

ACTIVIDAD ANTIBIÓTICA RESIDUAL DE AMIKACINA EN MEDICAMENTOS CADUCOS

Mex-Álvarez Rafael Manuel de Jesús

Facultad de Ciencias Químico Biológicas de
la Universidad Autónoma de Campeche

Estrada Concepción, Eneyda Amanda

Garma-Quen Patricia Margarita

Guillen-Morales María Magali

Yanez-Nava David

Novelo-Pérez María Isabel

All content in this magazine is licensed under a Creative Commons Attribution License. Attribution-Non-Commercial-Non-Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0).



Resumen: La disposición final de los antibióticos debe gestionarse adecuadamente para evitar un daño a la salud pública y ambiental; en este trabajo se determinó la concentración mínima inhibitoria (CMI) frente a dos cepas bacterianas (*E. coli* y *S. aureus*) de importancia clínica, mediante la técnica de microdilución en placa usando MTT como agente revelador. Los resultados obtenidos demuestran que la CMI tienden a aumentar proporcionalmente al tiempo de caducidad, de las cepas probadas la *E. coli* fue la más susceptible y *S. aureus* la de mayor resistencia, estos resultados permiten conocer la variación de la bioactividad del principio activo respecto al tiempo de caducidad que servirá de base para una correcta ecofarmacovigilancia del antibiótico.

Palabras clave: Ecofarmacovigilancia, salud ambiental, resistencia a antibióticos.

INTRODUCCIÓN

Los fármacos además de mejorar la calidad de vida de la población pueden representar un problema serio de salud debido a su mala disposición final y un manejo deficiente en la gestión de residuos de medicamentos y medicamentos caducos suponiendo un riesgo ambiental debido a su distribución en agua, suelo y aire y en alimentos; el amplio uso hospitalario, veterinario y doméstico de medicamentos aumenta la descargas de los principios activos y sus metabolitos en el medio ambiente y causan toxicidad en los componentes vivos del ecosistema¹⁻⁴.

Entre los medicamentos destacan los antibióticos por ser usados ampliamente en el tratamiento de infecciones tanto de humanos como animales además de usarse para preservar alimentos; esto ha incrementado su producción y consumo y en consecuencia sus concentraciones en descargas de aguas residuales que origina la resistencia microbiana y cambios en las comunidades

microbianas del suelo y del agua afectando el equilibrio ecológico; también, por su estructura química propia, los antibióticos son contaminantes químicos que pueden ejercer una acción tóxica importante sobre los productores primarios de los ecosistemas, incluso a las bajas concentraciones que aparecen en el medio ambiente acuático debido a que los vertidos de antibióticos por lixiviación y filtración alcanzan incluso las aguas subterráneas y potables²⁻⁷.

Entre los antibióticos destacan los aminoglucósidos que son una familia de antimicrobianos conformadas por sustancias básicas cuya estructura química permite que sean muy hidrosolubles y por ello fácilmente se distribuye en los cuerpos de agua; aunque su acción antibiótica se inhibe en medios ácidos o en presencia de abundantes cationes bivalentes, particularmente se ha observado que la amikacina es muy resistente al tratamiento de aguas residuales suponiendo un mayor impacto y afectación tanto a la salud pública como a la salud ambiental^{2,4,8-10}. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la actividad antibiótica residual de amikacina contenida en medicamentos caducos colectados en los dispensarios médicos de la Ciudad de San Francisco de Campeche (México) por la determinación de su concentración mínima inhibitoria para conocer su ecotoxicidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se colectó medicamentos caducos de los dispensarios médicos de la Ciudad de San Francisco de Campeche y se clasificó por grupo ATC (Anatómico, Terapéutico y Químico), se seleccionó los medicamentos que contenían como único principio activo amikacina y se verificó que contuvieran dosis suficiente para realizar el análisis (cuantificación y antimicrobiano). Se registró el lote, dosis, fabricante y fecha de caducidad

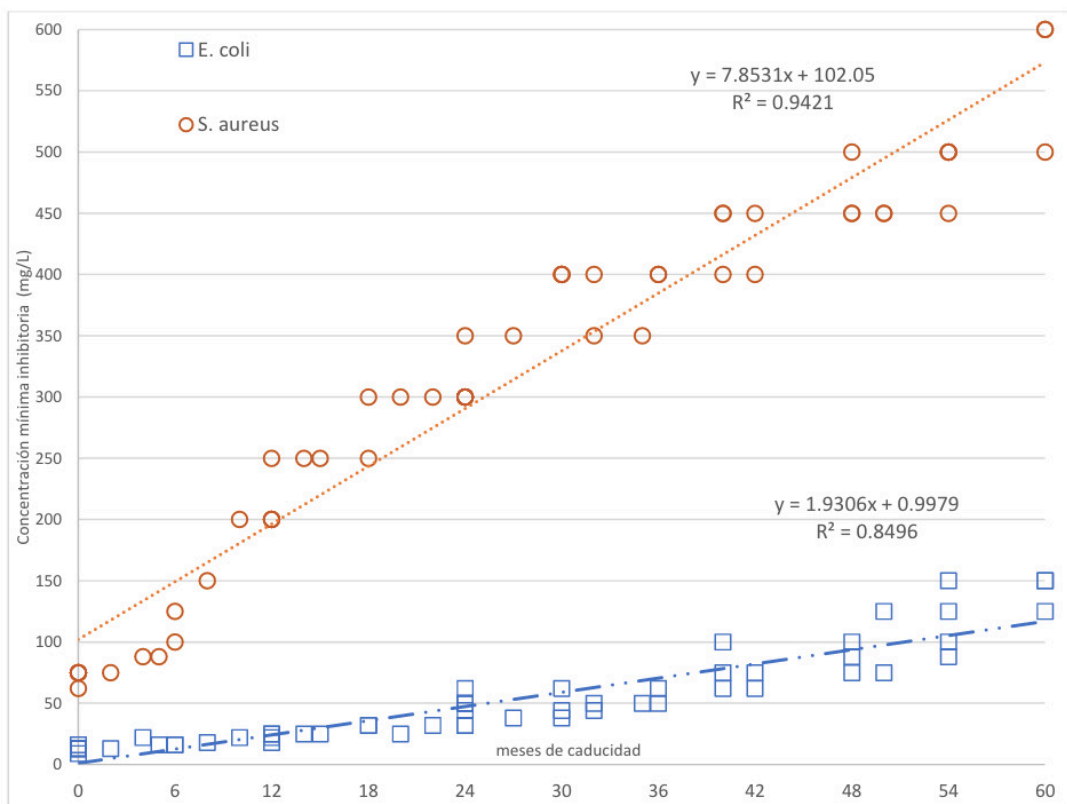
de los medicamentos.

Para la determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) se usó la técnica de microtitulación en placas estériles de 96 pozos, el medio de cultivo empleado fue Caldo Müeller Hinton. Inicialmente se colocó 50 mL de caldo de cultivo a doble concentración en cada pozo, posteriormente se mezcló con 50 mL de antibiótico para realizar una dilución seriada 1:2, se eliminó 50 mL de la mezcla en el último pozo para disponer del mismo volumen en todos los pozos; luego, se adicionó el inóculo correspondiente (*E. coli* ATCC ATCC 25922, *S. aureus* ATCC ATCC 25923) de turbidez comparable al estándar 1.0 de Mc Farland, leída en un nefelómetro digital (10^6 - 10^8 UFC/mL). Se incubó las microplacas durante 24 h a 37°C y posteriormente se adicionó 10 mL de una solución de MTT (bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-

2,5-difeniltetrazolio) al 0.25%, se incubó nuevamente a 37 °C por 20 horas más. Terminado el tiempo de incubación se leyó visualmente los resultados determinándose el pozo con mayor dilución que inhibió el crecimiento bacteriano (ausencia del vire del colorante, incoloro).

RESULTADOS

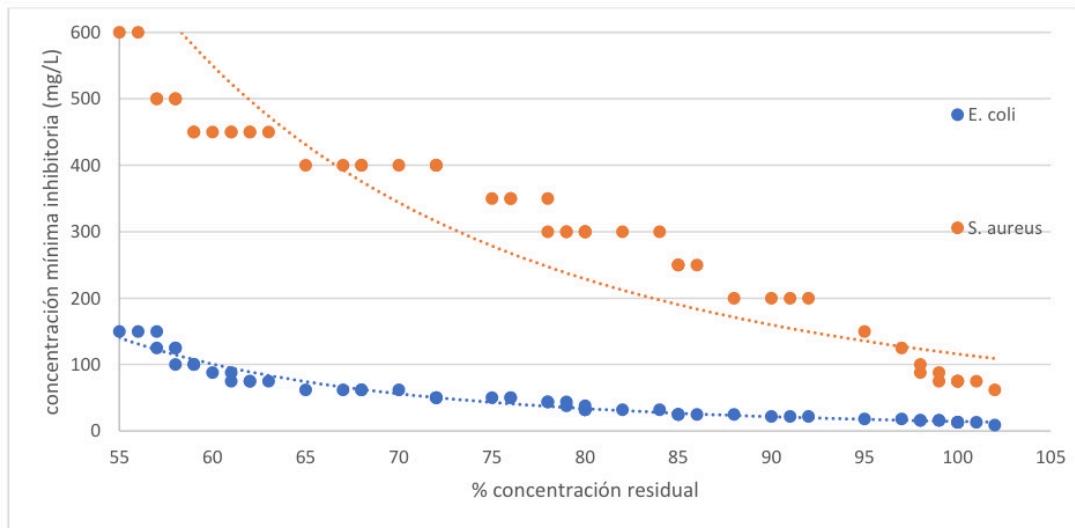
En la gráfica 1 se muestran las CMI obtenidas para las amikacinas caducas de las dos cepas evaluadas; en ella se puede observar que la actividad antibiótica de los medicamentos caducos muestra una tendencia inversamente proporcional al tiempo de caducidad, es decir, la actividad antibiótica disminuye (aumento de su CMI) proporcionalmente al tiempo de caducidad; la cepa que mostró mayor resistencia fue *S. aureus* y la más susceptible fue *E. coli*.



Gráfica 1. Concentraciones mínimas inhibitorias del crecimiento de microorganismos de amikacina en medicamentos caducos (Fuente: elaboración propia).

En el gráfico 2 se relaciona la concentración residual (datos no publicados) con la CMI del medicamento caduco, se puede observar que la forma que se adopta es similar a una curva dosis-respuesta; la correlación es mejor a menores valores de CMI debido a que por la naturaleza del método empleado es semicuantitativo con valores discretos y se

hace más preciso a concentraciones más bajas (diluciones mayores) en comparación con valores más altos. En consecuencia, se observa mejor esta tendencia en *E. coli*, caso contrario se presenta con *S. aureus* que a diferentes concentraciones residuales se observa la misma CMI por lo que se adopta una forma escalonada (como con valores discretos).



Gráfica 2. Relación entre la concentración residual del principio activo con la CMI exhibida.

DISCUSIONES

La contaminación del ambiente por los antibióticos es un problema de salud ambiental, ésta se define como el área de la salud pública encargada de evaluar los riesgos y daños a la salud producto de la degradación y contaminación ambiental, además de proponer y evaluar programas para su reducción¹¹. Las bacterias están ampliamente distribuidas en todo el mundo, desde suelo y aguas hasta el sistema digestivo de animales y por ello están constantemente en contacto con antibióticos que provoca una presión selectiva sobre las bacterias ambientales para generar resistencia a los antibióticos¹².

Los antimicrobianos como la amikacina son agentes quimioterapéuticos de amplio

uso tanto en humanos como en animales; el abuso de su empleo clínico y en industrias como la agricultura, acuicultura, apicultura y ganadera impactan de manera negativa al fomenta la aparición de resistencia y su diseminación en el ambiente principalmente a través del agua es un tipo emergente de contaminación¹¹⁻¹³; por esto la importancia de estudiar su comportamiento aún después de caducos, no solamente para conocer cuánto tarda en descomponerse y la remanencia de su actividad antibiótica sino para establecer los fundamentos científicos que permitan disminuir su impacto ecológico al apoyar en la decisión de elegir la alternativa más oportuna de mitigación de los efectos de vertido de antimicrobianos al medio ambiente y

conducir a la elaboración de políticas públicas más adecuadas y actuales¹¹⁻¹³.

Tanto los antibióticos como las bacterias patógenas (*E. coli* y *S. aureus*) se liberan constantemente a través de aguas residuales y de ahí contaminan el medio ambiente (suelo y medio acuático); el agua constituye una forma de diseminación de organismos resistentes a los antibióticos o sus genes que se introducen a través de ella en los ecosistemas bacterianos naturales; esto afecta la ecología microbiana del suelo y agua con las posibles afectaciones en productores primarios y demás elementos del ecosistema^{12,13}. Los resultados de la CMI en amikacina demuestran que la actividad del antibiótico se mantiene por largo tiempo, pues los medicamentos evaluados tienen hasta 5 años de caducidad y mantienen una acción antibiótica significativa; por ello, el desechar un medicamento, aunque esté caduco al medio ambiente por diferentes vías como vertido en desagüe, macetas o plantas, en la basura común, entre otras, contaminaría apreciablemente el medio ambiente^{12,13}.

La resistencia de *Escherichia coli* a los antibióticos es común porque es la bacteria que con mayor frecuencia ocasiona infecciones del tracto urinario y es un componente del microbiota intestinal, así está expuesta a diversos antibióticos como cuando se instaura una antibioticoterapia por vía oral o durante el tratamiento de las infecciones urinarias^{14,15}; en la determinación de la sensibilidad antimicrobiana generalmente *E. coli* muestra resistencia a diversos grupos de antibióticos aunque los aminoglucósidos como la amikacina continúan teniendo buenos porcentajes de sensibilidad^{14,15}, esto se corroboró en esta investigación porque *E. coli* mostró sensibilidad a la amikacina caduca incluso en los medicamentos de mayor tiempo de caducidad. Así como en clínica se instaura una vigilancia bacteriológica que constituye un método de utilidad para el

seguimiento y evaluación de las tendencias en las variaciones bacterianas de la sensibilidad a antibióticos^{4,14,15}, se debe establecer una vigilancia bacteriológica ambiental, tanto de bacterias patógenas como ambientales, que permita monitorear la efectividad de los métodos de remoción y eliminación de antibióticos en el ambiente.

Por su parte, *Staphylococcus aureus* es un patógeno importante en el medio hospitalario y en la comunidad, por este motivo es un microorganismo que presenta una alta tasa de resistencia a un amplio grupo de antibióticos y a pesar que la amikacina no es un antibiótico de primera elección para el tratamiento farmacológico de infecciones por esta bacteria si se emplea y se ha observado disminuciones en la resistencia a la amikacina¹⁶⁻²⁰, esto se corresponde bien con lo observado en esta investigación porque *S. aureus* mostró una mayor resistencia a la amikacina en comparación de *E. coli*, además que la acción antibiótica residual en este caso es mucho menor.

La permanencia de una actividad antibiótica significativa aún después de cinco años de caducidad es de interés para la salud ambiental por el riesgo de afectación remanente al ecosistema, asimismo, en este trabajo solamente se monitoreó la acción de la amikacina como fármaco, es decir, como inhibidor del crecimiento bacteriano; pero cabe mencionar que como molécula química los cambios originados por la caducidad y exposición a diversos factores ambientales, principalmente a la luz y a la temperatura, pueden ocasionar un incremento en su toxicidad por lo que se recomienda continuar esta línea de investigación para aclarar si su ecotoxicidad disminuye o aumentan respecto al tiempo de caducidad y cómo se afecta con la luz y la temperatura²¹.

CONCLUSIONES

La actividad antibiótica de la amikacina en medicamentos caducos disminuye respecto al tiempo de caducidad como se observó por el aumento de la concentración mínima inhibitoria, *Escherichia coli* fue más susceptible al antibiótico caduco en comparación con *Staphylococcus aureus*.

REFERENCIAS

1. Bila, Daniele Maia, Dezotti, Márcia. (2003). Fármacos no meio ambiente. *Química Nova [online]*, 26(4), 523-530. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422003000400015>
2. Jiménez Cartagena, Claudio. (2011). Contaminantes orgánicos emergentes en el ambiente: productos farmaceuticos. *Revista Lasallista de Investigación*, 8(2), 143-153.
3. Silva Graciani, Fernanda, & Bonora Vidrih Ferreira, Gabriel Luis. (2014). Impacto ambiental de los medicamentos y su regulación en Brasil. *Revista Cubana de Salud Pública*, 40(2), 265-270.
4. Barrantes Jiménez, Kenia, Chacón Jiménez, Luz, & Arias Andrés, María. (2022). El impacto de la resistencia a los antibióticos en el desarrollo sostenible. *Población y Salud en Mesoamérica*, 19(2), 305-329. <https://dx.doi.org/10.15517/psm.v0i19.47590>
5. Maguiña-Vargas, Ciro, Ugarte-Gil, César Augusto, & Montiel, Marco. (2006). Uso adecuado y racional de los antibióticos. *Acta Médica Peruana*, 23(1), 15-20.
6. Bisso Andrade, Aland. (2011). Antibioticoterapia en las infecciones graves. *Acta Médica Peruana*, 28(1), 27-38.
7. Calisto Ulloa, Nancy, Gómez Fuentes, Claudio, & Muñoz, Patricio. (2018). Resistencia a antibióticos en bacterias recolectadas en agua de mar en las proximidades de bases antárticas. *Anales del Instituto de la Patagonia*, 46(3), 29-39. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-686X2018000300029>
8. Correia, Angelina, & Marcano, Lily. (2015). Presencia y eliminación de compuestos farmacéuticos en plantas de tratamientos de aguas residuales: Revisión a nivel mundial y perspectiva nacional. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental*, 55(1), 1-18.
9. Mella M., Sergio, Sepúlveda A., Marcela, González R., Gerardo, BelloT., Helia, Domínguez Y., Mariana, Zemelman Z., Raúl, & Ramírez G., César. (2004). Aminoglucósidos-aminociclitolos: Características estructurales y nuevos aspectos sobre su resistencia. *Revista chilena de infectología*, 21(4), 330-338. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182004000400007>
10. Aliño Santiago, Miriam, López Esquirol, Juana, Navarro Fernández, Raymundo, & Duperval Maletá, Pablo. (2007). Aminoglucósidos: mirada actual desde su historia. *Revista Cubana de Pediatría*, 79(2).
11. Riojas-Rodríguez, Horacio, Schilman, Astrid, López-Carrillo, Lizbeth, & Finkelman, Jacobo. (2013). La salud ambiental en México: situación actual y perspectivas futuras. *Salud Pública de México*, 55(6), 638-649.
12. Lara, M, Torres, M, Baez, M, & Albertini, S. (2019). Aspectos Generales del uso de antimicrobianos y su interacción con el medio ambiente: una problemática emergente. *Compend. Cienc. Vet.*, 09 (02), 24-37.
13. Fernandez Rodriguez, Ronield Elias, Bolivar-Anillo, Hernando, Hoyos Turcios, Carlos, Carrillo Garcia, Laura, Serrano Hernandez, Maria, & Abdellah, Ezzanad. (2020). Resistencia antibiótica: el papel del hombre, los animales y el medio ambiente. *Revista Salud Uninorte*, 36(1), 298-324. Epub May 31, 2021. <https://doi.org/10.14482/sun.36.1.615>

14. Sánchez Merino, J.M., Guillán Maquieira, C., Fuster Foz, C., López Medrano, R., Jiménez Rodríguez, M., & García Alonso, J. (2004). Sensibilidad microbiana de *Escherichia coli* en bacteriurias en el área sanitaria del Bierzo en el año 2003. *Actas Urológicas Españolas*, 28(8), 588-593.
15. Villarroel, E., Navarro, P., Ramos, R., Andrade, E., Bolívar, A., & Marcano, J. (2002). *Escherichia coli* identificadas en pacientes con infecciones urinarias: Sensibilidad antimicrobiana. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*, 22(1), 18-21.
16. Hurtado, MP, de la Parte, MA, Brito, A, Tapia, I, & Carmona, O. (2004). Resistencia de *Staphylococcus aureus* a los antimicrobianos en Venezuela 1988-1998. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 23(2), 159-165.
17. Gómez-Gamboa, Liliana, Núñez-Chacín, Daniela, Perozo-Mena, Armindo, Bermúdez-González, José, & Marín, Milagros. (2016). *Staphylococcus aureus* con resistencia múltiple a los antibióticos (MDR) en un Hospital de Maracaibo- Venezuela. *Kasmera*, 44(1), 53-65.
18. Martínez Oquendo, Ariadna, Montes de Oca Rivero, Martha, Alemañy Co, Juan, Marrero Silva, Ignacio, Reyna Reyes, Reina, & Cedeño Morales, Raúl. (2017). Resistencia antimicrobiana del *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina en el Hospital Dr. Gustavo Aldereguía Lima. *MediSur*, 15(2), 210-216.
19. Espino Hernández M, Couto Ramos MJ, Fiol Ferrer N. (2004). Azlocilina y amikacina: ¿una alternativa terapéutica para la septicemia por estafilococos resistentes? *Rev Panam Salud Publica*, 16(5):315-319.
20. Miranda Novales, María Guadalupe. (2011). Resistencia antimicrobiana del *Staphylococcus aureus* en México. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 68(4), 262-270.
21. Quispe, Cristina, Astudillo, Luis, Villasenor, Jorge, & Delgadillo, Álvaro. (2010). Ozonización del antibiótico Trimetoprim: Evolución de la toxicidad durante la degradación. *Revista de la Sociedad Química del Perú*, 76(2), 149-155.
22. Argota Pérez, George. (2020). Ocurrencia ambiental de los antibióticos y su predicción ecotoxicológica mediante el uso del programa computacional Gecotoxic®. *Revista de Investigaciones Altoandinas*, 22(1), 78-86. <https://dx.doi.org/10.18271/ria.2020.538>
23. Wilson Chibás, Francisca María, Bailly Videaux, Hermenegildo Alberto, Utria Suárez, Marisol, Diaz Molina, Lismay, & Reye Pérez, Olías Irina. (2018). La relación degradación en los ecosistemas - aumento de la resistencia antimicrobiana como problema de salud. *Revista Información Científica*, 97(3), 574-583.