

ECOFARMACOVIGILANCIA DE AMINOGLUCÓSIDOS CADUCOS

Data de aceite: 30/08/2023

Rafael Manuel de Jesús Mex Álvarez

Facultad de Ciencias Químico Biológicas
de la Universidad Autónoma de Campeche

María Magali Guillen-Morales

Facultad de Ciencias Químico Biológicas
de la Universidad Autónoma de Campeche

Patricia Margarita Garma-Quen

Facultad de Ciencias Químico Biológicas
de la Universidad Autónoma de Campeche

David Yanez-Nava

Facultad de Ciencias Químico Biológicas
de la Universidad Autónoma de Campeche

Kevin Ariel Contreras-Dzul

Facultad de Ciencias Químico Biológicas
de la Universidad Autónoma de Campeche

Roger Enrique Chan-Martínez

Facultad de Ciencias Químico Biológicas
de la Universidad Autónoma de Campeche

María Isabel Novelo-Pérez

Facultad de Ciencias Químico Biológicas
de la Universidad Autónoma de Campeche

José Antonio Vela Cano

Facultad de Ciencias Químico Biológicas
de la Universidad Autónoma de Campeche

RESUMEN: Los aminoglucósidos son un grupo importante de antibióticos caracterizados por su alta solubilidad en agua, por esto como contaminantes pueden alcanzar fácilmente los cuerpos de agua y alterar el equilibrio ecológico microbiano de los ecosistemas y afectar la salud humana, animal y vegetal. La campaña de recolección de medicamentos caducos es una propuesta sustentable que permite crear conciencia ecológica en la población, fomentar la educación sanitaria para promover conductas que prevengan daño al medio ambiente como la correcta disposición de antibióticos en contenedores y evitar que sean tirados en basureros, en la tierra o en los lavabos o en los inodoros.

INTRODUCCIÓN

Los aminoglucósidos son fármacos antibacterianos cuya estructura química (figura 1) generalmente consta de un oligosacárido (tri o tetrasacárido) de cuatro (kanamicina) a seis (neomicina) grupos amino (más frecuente 5) que tienen una mayor actividad sobre bacilos gramnegativos aerobios y actúan

sinérgicamente en contra de grampositivos, su mecanismo de acción es actuar sobre la subunidad 30S del ribosoma bacteriano y afectar la síntesis de proteínas que genera porosidades en la membrana externa de la pared celular y altera la permeabilidad de la membrana citoplasmática a través de un efecto pleiotrópico.

Los aminoglucósidos además de servir como fármacos en medicina humana y veterinaria, eventualmente, se pueden convertir en contaminantes ya sea directamente al desechar sus residuos o los medicamentos caducos a la basura urbana o al drenaje, o indirectamente a través de la orina y excremento de animales medicados; esto representa un riesgo a la salud pública porque exponer a los microorganismos ambientales a los fármacos genera resistencia antimicrobiana a los antibióticos.

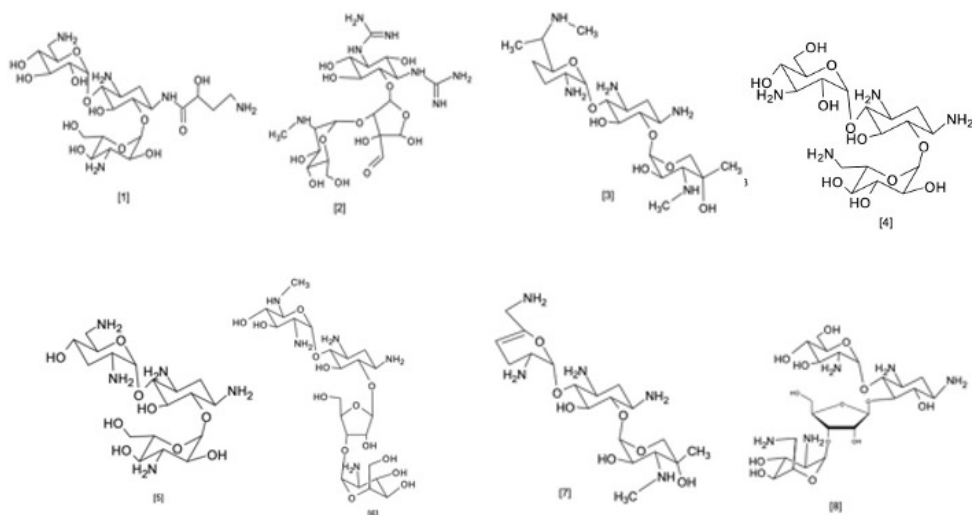


Fig. 1. Estructura de algunos aminoglucósidos: [1] amikacina, [2] estreptomina, [3] Gentamicina, [4] kanamicina, [5] tobramicina, [6] neomicina, [7] sisomicina, [8] paromomicina.

USO Y ABUSO DE AMINOGLUCÓSIDOS

Los aminoglucósidos se usan en la antibioticoterapia clínica y veterinaria para el tratamiento de infecciones por bacterias gramnegativas, principalmente; pero en ganadería se corre el riesgo de su uso exagerado que provoca contaminación ambiental por residuos de medicamentos y por las excretas de los animales medicados; los antibacterianos presentes en el estiércol pueden influenciar el grado de ataque de patógenos en plantas y afectar a las bacterias que generan beneficios ambientales como la nitrificación; eventualmente, los antibióticos tirados al aire libre serán lixiviados por el agua y pueden alcanzar los cuerpos subterráneos de agua representando una fuente potencial de antibacterianos en la cadena alimentaria. El principal efecto negativo que genera la contaminación ambiental por antibióticos es la generación de resistencia bacteriana.

RESISTENCIA BACTERIANA A LOS AMINOGLUCÓSIDOS

Como su nombre lo indica, la resistencia bacteriana a los antibióticos son el desarrollo o adquisición de mecanismos mediante los cuales las bacterias disminuyen o anulan el efecto letal de los antibióticos; el fenómeno de resistencia es preocupante porque deja inservible a los antibióticos y permite que los patógenos causen más daños al organismo, comprometiendo incluso la vida del hospedero. Existen diversos mecanismos de resistencia bacteriana que participan en el fenómeno de resistencia; uno de ellos es la adquisición de genes a través de plásmidos que promueven la producción bacteriana de enzimas que modifican los grupos aminos e hidroxilos de la molécula lo que debilitan la unión del antibiótico al ribosoma bacteriano e inactivan al fármaco; estas enzimas son transferasas que pueden modificar a los aminoglucósidos por acilación, adenilación o fosforilación.

Otro mecanismos de resistencia a los aminoglucósidos es reducir la acumulación intracelular del antibiótico, lo que se atribuye a la impermeabilidad de la membrana externa al cambiar proteínas membranales. También se ha estudiado como mecanismo de resistencia a aminoglucósido la alteración del sitio blanco tanto por modificación de genes de las proteínas ribosomales como por modificación del ARN 16S (componente de la subunidad ribosomal menor procariota que se une a la secuencia de Shine-Dalgarno para el inicio de la traducción) que puede darse por metilación de bases involucradas en la unión entre el ARN 16S y el antibiótico.

IMPACTO AMBIENTAL Y SALUD PÚBLICA DE LOS AMINOGLUCÓSIDOS

Además de la resistencia bacteriana a los antibióticos, la contaminación por antibióticos altera el equilibrio de la microbiota ambiental y perjudica a bacterias que prestan servicios ambientales, afecta el microbioma de animales y promueve el crecimiento de microorganismos patógenos; por todo esto constituye un problema de salud pública. La gravedad del impacto ecológico por contaminación de antibióticos depende en buena medida de la movilidad y persistencia ambiental del fármaco, pues existen diferentes tipos de procesos biológicos que afectan la persistencia de los antibióticos en el ambiente, así los compuestos disueltos tienden a descomponerse más rápidos que los enterrados en sedimentos superficiales de cuerpos de agua, esto implica que los antibióticos se acumulan en el medio acuáticos hasta niveles dañinos para las comunidades bentónicas y que pueden ingresar y transmitirse a lo largo de la cadena trófica. La ventaja en el caso de los antibióticos es que su estructura química hace que su solubilidad en agua sea alta y con ello se esperaría que su degradación en el ambiente sea más rápida y que tienda a acumularse menos en tejidos animales y compartimentos ecológicos.

ESTRATEGIAS PARA LA DISMINUCIÓN DEL IMPACTO AMBIENTAL POR MEDICAMENTOS

Sin duda la ecofarmacovigilancia a medida que se desarrolle y establezca como ciencia permitirá comprender mejor y prevenir el impacto ambiental de la contaminación por medicamentos; pero también se requiere de una participación y conciencia social que ayude en la disminución de la cantidad de medicamentos vertidos al medio ambiente. Una estrategia desarrollada en la última década por el área de farmacia de la facultad de ciencias químico biológicas es la campaña de recolección de medicamentos caducos, al ser pioneros en el estado de Campeche las primeras experiencias permitieron rediseñar las estrategias iniciales para enfocarlo a la comunidad objetivo, con el propósito de fomentar una cultura ambiental y de salud que permanezca, se difunda y permee en toda la sociedad. La respuesta las primeras campañas promovidas y realizadas fue bastante buena y se ha podido recolectar toneladas de medicamentos caducos (figura 2) en diferentes localidades suburbanas del municipio de Campeche, escuelas de distintos niveles educativos principalmente de nivel medio y superior, del público en general y de dispensarios médicos.



Fig. 2. Medicamentos caducos obtenidos por diversas campañas de recolección en comunidades y escuelas de educación media y superior del estado de Campeche.

Se hizo un inventario de todos los medicamentos recolectados y se clasificaron según su grupo terapéutico (figura 3), de este análisis se pudo concluir que los antibióticos son un grupo importante, por su cantidad, de medicamentos que caducan en los hogares y que potencialmente pueden ser contaminantes si no se educa a la población en colocarlos en los contenedores del sistema nacional de gestión de residuos de medicamentos.

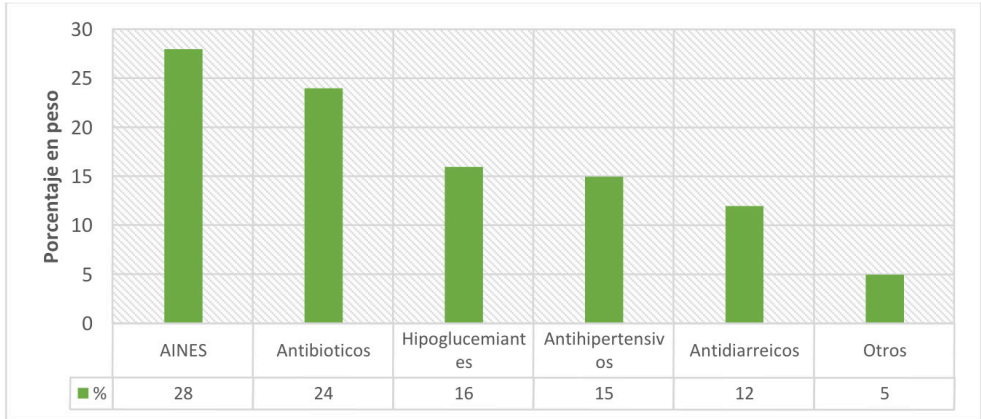


Fig. 3. Porcentaje de los grupos de medicamentos colectados en la primera campaña sanitaria de sensibilización y concientización ambiental.

Del grupo de los antibióticos destacan las penicilinas, las cefalosporina, las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos; de éste último grupo estuvo constituido mayoritariamente por la amikacina y la gentamicina contenidas en ampollas inyectables (figura 4) y en menor medida se encontró a la neomicina en pomadas. Con los medicamentos seleccionados se realizaron análisis para corroborar su identidad química, cuantificar el principio activo residual y evaluar su actividad antibacteriana contra bacterias de importancia clínica y ambiental así como su letalidad en *Artemia salina* para medir el riesgo ecotoxicológico de estos compuestos.



Fig. 4. Antibióticos colectados en la primera campaña y aminoglucósidos seleccionados para su estudio en el laboratorio de análisis de medicamentos.

PERSPECTIVA EN LA ECOFARMACOVIGILANCIA DE AMINOGLUCÓSIDOS

Los aminoglucósidos son anitbióticos hidrosolubles de importancia clínica cuyo uso debe ser racional y cuidar su disposición final para evitar un impacto ambiental que genere, entre otras consecuencias adversas, resistencia a este grupo de antibacterianos; por ello, además de las campañas de recolección de medicamentos caducos debe fomentarse la educación sanitaria que promueva estilos de vida saludables y ecológicamente amigables como es evitar un deshecho inadecuado de los residuos de antibióticos y sus envases,

no automedicarse o intercambiar medicamentos y fomentar una cultura de limpieza y mantenimiento de botiquines y de uso de los contenedores de envases, residuos de medicamentos y medicamentos caducos.

REFERENCIAS

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>

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>

Castro-Pastrana, Lucila I.; Baños-Medina, María I.; López-Luna, María Argelia; Torres- García, Blanca L. (2015). Ecofarmacovigilancia en México: perspectivas para su implementación. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 46 (3): 16-40

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.

De la Fuente-Salcido, Norma Margarita, Villarreal-Prieto, Jesús Ma., Díaz León, Miguel Ángel, & García Pérez, Ada Patricia. (2015). Evaluación de la actividad de los agentes antimicrobianos ante el desafío de la resistencia bacteriana. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 46(2), 7-16.

Díaz Q, Patricia, Bello T, Helia, Domínguez Y, Mariana, Trabal F, Natalia, Mella M, Sergio, Zemelman Z, Raúl, & González R, Gerardo. (2004). Resistencia a gentamicina, amikacina y ciprofloxacina en cepas hospitalarias de *Klebsiella pneumoniae* subespecie *pneumoniae* productoras de β -lactamasas de espectro extendido. *Revista médica de Chile*, 132(10), 1173-1178. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872004001000003>

Guzmán, Militza, Guzmán, Florangel, Salazar, Elsa, Albarado, Luzmila, Rodulfo, Hectorina, & de Donato, Marcos. (2016). Identificación de genes que codifican enzimas modificadoras de aminoglucósidos en cepas intrahospitalarias de *Klebsiella pneumoniae*. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*, 36(1), 10-15.

Hernández-Barrera, Jenny Carolina, Angarita Merchán, Maritza, & Prada-Quieroga, Carlos Fernando (2017). Impacto del uso de antimicrobianos en medicina veterinaria. *Ciencia y Agricultura*, 14 (2): 27-38.

Iannacone, José, & Alvaríño, Lorena. (2009). Evaluación del riesgo acuático de siete productos farmacéuticos sobre *Daphnia magna*. *Ecología Aplicada*, 8(1-2), 71-80.

Jiménez Cartagena, Claudio. (2011). Contaminantes orgánicos emergentes en el ambiente: productos farmacéuticos. *Revista Lasallista de Investigación*, 8(2), 143-153

Maguiña-Vargas, Ciro, Ugarte-Gil, César Augusto, & Montiel, Marco. (2006). Uso adecuado y racional de los antibióticos. *Acta Médica Peruana*, 23(1), 15-20.

Maza Larrea, José Antonio, Aguilar Anguiano, Luz María, & Mendoza Betancourt, Julio Amadeo. (2018). Farmacovigilancia: un paso importante en la seguridad del paciente. *Revista de sanidad militar*, 72(1), 47-53.

Mella M., Sergio, Sepúlveda A., Marcela, González R., Gerardo, BelloT., Helia, Domínguez Y., Mariana, Zemelman Z., Raúl, & Ramírez G., César. (2004). Aminoglucósidos-aminociclitoles: Características estructurales y nuevos aspectos sobre su resistencia. *Revista chilena de infectología*, 21(4), 330-338. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182004000400007>

Miranda Novales, María Guadalupe. (2011). Resistencia antimicrobiana del *Staphylococcus aureus* en México. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 68(4), 262-270.

Muñoz-Bejarano, María José, Ruiz Rodríguez, Yoselyn, Sáenz-García, Gustavo, & Alfaro-Mora, Ramsés. (2021). Análisis del desecho de medicamentos en Costa Rica durante el 2019, un paso hacia la ecofarmacovigilancia. *Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas*, 50(2), 423-438.