

# CONTAMINACIÓN AMBIENTAL POR CIPROFLOXACINO

*Data de submissão: 19/08/2024*

*Data de aceite: 01/10/2024*

**Rafael Manuel de Jesús Mex Álvarez**

Universidad Autónoma de Campeche

**María Magali Guillen Morales**

Universidad Autónoma de Campeche

**Patricia Margarita Garma Quen**

Universidad Autónoma de Campeche

**María Isabel Novelo Pérez**

Universidad Autónoma de Campeche

**Roger Enrique Chan Martínez**

Universidad Autónoma de Campeche

consumo de antibióticos a nivel mundial fue de 40·1 mil millones de dosis diarias definidas; en humanos los antimicrobianos más consumidos son las penicilinas, los macrólidos y las fluoroquinolonas como el ciprofloxacino, además, se deben considerar los antibióticos empleados en animales debido a que se han detectado concentraciones de ciprofloxacino en suelos agrícolas, heces de animales, agua residual urbana y hospitalaria, así como en cuerpos de agua.

## GENERALIDADES DE LOS ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos son fármacos cuya eficacia en el tratamiento de las enfermedades infecciosas y han contribuido en una amplia medida a que éstas dejen de ser la principal causa de mortalidad en los países desarrollados. Desde su introducción, los antibióticos han salvado millones de vidas, pero además han supuesto una revolución en la medicina pues contribuyendo de forma significativa a la salud haciendo posibles los trasplantes de órganos y progenitores hematopoyéticos; la supervivencia de prematuros e

**RESUMEN:** Entre los contaminantes emergentes presentes en el medio ambiente destacan los fármacos, siendo los antibióticos los que generan mayor preocupación pues su presencia en matrices ambientales como el agua o el suelo podría afectar negativamente a los organismos que los habitan; los estudios realizados muestran alteraciones en las comunidades microbianas, algas, micrófitas, macrófitas, zooplancton, mosquitos y peces. En el periodo comprendido entre los años 2000 y 2015 el consumo global per cápita de antibióticos aumentó en un 90,9% y se estima que en el año 2018 el

inmunodeprimidos (naturales o por terapias farmacológicas); la cirugía de prótesis y catéteres vasculares, donde las infecciones son especialmente prevalentes e importantes.

El descubrimiento de la penicilina en 1929 y su posterior introducción en clínica supuso una verdadera revolución en el tratamiento de las enfermedades infecciosas y, desde entonces, se han incorporado a la práctica clínica decenas de familias de antibióticos. De acuerdo con su origen y composición química, podemos dividir los distintos antibióticos en varias familias se observa en la Tabla 1; aunque cada fármaco posee características farmacológicas distintas y su espectro de acción antimicrobiana varía, resulta esquemático agruparlos para tener una visión general respecto a su utilidad clínica.

<b>Grupo</b>	<b>Ejemplos</b>
<i>Aminoglucósidos</i>	Amikacina, Gentamicina, Estreptomina
<i>Quinolonas</i>	Ciprofloxacino, Levofloxacino, Norfloxacino
<i>Tetraciclinas</i>	Doxiciclina, Oxitetraciclina, Tetraciclina
<i>Macrólidos</i>	Azitromicina, Eritromicina, Claritromicina
<i>Sulfonamidas</i>	Sulfametoxazol, Sulfanilamida, Sulfametizol
<i>Betalactámicos</i>	Penicilinas, Cefapirina, Cefazolina

Tabla 1. Principales grupos de antibióticos y ejemplos de cada grupo. Modificado de Del Arco, 2014.

Desde las últimas décadas existe un abuso generalizado de estos fármacos ocasionado por la utilización masiva en clínica humana, en animales e incluso en la agricultura, lo cual ha afectado de modo general a toda la cadena ecológica. Posiblemente, debido a un abuso inicial en las prescripciones médicas, además de generar un coste sensible a la administración sanitaria, ha dado origen a una supuesta utilización generalizada por parte de los usuarios; actualmente son muchas las personas que ante una infección, sin saber su origen, se automedican con antibióticos e incluso los aconsejan a familiares o amigos, además, una mala administración de estas drogas, como administrar la dosis incorrecta o la interrupción del tratamiento, además de causar efectos tóxicos, como dañar gravemente la flora intestinal, son el origen de muchas de las resistencias bacterianas.

## LOS ANTIBIÓTICOS TIPO QUINOLONAS

Las quinolonas son un grupo de agentes antimicrobianos sintéticos que, debido a su seguridad, tienen amplio uso en medicina humana y veterinaria, entre sus características encontramos que presentan buena tolerancia y un amplio espectro antimicrobiano; ejerciendo un efecto mayor sobre bacterias gramnegativas. El ácido nalidíxico (figura 1), la primera quinolona usada como antiinfeccioso, se introdujo en la práctica clínica desde los años sesenta del siglo pasado; desde entonces, se han realizado una serie de modificaciones estructurales en las que se introdujeron en el núcleo de la molécula de la 4-quinolona y que han dado lugar a un extenso número de agentes antibacterianos, por ejemplo: la introducción de un átomo de flúor en las quinolonas las vuelve más activas frente a los microorganismos grampositivos.

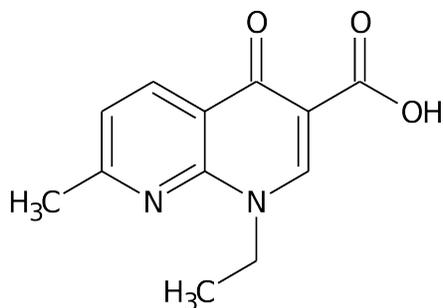


Figura 1. Estructura del ácido nalidíxico, primera fluoroquinolona.

Las quinolonas actúan inhibiendo la enzima topoisomerasa, indispensable en la síntesis del ADN, dotándolas de actividad bactericida que depende de la concentración, probablemente por fragmentación del ADN bacteriano. Se usan en una gran variedad de infecciones como tratamiento de elección o alternativo, tanto en el ámbito hospitalario como extrahospitalario y dependiendo del compuesto, suelen indicarse en infecciones urinarias, provocadas por enfermedades de transmisión sexual, infecciones del tracto respiratorio e infecciones sistémicas graves, entre otras.

Las quinolonas de uso clínico tienen una estructura formada por un anillo heterocíclico el cual cuenta con un nitrógeno en la posición uno, y se suelen acompañar de un grupo carbonilo en la posición cuatro y un grupo ácido carboxílico en la posición tres; algunas quinolonas se les agrega un átomo de flúor en la posición seis como en el caso del ciprofloxacino el cual mejora la penetración en tejidos y la unión a las topoisomerasas bacterianas. De igual manera, en el caso del ciprofloxacino y el norfloxacino también aumenta la potencia frente a bacterias gramnegativas gracias a la presencia de un segundo anillo heterocíclico el cual se trata de la piperazina ubicada en la posición siete. Al igual que las cefalosporinas, las quinolonas pueden clasificarse por su espectro de actividad en generaciones: primera, segunda, tercera y cuarta generación (Tabla 2).

<b>Primera generación</b>	<b>Segunda generación</b>
Ácido nalidíxico	Ciprofloxacino
Ácido oxolínico	Norfloxacino
Ácido pipemídico	Lomefloxacino
<b>Tercera generación</b>	<b>Cuarta generación</b>
Levofloxacino	Gatifloxacino
Esparfloxacino	Moxifloxacino
Tosufloxacino	Gemifloxacino

Tabla 2. Clasificación de las quinolonas

Las quinolonas de primera generación son inactivas frente a grampositivos, patógenos atípicos y anaerobios; alcanzan valores bajos en suero, su distribución sistémica es baja y sólo se usan para tratamiento de algunas infecciones urinarias.

Las de segunda generación cuenta con una mucho mayor actividad frente a gramnegativos, como *Pseudomonas aeruginosa*, presentan actividad frente a algunos patógenos atípicos, moderada actividad frente a grampositivos y nula actividad frente a anaerobios; sus concentraciones en suero y tejidos son bajas, por lo que no se suelen usar en infecciones sistémicas.

Las de tercera generación mantienen las características de las de segunda cuenta con una mejor absorción por vía oral y mejores propiedades farmacocinéticas haciendo posible su uso para el tratamiento de infecciones sistémicas; también mejoran su actividad frente a *P. aeruginosa*, grampositivos y patógenos atípicos.

Las de cuarta generación disminuye su actividad frente a *P. aeruginosa*, aunque, aportan una mejora en la actividad frente a grampositivos y además una actividad buena frente a anaerobios.

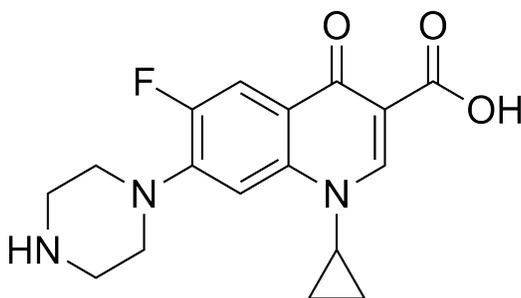


Figura 2. Estructura del ciprofloxacino.

## PERSPECTIVA GENERAL DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

La resistencia bacteriana se define como la capacidad de una bacteria para sobrevivir en concentraciones de antibiótico que inhiben/matan a otras de la misma especie y se ha convertido en la actualidad en uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial ya que afecta el tratamiento de las infecciones producidas por estos microorganismos. Este fenómeno aumenta de manera continua a lo largo del tiempo, limita las posibilidades de emplear antibióticos causando un incremento en la tasa de morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas tanto en los países subdesarrollados como en desarrollados.

Las consecuencias del uso indiscriminado e injustificado de antibióticos son varias, pero quizás la más grave de estas es la resistencia bacteriana, la cual es mucho mayor en países en vías de desarrollo como México. Para responder a la interrogante sobre qué tan alarmante es esta situación en el país, la resistencia a penicilina de *S. pneumoniae* es del 70%, la resistencia a ampicilina y cotrimoxazol de *Shigella spp* es del 81%, y más del 40% de las cepas de *Pseudomona* son resistentes a imipenem, ceftazidima y levofloxacina. Las infecciones causadas por bacterias resistentes tienen una mayor tasa de morbilidad y mortalidad, aunado a esto incrementan el coste del tratamiento en comparación con las causadas por bacterias sensibles de la misma especie.

La Organización Panamericana de la Salud señala que más de 700 mil muertes anuales se presentan cada año en el mundo debido a infecciones por bacterias resistentes a los antimicrobianos, lo que se ha convertido en un serio obstáculo de salud a nivel global, que podría ocasionar 10 millones de muertes en los próximos 25 años y dejar pérdidas económicas que superarían los 100 billones de dólares.

En las últimas décadas se ha visto un crecimiento acelerado de la resistencia antimicrobiana (RAM), entre las que llama la atención la contaminación de fuentes de agua con medicamentos antimicrobianos y residuos de estos.

## **RESISTENCIA BACTERIANA AL CIPROFLOXACINO**

Existen múltiples evidencias bibliográficas de la resistencia bacteriana a las fluoroquinolonas como el ciprofloxacino en bacterias grampositivas y gramnegativas; este aumento de las resistencias a fluoroquinolonas ha ocasionado fracasos terapéuticos con estos antibióticos.

La resistencia a fluoroquinolonas se produce principalmente por mutaciones secuenciales en las dianas de estos antibióticos, topoisomerasas IV y ADN girasas causando un aumento discreto de la CIM que se va incrementando progresivamente con la adición de mutaciones. Esta forma de adquirir resistencia en distintas fases se diferencia de la aparición de resistencia mediante la adquisición de material genético exógeno (como plásmidos).

La resistencia bacteriana a las fluoroquinolonas ha experimentado en la última década un incremento importante en algunos países de Europa, Asia y Sudamérica; en España, la tasa de resistencia de *E. coli* a ciprofloxacino es alrededor del 23%, con diferencias variables entre regiones (10-35%), siendo Portugal también un país con elevada resistencia a ciprofloxacino en la Unión Europea, debido al uso excesivo como tratamiento empírico inicial.

La resistencia a ciprofloxacino en bacterias como *E. coli* asociadas a Infecciones del Tracto Urinario presentó un aumento considerable en los últimos años, se describe a nivel global una resistencia a ciprofloxacino de 27% a nivel comunitario y de 38% a nivel hospitalario.

## **PRESENCIA DEL CIPROFLOXACINO EN EL AMBIENTE Y EFECTOS NEGATIVOS**

Actualmente existe un creciente interés por los fármacos como contaminantes emergentes debido a que su presencia en el medio ambiente y las posibles consecuencias de la misma han sido poco estudiadas hasta el momento y han pasado en gran medida inadvertidas, causando problemas ambientales y de riesgo para la salud ya que tan solo en Europa en el 2014 se registró la venta de 3821 toneladas de antibióticos y en ganadería se estima que el consumo global en 2013 fue de 131,109 toneladas, siendo mayor que el consumo humano.

Los antibióticos tras ser consumidos no son metabolizados por completo en el organismo ocasionando que sean excretados y vertidos al medio ambiente a través de la orina o de las heces como moléculas activas. En la mayoría de los casos los antibióticos consumidos por los humanos van a parar a las aguas residuales y dichas aguas normalmente se depuran en estaciones, pero estas no fueron diseñadas para eliminar antibióticos, por lo que estos compuestos en algunos casos no son completamente eliminados y siguen estando presentes en sus efluentes, este hecho puede llegar a resultar peligroso para el ser humano, los animales y para los ecosistemas ya que se ha demostrado que una exposición prolongada a antibióticos favorece el desarrollo de resistencia bacteriana. La presencia de antibióticos como el ciprofloxacino en matrices ambientales como el agua o el suelo, podría afectar negativamente a los organismos que los habitan; los estudios realizados muestran alteraciones en las comunidades microbianas, algas, micrófitas, macrófitas, zooplancton, mosquitos y peces.

## CONSIDERACIONES FINALES

La problemática es desencadenada por el uso irracional de antibióticos así como la disposición y el desecho inadecuado de estos, ocasionando la contaminación del agua y del suelo y afectando a los cultivos vegetales y las plantas, animales y personas por lo que es fundamental reducir la contaminación ambiental por antibióticos para reducir la aparición, transmisión y propagación de bacterias resistentes por lo que es fundamental proponer métodos de tratamiento y disposición final de antibióticos como el ciprofloxacino, hasta este momento no existe ni el diseño ni la aplicación de normas para el manejo de este tipo de residuos.

## REFERENCIAS

Alós, J.I. (2009). Quinolonas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 27(5), 290–297. DOI: 10.1016/j.eimc.2009.03.001

Alós, Juan-Ignacio. (2015). Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 33(10):692–699. <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X14003413> Alvo et al, (2016).

Browne, A., Chipeta, M.G., Haines-Woodhouse, G., Kumaran, E.P., Hamadani, B.H., Zarea, S., Henry, N.J., Deshpande, A., Reiner, R.C., Day, N.P., López, A.D., Dunachie, S., Moore, C.E., Stergachis, A., Hay, S.I. y Dolecek, C. (2021). Global antibiotic consumption and usage in humans, 2000–18: a spatial modelling study. *The Lancet Planetary Health*. 5(2), 893-904. [https://www.thelancet.com/journals/lanplh/article/PIIS2542-5196\(21\)00280-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanplh/article/PIIS2542-5196(21)00280-1/fulltext)

Calvo, Jorge y Martínez-Martínez, Luis. (2009). Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Formación médica continuada*. 27(1), 44-52. <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-mecanismos-accion-antimicrobianos-S0213005X08000177>

Crump, J.A., Barrett, T.J., Nelson, J.T. y Angulo, F.J. (2003). Reevaluating fluoroquinolone breakpoints for *Salmonella enterica* serotype Typhi and for non-Typhi salmonellae. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 37(1):75-81. Consultado el 10 de julio de 2023. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12830411/>

Del Arco, Juan. (2014). Antibióticos: situación actual. *Farmacia Abierta*. 28(5), 29-33. <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-pdf-X0213932414516605>

Durán, Luisa. (2018). Resistencia antimicrobiana e implicancias para el manejo de infecciones del tracto urinario. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 29(2), 213-221. Consultado el 10 de julio de 2023. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864018300294>

Gil, Miriam Janet, Soto, Adriana María, Usma, Jorge Iván, & Gutiérrez, Omar Darío. (2012). Contaminantes emergentes en aguas, efectos y posibles tratamientos. *Producción + Limpia*, 7(2), 52-73. Retrieved August 17, 2023, from [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1909-04552012000200005&lng=en&tIng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1909-04552012000200005&lng=en&tIng=es)

JACRA 2017. ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals—Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA) y European Medicines Agency (EMA). *EFSA Journal* 15(7):4872, 135 pp.

Klein, E.Y., Milkowska-Shibata, M., Tseng, K.K., Sharland, M., Gandra, S., Pulcini, C. y Laxminarayan, R. (2021). Assessment of WHO antibiotic consumption and access targets in 76 countries, 2000–15: an analysis of pharmaceutical sales data. *The Lancet Infectious Diseases*. 21(1), 107-115. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30332-7/fulltext#seccestitle160](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30332-7/fulltext#seccestitle160)

Martínez-Alcalá, I., Soto, J. y Lahora, A. (2020). Antibióticos como contaminantes emergentes. Riesgo ecotoxicológico y control en aguas residuales y depuradas. *Ecosistemas*. 29 (3). <https://doi.org/10.7818/ECOS.2070>

Meléndez-Marmolejo, J., García-Saavedra, Y., Galván-Romero, V., Díaz de León-Martínez, L., Vargas-Berrones, K., Mejía-Saavedra, J. y Flores-Ramírez, R. (2020). Contaminantes emergentes. Problemática ambiental asociada al uso de antibióticos. Nuevas técnicas de detección, remediación y perspectivas de legislación en América Latina. *Rev. salud ambient.* 20(1):53-61.

Oromí-Durich, J. (2000). Resistencia bacteriana a los antimicrobianos. *Medicina Integral*. 36(10): 367-370. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-resistencia-bacteriana-losantibioticos-10022180>

Oteo, Jesús y Campos, José. (2004). Uso de quinolonas y resistencia. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 22(4), 201-203. Consultado el 10 de julio de 2023. Disponible en <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-uso-quinolonas-resistencia-13059048>

Pérez Navarro, Maikel, Rodríguez Hernández, Yaslenis, & Suárez Pérez, Yania. (2014). Validación del método por espectrofotometría ultravioleta para control de calidad de clorhidrato de ciprofloxacina en tabletas Ciprecu. *Revista Cubana de Farmacia*, 48(2), 199-212. Recuperado en 13 de julio de 2023, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152014000200005&lng=es&tIng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152014000200005&lng=es&tIng=es).