continua en el ambiente. Para la mayoría de estos CE, los datos ecotoxicológicos y las evaluaciones de riesgo por exposición a estos compuestos no están adecuadamente establecidos, por lo que es difícil predecir qué efectos pueden tener sobre la salud de los seres humanos y organismos acuáticos. (Barceló et al., 2003)

El desarrollo paulatino de distintas técnicas analíticas, como la cromatografía gaseosa acoplada a la espectrometría de masas en tándem (GC-MS o GC-MS/MS) y sobre todo la cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas en tándem (LC-MS y LC-MS/MS), han permitido la detección y análisis en el medio ambiente de muchos de estos nuevos compuestos orgánicos, antes difícilmente evaluables. (Gomez et al., 2009)

Los compuestos farmacéuticos son un grupo heterogéneo de moléculas complejas con diversas funcionalidades y propiedades fisicoquímicas y biológicas, desarrollados y utilizados debido a la actividad biológica específica que presentan para el tratamiento, prevención o diagnóstico de enfermedades. La mayor parte de los fármacos son moléculas pequeñas que presentan pesos moleculares comprendidos en el rango de 200 a 1000 Da y, en general se caracterizan por su elevada polaridad y por lo tanto presentan con frecuencia una alta solubilidad en agua (Kümmerer et al., 2009) y presentarían por ello factores de bioconcentración bajos.

Los productos farmacéuticos se liberan en el medio ambiente acuático, ya sea como droga madre no metabolizada o como metabolitos. Todos ellos eventualmente pueden llegar al agua potable si no se biodegradan o no son eliminados durante los procesos de tratamiento de aguas residuales o de potabilización. (Boleda et al., 2013)

Entre los fármacos más prescritos en medicina humana destacan los analgésicos/antiinflamatorios como el ibuprofeno y el diclofenac, los antiepilépticos como la carbamacepina, antibióticos como la amoxicilina y el sulfametoxazol, y los β - bloqueantes como el metoprolol. A estos cabe añadir sus metabolitos y productos de degradación. (Pereira A et al., 2015)

Hasta el momento, diversas clases de productos farmacéuticos se han detectado de forma ubicua en LRU, las aguas superficiales, aguas subterráneas y el agua potable, incluso en suelos, sedimentos y biosólidos. Debido a que los procesos de tratamiento de aguas residuales convencionales no son diseñados específicamente para la eliminación eficaz de productos farmacéuticos, el efluente secundario y los lodos de plantas de

tratamiento de aguas residuales han demostrado ser una importante fuente de contaminación. (Yuan X et al., 2014)

Las concentraciones a las que se han encontrado en líquidos residuales urbanos (LRU) (como consecuencia de una eliminación incompleta en las plantas de depuración de aguas) o en aguas subterráneas se sitúan normalmente en el rango de ng/L o µg/L. (Subedi B et al., 2015)

2 OBJETIVO

Se pretende ofrecer una orientación para la implementación de censos ambientales adaptados a contexto, mediante un ordenamiento de las referencias disponibles, que aunque numerosas, son puntuales y dispersas por haber sido obtenidas sin un patrón ordenado de trabajo por diversos autores en una cantidad relevante de grandes ciudades.

3 METODOLOGIA

Se realizó una búsqueda de bibliografía entre el periodo 2012 hasta la actualidad de los artículos en los cuales se ha reportado la cuantificación de un total de 95 fármacos en LRU en todo el mundo. Se encontraron reportes europeos (España, Rusia, Italia, Alemania, Portugal, Francia, Rumania, Bélgica), uno asiático (China), dos latinoamericanos (Brasil, Argentina) y dos norteamericanos (EEUU, Canadá).

Se hizo una clasificación de los fármacos que se habían medido y las concentraciones reportadas tanto en LRU tratados como sin tratar. Se calcularon la media y el desvío estándar de las concentraciones reportadas para cada grupo. Con estos datos se generó información gráfica que permite hacer un estudio retrospectivo para sintetizar la información disponible globalmente de fármacos presentes en LRU.

4 RESULTADOS, DISCUSIÓN

Se obtuvieron dos gráficos, uno LRU sin tratar (crudas) y otro LRU tratado, los cuales informan la cantidad de fármacos medidos y la variación de concentración en ppb (µg/ L). Gráficos 1 y 2

Se puede observar en el Grafico 1 que los fármacos encontrados en mayor concentración en LRU sin tratar son: uno del grupo de los alcaloides, uno dentro de los estrógenos, un antihiperoglucemiante, con una prevalencia importante de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Solo el último grupo tiene mayores datos recabados, siendo los otros obtenidos por medidas puntuales. El rango de concentración para estos compuestos esta entre 0,1 – 150.000 ng/ L.

En el Grafico 2 los fármacos encontrados en mayor concentración en LRU tratados coinciden con el grafico 1 en el grupo de los AINE, estrógenos y antihiperoglucemiantes; también se encuentra por una medida puntual un compuesto dentro del grupo de los fármacos β-bloqueantes.

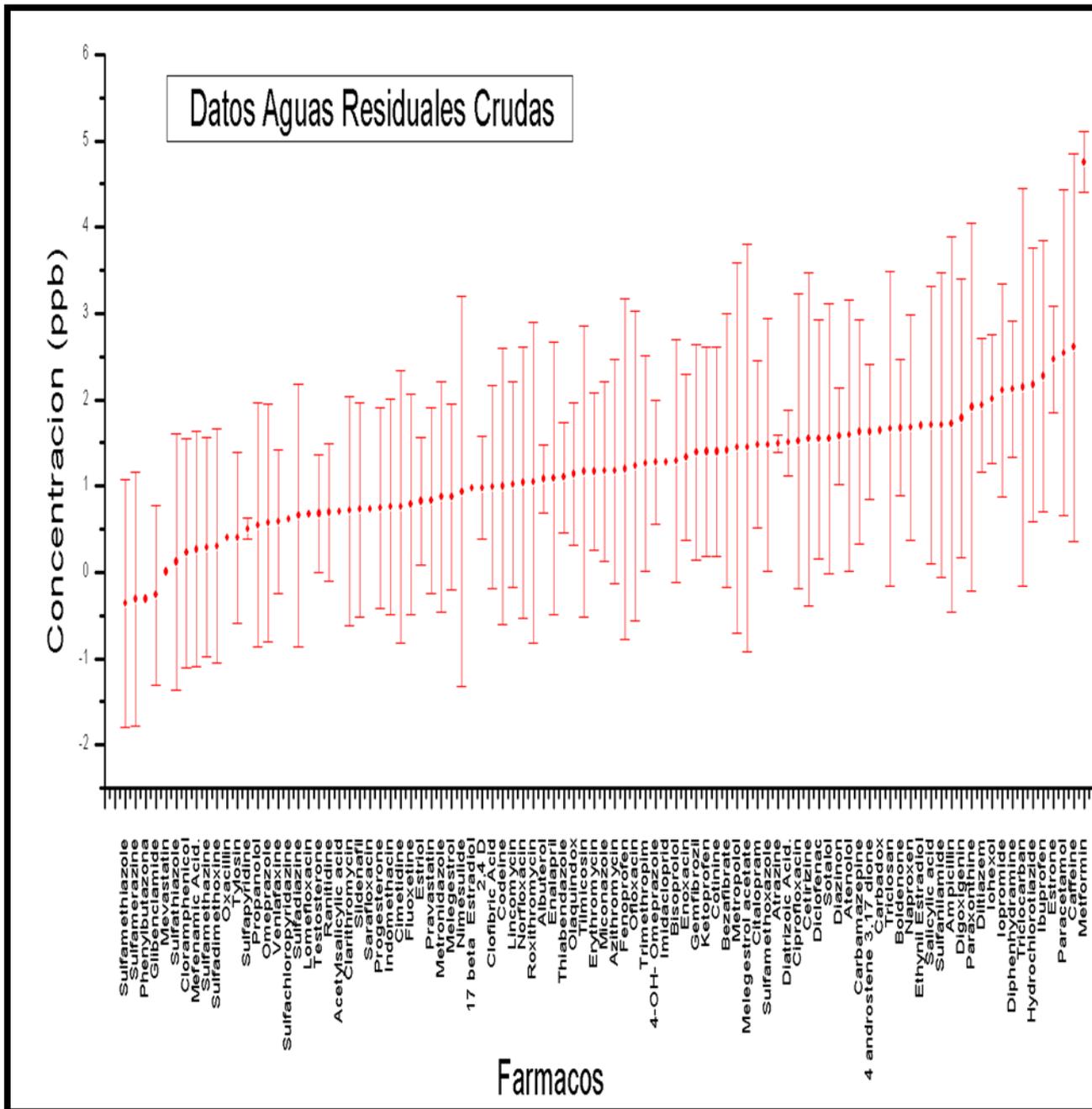


Gráfico 1.- Diferentes fármacos medidos en LRU sin tratamiento.

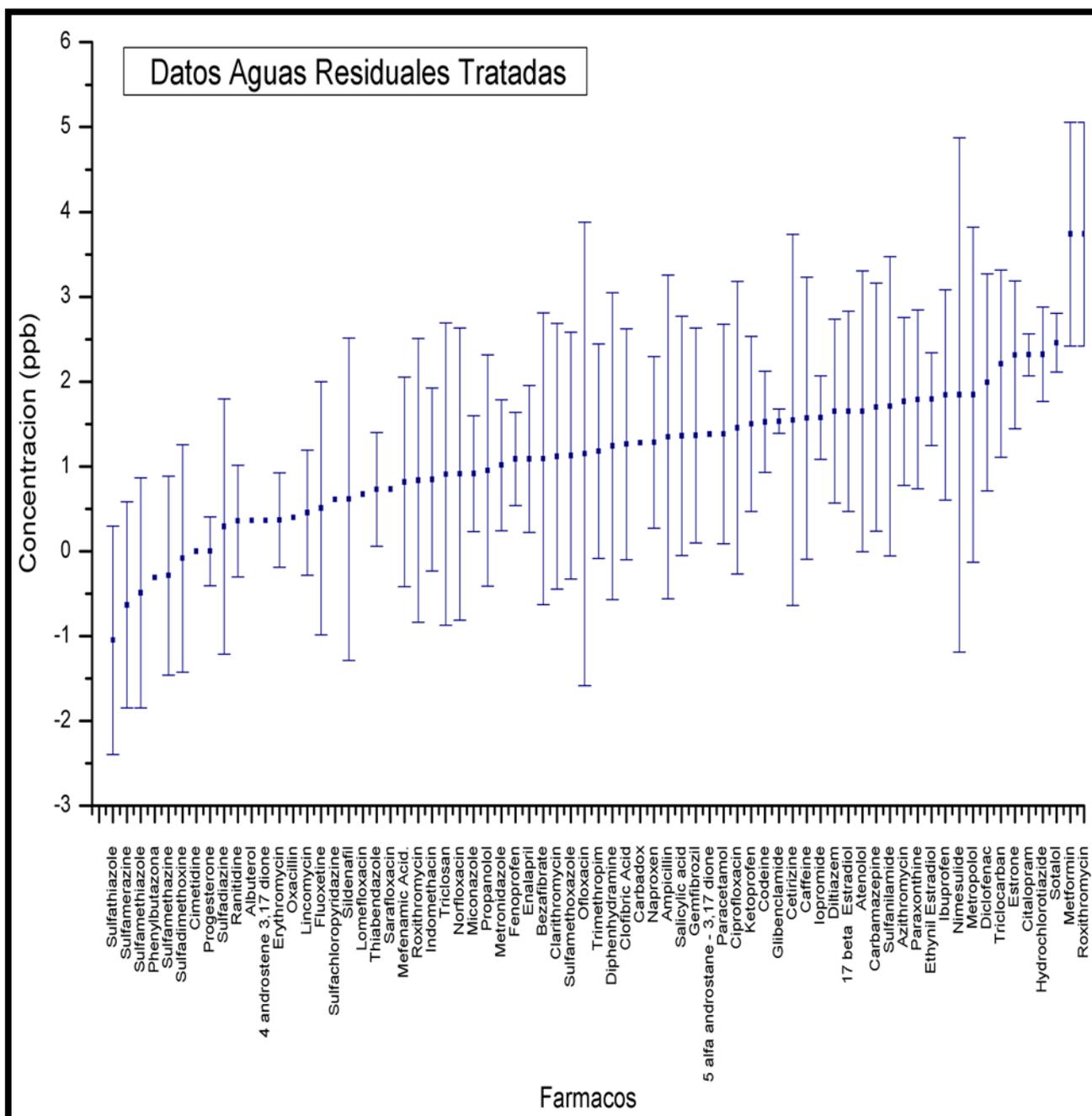


Gráfico 2.- Diferentes fármacos medidos en LRU con tratamiento.

Considerando los reportes simultáneos en líquidos sin tratar y en tratados, fue posible valorar la persistencia de 57 fármacos, información que se vuelca en el Gráfico 3. En este Gráfico se propone la incorporación de dos ejes, que establecen límites de referencia para la persistencia ambiental y para las concentraciones medias reportadas.

El eje de referencia sobre la escala de persistencias, se ubica en el valor cero. Es decir, separa a aquellos reportes que indican menores concentraciones en los efluentes de plantas de tratamiento, respecto de las medidas en el afluente a dichas plantas, de los reportes que indican lo contrario, es decir, encuentran un

aumento de dichas concentraciones. En los reportes, no hay acuerdo en las consideraciones sobre las causas de un aumento de la concentración en efluentes. De cualquier manera, las diferencias reportadas en las medidas obtenidas en afluentes y efluentes de plantas de tratamientos de LRU, pueden aún estar fuertemente sesgadas por la escasez de datos hoy disponibles.

El eje de referencia sobre la escala de concentraciones, asume como límite la concentración media reportada para el ibuprofeno. El uso del ibuprofeno como referencia, se adopta de manera arbitraria considerando que este fármaco tiene gran cantidad de reportes y puede ser medido en las concentraciones reportadas, mediante las técnicas menos sensibles disponibles ya hace más de tres décadas. Es decir, el criterio que aquí se adopta se basa en un punto de vista analítico.

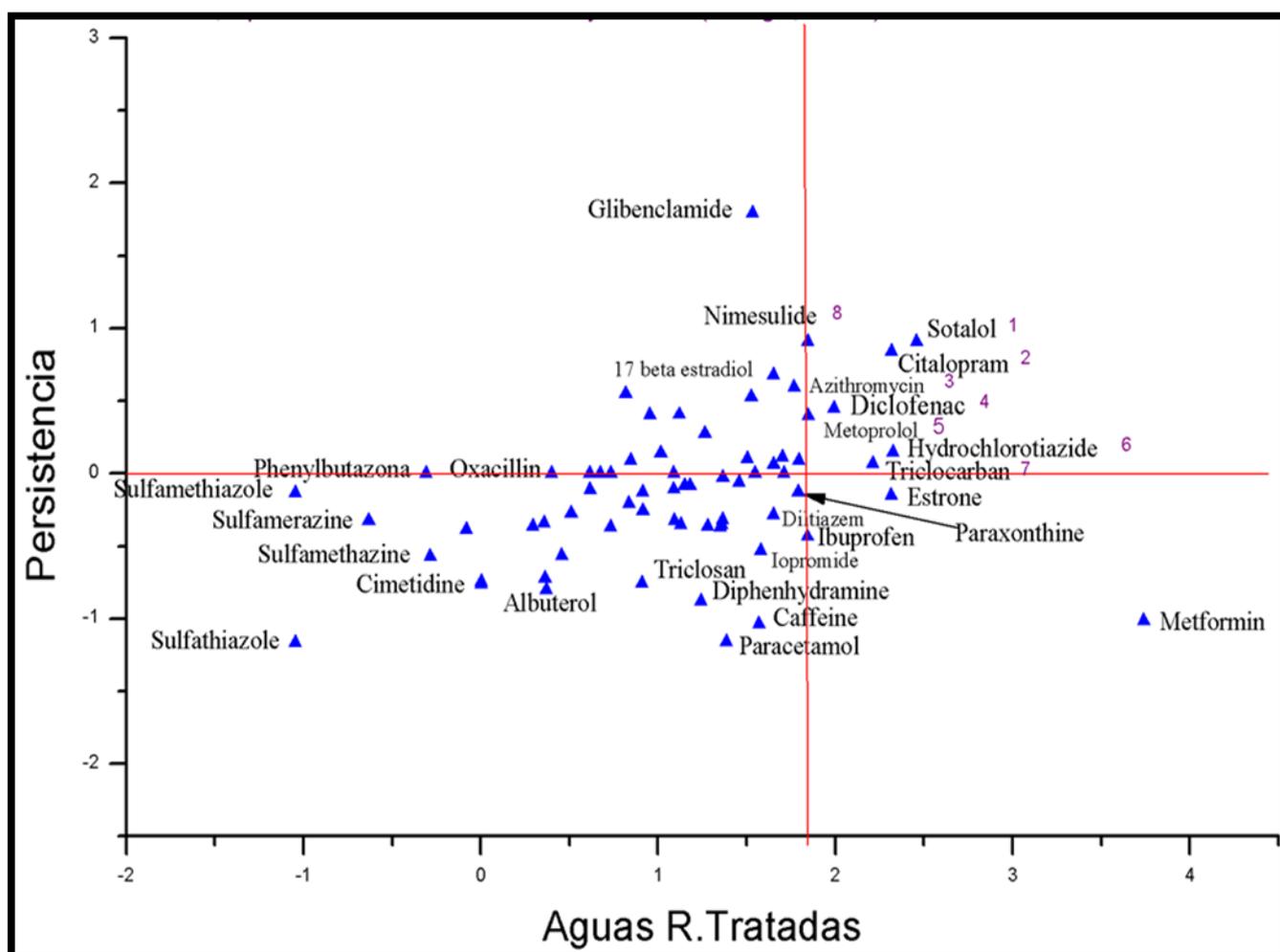


Grafico3.-Fármacos medidos en RLU tratadas comparando sus Persistencias.

Estos ejes van a clasificar a los fármacos reportados al día de la fecha en cuatro grupos, caracterizados cada uno por sus altas o bajas concentraciones ambientales y sus altas o bajas persistencias. Dentro del grupo de más relevancia por sus mayores concentraciones y persistencias, habría un conjunto de siete fármacos que debieran ser de mayor atención a escala global: dos β -bloqueantes (metoprolol, sotalol), un antibiótico

(triclocarbán), un diurético (hidroclorotiazida), un antidepresivo (citalopram) y dos AINE (diclofenac, nimesulida). De ellos, son irrelevantes en Argentina el triclocarbán, de uso poco frecuente y la nimesulida prohibida desde 2009 por Disposición ANMAT 4430/09, reduciendo la lista de prioridades a cinco fármacos.

No se debe dejar de mencionar que no se considera parámetros que evalúen la toxicidad o la ecotoxicidad de estas sustancias, lo que agrega un grado más de incertidumbre a la nómina propuesta. Se debe tomar en cuenta que al día de hoy, aunque los datos de toxicidad de las sustancias han sido determinadas para el contexto de exposición por vía oral a dosis terapéuticas, aún son escasos los datos de valores de ecotoxicidad de éstas. En los casos en los que se han establecido los valores de ecotoxicidad de fármacos, no siempre son correspondientes con los valores de toxicidad por vía oral de las mismas sustancias.

Es interesante considerar que estos cinco fármacos se prescriben bajo receta, con distintos niveles de control y restricción, pero la práctica farmacéutica en la Argentina ofrece en muchos casos dispensa libre. En este sentido, estos resultados también entregarían elementos para por un lado poner en cuestión las modalidades de restricción de venta de sustancias que puedan establecerse como contaminantes ambientales con impacto sanitario en los cuerpos receptores y eventualmente en poblaciones vegetales, animales y finalmente humanas. Por otro lado, podría incorporar un nuevo elemento para la decisión de la autoridad sanitaria al establecer protocolos terapéuticos, en la medida que existan alternativas equivalentes desde el punto de vista farmacológico, y no equivalentes desde un criterio ambiental, para el caso de los fármacos dispensados bajo receta.

5 CONCLUSIONES

Mediante un análisis retrospectivo de la bibliografía disponible respecto de los reportes de fármacos de uso en terapéutica humana hallados en efluentes líquidos urbanos, se establece que los fármacos de mayor interés respecto del contexto de Argentina, tanto por su mayor persistencia ambiental o inercia en los sistemas de tratamiento de dichos efluentes, como por las concentraciones reportadas en el resto del mundo, serían dos β -bloqueantes (metoprolol y sotalol), un diurético (hidroclorotiazida), un antidepresivo (citalopram) y un AINE (diclofenac). Esta nómina es muy preliminar y será mejorada en la medida que se cuente con mejores datos, tanto por censos a nivel local como por los reportes internacionales.

Con este trabajo, se proponen también algunos criterios para establecer prioridades en la búsqueda de riesgos ambientales por CE, adecuados al contexto. La acumulación de información que redunde en un cuadro más completo de la situación, podrá aportar elementos para que se adopten decisiones respecto de la implementación o no de normativa al respecto.

BIBLOGRAFIA

- 1- Al Aukidy, M., 2012. *Monitoring release of pharmaceutical compounds: Occurrence and environmental risk assessment of two WWTP effluents and their receiving bodies in the Po Valley, Italy*. Science of the Total Environment, 438, 15–25.
- 2- Barceló, D., 2003. *Emerging pollutants in water analysis*. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 22: 14- 16
- 3- Blair, B D., 2013. *Evaluation of a model for the removal of pharmaceuticals, personal care products, and hormones from wastewater*. Science of the Total Environment, 444, 515–521.
- 4- Boleda, M R., 2013. *Validation and uncertainty estimation of a multiresidue method for pharmaceuticals in surface and treated waters by liquid chromatography–tandem mass spectrometry*. Journal of Chromatography A, 1286, 146–158.
- 5- Chitescu, C L., 2015. *High sensitive multiresidue analysis of pharmaceuticals and antifungals in surface water using U-HPLC-Q-Exactive Orbitrap HRMS. Application to the Danube river basin on the Romanian territory*. Science of the Total Environment, 532, 501–511.
- 6- Elorriaga, Y., 2011. *Human Pharmaceuticals in Wastewaters from Urbanized Areas of Argentina*. Bull Environ Contam Toxicol. DOI 10.1007/s00128-012-0919-x.
- 7- Ferrando-Climent, L., 2012. *Comprehensive study of ibuprofen and its metabolites in activated sludge batch experiments and aquatic environment*. Science of the Total Environment, 438,404–413.
- 8- Gómez M.J., 2009. *A new gas chromatography/mass spectrometry method for the simultaneous analysis of target and non-target organic contaminants in waters*. Journal of Chromatography A, 1216, 18:4071-4082.
- 9- Gurke, R., 2015. *Development of a SPE-HPLC–MS/MS method for the determination of most prescribed pharmaceuticals and related metabolites in urban sewage samples*. Journal of Chromatography B, 990, 23–30.
- 10- Iddera, S., 2013. *Quantitative on-line preconcentration-liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry method for the determination of pharmaceutical compounds in water*. Analytical Chemical Acta, 805, 107– 115.
- 11- Kosma, C I., 2014. *Investigation of PPCPs in wastewater treatment plants in Greece: Occurrence, removal and environmental risk assessment*. Science of the Total Environment, 466–467, 421–438.
- 12- Kümmerer, K., 2009. *The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use – present knowledge and future challenges*. Journal of Environmental Management, 90: 2354-2366.
- 13- López-Serna, R., 2011. *Development of a fast instrumental method for the analysis of pharmaceuticals in environmental and wastewaters based on ultra high performance liquid chromatography (UHPLC)–tandem mass spectrometry (MS/MS)*. Chemosphere, 85, 1390–1399.
- 14- Osorio, V., 2012. *Occurrence and modeling of pharmaceuticals on a sewage-impacted Mediterranean river and their dynamics under different hydrological conditions*. Science of the Total Environment, 440, 3–13.
- 15- Paíga, P., 2015. *Development of a SPE–UHPLC–MS/MS methodology for the determination of non-steroidal anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals in seawater*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 106, 61–70.
- 16- Papageorgiou, M., 2016. *Seasonal occurrence, removal, mass loading and environmental risk assessment of 55 pharmaceuticals and personal care products in a municipal wastewater treatment plant in Central Greece*. Science of the Total Environment, 543, 547–569.
- 17- Patrolecco, L., 2013. *Simultaneous determination of human pharmaceuticals in water samples by solid phase extraction and HPLC with UV-fluorescence detection*. Microchemical Journal, 107, 165–171.
- 18- Pereira, A MPT, 2015. *Environmental impact of pharmaceuticals from Portuguese wastewaters: geographical and seasonal occurrence, removal and risk assessment*. Environmental Research, 136, 108–119.

- 19- Santos, L.H.M.L.M., 2013. *Contribution of hospital effluents to the load of pharmaceuticals in urban wastewaters: Identification of ecologically relevant pharmaceuticals*. Science of the Total Environment, 461–462, 302–316.
- 20- Seabra Pereira, C.D., 2016. *Occurrence of pharmaceuticals and cocaine in a Brazilian coastal zone*. Science of the Total Environment, 548–549, 148–154.
- 21- Subedi, B., 2015. *Occurrence and fate of select psychoactive pharmaceuticals and antihypertensives in two wastewater treatment plants in New York State, USA*. Science of the Total Environment, 514, 273–280.
- 22- Sun, Q., 2014. *Seasonal variation in the occurrence and removal of pharmaceuticals and personal care products in a wastewater treatment plant in Xiamen, China*. (ARTICULO IMPRESO)
- 23- Vergeynst, L., 2014. *Multi-residue analysis of pharmaceuticals in wastewater by liquid chromatography–magnetic sector mass spectrometry: Method quality assessment and application in a Belgian case study*. (ARTICULO IMPRESO)
- 24- Verlicchi, P., 2014. *Comparison of measured and predicted concentrations of selected pharmaceuticals in wastewater and surface water: A case study of a catchment area in the Po Valley (Italy)*. Science of the Total Environment, 470–471, 844–854.
- 25- Yuan, X., 2014. *Rapid detection of multiple class pharmaceuticals in both municipal wastewater and sludge with ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry*. Journal of Environmental Sciences, 26, 1949–1959.