

AFECTACIONES AMBIENTALES POR MEDICAMENTOS ANTIBIÓTICOS

Data de submissão: 19/08/2024

Data de aceite: 01/10/2024

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

David Yanez Nava

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

José Antonio Vela Cano

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

RESUMEN: En la actualidad, una de las preocupaciones que más ha tomado importancia en los investigadores de las ciencias ambientales es la gran cantidad de fármacos en el medio ambiente. Para poder comprender la ecotoxicidad de los productos farmacéuticos, el primer paso es identificar sus fuentes y rutas de entrada al medio ambiente para diseñar estrategias que disminuyan la contaminación que causan. Uno de los grupos de farmacoterapéuticos más empleados y que son vertidos al medio ambiente son los antibióticos pues están diseñados para ser refractarios a la biodegradación y para actuar con eficacia incluso en dosis bajas. Recientemente, aumentó la preocupación por los posibles impactos ecológicos de los antibióticos sintéticos porque pueden inhibir procesos ambientales importantes mediados por microorganismos, como la regeneración de nutrientes, los ciclos de carbono y nitrógeno y la degradación de contaminantes.

INTRODUCCIÓN

Los productos farmacéuticos han recibido una atención creciente en los últimos años como contaminantes emergentes, debido a sus posibles amenazas para la salud humana y a los ecosistemas naturales. Dentro de la clasificación de medicamentos se encuentran los antibióticos, un grupo ampliamente utilizado para tratar o prevenir infecciones causadas por microorganismos que provocan enfermedades en humanos o animales, estos fármacos son compuestos naturales, sintéticos, o semisintéticos, que pueden inhibir las vías metabólicas de bacterias, hongos y parásitos impidiendo su crecimiento.

AFECTACIONES AMBIENTALES POR MEDICAMENTOS

En los últimos años una de las preocupaciones que más ha tomado importancia en los investigadores de las ciencias ambientales es la gran cantidad de sustancias químicas en el ambiente, en especial los medicamentos, los cuales son liberados de diferentes formas a los ecosistemas causando alteraciones ecológicas debido a los metabolitos activos que contienen.

Los productos fármacos son herramientas terapéuticas indispensables para la salud, sin embargo, el uso indiscriminado, junto con su deshecho y tratamiento de forma inadecuada, han dado lugar a encontrarlos cada vez más como residuos no deseados en diferentes compartimentos ambientales, lo cual ha sido reportado por diversos investigadores desde finales del siglo pasado.

En la actualidad existe una falta de datos ecotoxicológicos sobre su comportamiento en ambientes naturales y su persistencia derivada de productos que no fueron utilizados o se encuentran fuera de caducidad, instituciones como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) han publicado pautas para la evaluación de riesgos, por considerar a la gran mayoría de productos farmacéuticos nocivos para el ambiente.

Los productos farmacéuticos se evalúan por su toxicidad aguda mediante pruebas estándar que siguen las pautas de las siguientes organizaciones: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), la Agencia de Protección Ambiental (EPA por sus siglas en inglés) y la Organización Internacional para la Estandarización (por sus siglas en inglés conocida como ISO) que emplea puntos finales de laboratorio estándar como zooplancton, microalgas, crustáceos, peces y otros invertebrados. Las clases de medicamentos más tóxicos de acuerdo a los organismos internacionales de referencia, son los antibióticos, analgésicos, fármacos cardiovasculares, antidepresivos y antipsicóticos.

Debido a que los organismos acuáticos están expuestos a contaminantes transportados por el agua durante todo su ciclo de vida, los antibióticos pueden inducir efectos crónicos, como cambios en el comportamiento, la reproducción y el crecimiento. Uno de los efectos notables en el grupo de los antibióticos es el aumento de la resistencia de los microorganismos infecciosos a numerosos antibióticos debido al uso excesivo de productos farmacéuticos en humanos y animales de compañía.

Rutas de entrada de los fármacos al medio ambiente

Para poder comprender la ecotoxicidad de los productos farmacéuticos, el primer paso es identificar sus fuentes y rutas de entrada al medio ambiente. A continuación se mencionan las principales vías conocidas de contaminación ambiental de los productos farmacéuticos :

- Eliminación domiciliaria: debido a la falta de instrucciones sobre la eliminación de medicamentos, en muchos casos los medicamentos caducos y sin usar se tiran por el inodoro o en contenedores de basura, antes de ser transferidos a los vertederos como peligros para el ecosistema terrestre.
- Residuos industriales: aunque las industrias están siguiendo las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP), todavía existe una gran cantidad de evidencia de emisiones farmacéuticas significativas de las industrias. Se han identificado concentraciones de hasta varios mg/L de desechos farmacéuticos en efluentes de compuestos individuales, específicamente en países asiáticos.
- Afluentes y efluentes hospitalarios: Los afluentes y efluentes hospitalarios son otra fuente destacable según varias investigaciones y se comprueba que la erradicación de los fármacos es parcial.
- Excrementos humanos: los principios activos y sus metabolitos se excretan a través de los excrementos humanos, que es otra fuente imperativa de desechos farmacéuticos.
- Acuicultura: los lodos de las plantas de tratamiento de aguas residuales se utilizan habitualmente como fertilizante en la agricultura.
- Estiércol, cría de animales y medicina veterinaria: la orina y las heces de los animales, además de la aplicación directa de medicamentos veterinarios en la acuicultura, conducen a la contaminación del suelo además de contaminar tanto la superficie circundante como las aguas subterráneas durante la lluvia.

Los medicamentos caducos y su adecuada gestión

Los medicamentos cuentan con un tiempo de estabilidad el cual es determinado durante su desarrollo con base en la norma de Estabilidad de Medicamentos (NOM-073-SSA1-1993) y son garantizados mediante el control de calidad requerido en los establecimientos donde se producen. Cuando esta fecha se alcanza pueden ocurrir una degradación química del fármaco a una molécula inactiva o formación de metabolitos tóxicos producto del proceso de degradación.

Los productos farmacéuticos comercializados de manera típica presentan de 12 a 60 meses de estabilidad antes de llegar a su fecha de caducidad. Una vez abierto el envase primario, ya sea por el paciente o el personal de salud, se podría alterar la fecha de caducidad y ser menor a lo que se establece en el envase. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, los medicamentos caducos nunca deben de usarse y siempre deben considerarse como residuos peligrosos que se deben disponer de manera correcta para evitar riesgos.

En México todo medicamento caduco es considerado por la Ley General para la Prevención y Gestión Integral de Residuos como residuo peligroso y, por lo tanto, su eliminación se debe de ajustar a los procedimientos establecidos en la legislación sanitaria y ambiental correspondiente, ya que contamina los abastecimientos de agua o las fuentes locales que utilizan las comunidades y la fauna silvestre.

En México tiene presencia una Asociación Civil creada por la industria farmacéutica y apoyada por las autoridades de salud y medio ambiente para el manejo y disposición final de los medicamentos caducos y sus sobrantes en los hogares del público usuario, llamada por sus siglas SINGREM (Sistema Nacional de Gestión de Residuos de Envases y Medicamentos). Debido a la gran problemática que concierne actualmente a los medicamentos como contaminantes emergentes, el propósito de la asociación SINGREM es establecer un mecanismo incluyente, para la disposición final de los residuos de medicamentos y sus envases en manos del público a un bajo costo para el Sector.

Los antibióticos en el medio ambiente

Los antibióticos están diseñados para ser refractarios a la biodegradación y para actuar con eficacia incluso en dosis bajas. Recientemente, aumentó la preocupación por los posibles impactos ecológicos de los antibióticos sintéticos porque pueden inhibir procesos ambientales importantes mediados por microorganismos, como la regeneración de nutrientes, los ciclos de carbono y nitrógeno y la degradación de contaminantes.

En los efluentes hospitalarios se han identificado quinolonas, principalmente ciprofloxacina, hasta un rango bajo de $\mu\text{g/L}$, mientras que β -lactámicos como carbapenémicos, monobactámicos, penicilinas, cefalosporinas e inhibidores de β -lactamasa se han detectado en el rango más bajo de $\mu\text{g/L}$ en efluentes hospitalarios. Las fluoroquinolonas se introdujeron inicialmente como agentes del tracto urinario y para el tratamiento de la gonorrea, pero estos agentes rápidamente bactericidas se han desarrollado aún más en la última década con la introducción de varios agentes utilizados para el tratamiento oral o parenteral de una amplia variedad de infecciones, incluyendo infecciones del tracto urinario, sepsis intraabdominal e infecciones del tracto respiratorio.

El antibiótico de fluoroquinolona más prescrito es el ciprofloxacino (CPX) (24), que es activo frente a un amplio espectro de bacterias Gram negativas y Gram positivas. Se detecta con frecuencia en el medio ambiente y se ha demostrado que es genotóxico. Además, es el principal metabolito de la enrofloxacin, una fluoroquinolona veterinaria de uso común. De la dosis administrada de CPX en humanos, el 45-62 % se excreta sin metabolizar a través de la orina y el 15-25 % a través de las heces.

CONSIDERACIONES FINALES

En diferentes partes del mundo se ha reportado la presencia de antibióticos en efluentes naturales, tal es el caso de Brasil y la India, donde se ha evidenciado la presencia de ciprofloxacino en agua a concentraciones de 33 ng/L y de 31 mg/L correspondientemente, lo anterior debido a que los medicamentos llegan a los ecosistemas acuáticos por diferentes vías de eliminación, generando contaminación ambiental. Un mecanismo importante de alteración del agua y suelo por contaminantes emergentes son los medicamentos caducos, los cuales al eliminarse de manera inadecuada causan daño ambiental, por lo que la investigación y la educación para la salud toma un papel fundamental en las medidas de prevención y control para mitigar las afectaciones del hombre hacia el medio ambiente.

REFERENCIAS

Aherne, G, English, J & Marks, V. The role of immunoassay in the analysis of microcontaminants in water samples. *Ecotoxicol Environ Saf.* 1985;9:79–83. doi: 10.1016/0147-6513(85)90037-5.

Anderson L. (2014). Drug Expiration Dates - Are They Still Safe to Take? Medically. <https://www.drugs.com/article/drug-expiration-dates.html>. Acceso 25 May 2016.

Daughton, C. G. (2003). Cradle-to-cradle stewardship of drugs for minimizing their environmental disposition while promoting human health. I. Rationale for and avenues toward a green pharmacy. *Environ Health Perspect*;111(5):757-774

Gracia Vasquez, Y. A. Medicamentos caducos una problemática social. RESPYN. [Internet] 2008 [citado 28 agosto 2023]; 9 (1): 1-2. Recuperado a partir de:<http://www.medigraphic.com/pdfs/revsalpubnut/spn-2008/spn081b.pdf>

Heberer, T., Massmann, G., Fanck, B., Taute, T., & Dünnebier, U. (2008). Behaviour and redox sensitivity of antimicrobial residues during bank filtration. *Chemosphere*, 73(4), 451-460.

J. Ollivier, K. Kleineidam, R. Reichel, S. Thiele-Bruhn, A. Kotzerke, R. Kindler, B.-M. Wilke, M. Schloter, Effect of sulfadiazine-contaminated pig manure on abundance of genes and transcripts involved in nitrogen transformation in the root-rhizosphere complexes of maize and clover, *Appl. Environ. Microbiol.* 76 (2010) 7903–7909.

José Gómez M, Petrovic M, Fernández-Alba AR, et al. Determination of pharmaceuticals of various therapeutic classes by solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis in hospital effluent wastewaters. *J Chromatogr.* 2006;1114:224–233. doi: 10.1016/j.chroma.2006.02.038.

Kar S, Roy K, Leszczynski J. Impact of Pharmaceuticals on the Environment: Risk Assessment Using QSAR Modeling Approach. *Methods Mol Biol.* 2018;1800:395-443. doi: 10.1007/978-1-4939-7899-1_19. PMID: 29934904; PMCID: PMC7120680.

Kovalakova, P., Cizmas, L., McDonald, T. J., Marsalek, B., Feng, M., & Sharma, V. K. (2020). Occurrence and toxicity of antibiotics in the aquatic environment: A review. *Chemosphere*, 251, 126351.

- Kreuzig R, Höltge S, Brunotte J, et al. Test plat studies on runoff of sulfonamides from manured soil after sprinkler irrigation. *Environ Toxicol Chem.* 2005;24:777–781. doi: 10.1897/04-019R.1.
- Kümmerer, K., Al-Ahmad, A., & Mersch-Sundermann, V. (2000). Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and affection of wastewater bacteria in a simple test. *Chemosphere*, 40(7), 701-710.
- Larsson, D. J., de Pedro, C., & Paxeus, N. (2007). Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *Journal of hazardous materials*, 148(3), 751-755.
- Li D, Yang M, Hu J, et al. Determination and fate of oxytetracycline and related compounds in oxytetracycline production wastewater and the receiving river. *Environ Toxicol Chem.* 2008;27:80–86. doi: 10.1897/07-080.1.
- Li, W. C. (2014). Occurrence, sources, and fate of pharmaceuticals in aquatic environment and soil. *Environmental pollution*, 187, 193-201.
- Lyon RC, Taylor JS, Porter DA, et al. Stability profiles of drug products extended beyond labeled expiration dates. *J Pharm Sci.* 2006;95:1549-60
- Marshall, B. M., D. J. Ochieng and S. B. Levy. 2009. Commensals: unappreciated reservoir of antibiotic resistance. *Microbe*, 4: 231-238.[5].
- Persson M, Sabelström E, Gunnarsson B. Handling of unused prescription drugs—knowledge, behaviour and attitude among Swedish people. *Environ Int.* 2009;35:771–774. doi: 10.1016/j.envint.2008.10.002.
- R. Davis, A. Markham, J.A. Balfour, Ciprofloxacin – an updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability, *Drugs* 51 (1996) 1019–1074.
- Secretaria de Salud. Destrucción de medicamentos caducos o deteriorados. En: Secretaría de Salud. Suplemento para establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y demás insumos para la salud. 5ª edición. México. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 2014. P. 229-233
- Serrano PH. Responsible use of antibiotics in aquaculture. fisheries technical paper 469. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO); 2005.
- Whitacre, D. M., Monteiro, S. C., & Boxall, A. B. (2010). Occurrence and fate of human pharmaceuticals in the environment. *Reviews of environmental contamination and toxicology*, 53-154.
- Y. Picó, V. Andreu, Fluoroquinolones in soil—risks and challenges, *Anal. Bioanal. Chem.* 387 (2007) 1287–1299.
- Ye Z, Weinberg HS, Meyer MT. Trace analysis of trimethoprim and sulfonamide, macrolide, quinolone, and tetracycline antibiotics in chlorinated drinking water using liquid chromatography electrospray tandem mass spectrometry. *Anal Chem.* 2007;79:1135–1144. doi: 10.1021/ac060972a