

Ocurrencia ambiental de los antibióticos y su predicción ecotoxicológica mediante el uso del programa computacional Gecotoxic®

Environmental occurrence of the antibiotics and their ecotoxicological prediction through the use of the Gecotoxic® computational program

George Argota Pérez

Centro de Investigaciones Avanzadas y Formación Superior en Educación, Salud y Medio Ambiente "AMTAWI", Puno, Perú
george.argota@gmail.com

ARTÍCULO BREVE

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Artículo recibido: 30/08/2019
Artículo aceptado: 27/12/2019
En línea: 22/01/2020

PALABRA CLAVE:

agua,
antibiótico,
peces,
predicción ecotoxicológica.

BRIEF ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Article received: 30/08/2019
Article accepted: 27/12/2019
On line: 22/01/2020

KEYWORD:

water,
antibiotic,
fish,
ecotoxicological prediction.

RESUMEN

La exposición de los antibióticos en las aguas constituye una preocupación ambiental donde se necesita metodologías integrales para señalar de forma temprana la probabilidad del riesgo. El objetivo del estudio fue describir la ocurrencia ambiental de los antibióticos y su predicción ecotoxicológica mediante el programa computacional Gecotoxic®. Mediante el muestreo no probabilístico por conveniencia se seleccionó un artículo científico de revisión valorándose, el número de antibióticos y solo la ciprofloxacina, oxitetraciclina, sulfametoxazol, trimetoprima y eritromicina (de 39) se representaron en los cuatro continentes evaluados: África, América, Asia-Pacífico y Europa. Se consideró con otros estudios la limitación correlacional entre los bioensayos, datos de caracterización de fuentes tributarias, parámetros físico-químicos y/o, análisis de matrices ambientales asociadas. Se concluyó que, la ecotoxicología de los antibióticos es predecible mediante el programa computacional Gecotoxic®, pues considera la propia prueba de bioensayo de toxicidad media que se analizó en el artículo seleccionado.

ABSTRACT

The exposure of antibiotics in water is an environmental concern where comprehensive methodologies are needed to signal early the probability of risk. The objective of the study was to describe the environmental occurrence of antibiotics and its predictive ecotoxicological through the Gecotoxic® computer program. By non-probabilistic sampling for convenience, a scientific review article was selected assessing, the number of antibiotics and only ciprofloxacin; oxytetracycline, sulfamethoxazole, trimethoprim and erythromycin (out of 39) were represented on the four continents assessed: Africa, America, Asia-Pacific and Europe. Other studies considered the correlational limitation between bioassays, tax source characterization data, physical-chemical parameters and / or associated environmental matrix analyses. It was concluded that the ecotoxicology of antibiotics is predictable through the Gecotoxic® computational program, as it considers the medium toxicity bioassay test that was analyzed in the selected article.

INTRODUCCIÓN

Uno de los retos tecnológicos para las plantas de tratamientos de aguas residuales, es la eliminación total de los antibióticos (contaminantes emergentes); y por ende, el control de su probable ocurrencia en el medio acuático (Dixit *et al.*, 2015, Guo *et al.*, 2017). El uso inapropiado y excesivo de los antibióticos, es perjudicial a la salud humana y/o la biota acuática (Mondal *et al.*, 2019). En este último caso, la principal preocupación ambiental que se genera, radica en los cambios sobre la estructura genética (incluyéndose fenotipos) de la comunidad microbiana dada la prevalencia de genes de resistencia (Singer *et al.*, 2016; Larsson *et al.*, 2018; Grenni *et al.*, 2018) de manera que, la exposición de los antibióticos finalizan comprometiendo el valor de uso del propio recurso acuático debido a su descomposición incompleta (Monteiro & Boxall, 2015, Elgallal *et al.*, 2016; Danner *et al.*, 2019).

Aproximadamente, 70 tipos de antibióticos en concentraciones trazas se han hallado en los ecosistemas acuáticos (Wang *et al.*, 2016) donde algunos efectos agudos y crónicos pueden valorarse en órganos blanco de los peces mediante el análisis de biomarcadores como por ejemplo; la glutatión S-transferasas (GST), glutatión reductasa (GRed), estrés oxidativo por la catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GPx), peroxidación lipídica por sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), índice de daño genético (GDI), anomalías nucleares eritrocíticas (ENA), neurotransmisión de la acetilcolinesterasa (AChE) y la lactato deshidrogenasa (LDH) (Ramesh *et al.*, 2018; Rodrigues *et al.*, 2018). Sin embargo, la mayor predicción del daño ocasionado por los antibióticos se realiza mediante el análisis de ocurrencia (concentraciones) del medio acuático o

sedimentario (Kumar *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2020) según condiciones controladas por los bioensayos de laboratorio (Guidi *et al.*, 2017; Khadra *et al.*, 2019) o a nivel de campo (Perussolo *et al.*, 2019). Aunque, la información significativa y disponible sobre la presencia de los antibióticos en el medio acuático está orientada para arroyos y los ríos (Peralta *et al.*, 2018), continua la dificultad de su cuantificación debido, a la susceptibilidad en su ocurrencia por la dependencia de las condiciones ambientales (Greulich *et al.*, 2015) valiéndose mencionar, la necesidad que reviste utilizar metodologías integrales y/o combinadas que indiquen de forma temprana, la aparición de probables daños en la biota acuática ante las propiedades físico-químicas del ecosistema acuático.

El objetivo del estudio fue describir la ocurrencia ambiental de los antibióticos y el carácter predictivo ecotoxicológico mediante el programa computacional Gecotoxic[®].

MATERIALES Y MÉTODOS

A partir, de las palabras clave de interés se orientó, a la selección no probabilística por conveniencia de un artículo publicado de revisión según diferentes revistas científicas (tabla 1).

Tabla 1.
Título de la publicación.

Revistas	No. de artículos
Total environmental science	5
Ecotoxicology and Environmental Safety	16
Chemosphere	12
Fish & Shellfish Immunology	11
Aquaculture	9
Environmental Pollution	5
Chemical Engineering Journal	5
International Journal of Biological Macromolecules	4
Journal of Hazardous Materials	4
Water Research	4

Luego se filtró, considerándose solo el año 2019 donde el artículo seleccionado fue:

- Antibiotic pollution in surface fresh waters: Occurrence and effects. *Science of the Total Environment*; 664, 793–804. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.01.406>

Mediante el método cuantitativo teórico lógico-histórico y los métodos cuantitativos empíricos por observación y medición, además, del uso de la técnica cuantitativa análisis de documento (Ej.: tabla / artículo publicado de selección) se agrupó para este estudio, el número de antibióticos usados por continente: África, América, Asia-Pacífico y Europa.

Asimismo, de la valoración del reporte sobre la concentración efectiva (CE_{50}) de los antibióticos donde su probabilidad de daño está dada bajo las condiciones ambientales de ocurrencia se recomendó, el programa computacional Gecotoxic® (Argota et al.,

2019) por ser una metodología integral entre la caracterización de fuentes contaminantes tributarias, análisis de parámetros físico-químicos, análisis en biomarcadores, determinación del contaminante (antibiótico) en cualquier matriz de interacción y la propia medición del ensayo de toxicidad experimental que se utilizó.

Se utilizó el programa estadístico profesional Epidat 4.2 para el tratamiento de los datos donde los estadígrafos que se midieron fueron el análisis de la varianza (diferenciándose los promedios de grupos, a través de la prueba de contraste múltiple de rango: Tukey HSD) y el porcentaje. Los resultados se consideraron significativos al 95% de nivel de confianza.

RESULTADOS

La tabla 2 muestra, el uso de antibióticos desde uno hasta cuatro continentes donde existió, diferencias estadísticamente significativas ($F = 64,75$; $p = 0,00$).

Tabla 2.
Uso de antibióticos.

1 continente	2 continentes	3 continentes	4 continente
Levofloxacina	Ampicilina	Amoxicilina	Ciprofloxacina
Metronidazol	Cloranfenicol	Cefalexina	Oxitetraciclina
Ácido nalidíxico	Doxiciclina	Tetraciclina	Sulfametoxazol
Cefapirina	Sulfamethazine	Sulfamerazina	Trimetoprima
Cloxacilina	Sulfadiazina	Norfloxacina	Eritromicina
Meclociclina	Sulfatiazol	Ofloxacina	
Oxacilina	Sulfapiridina	Roxitromicina	
Sulfadimetoxina	Lincomicina	Clorotetraciclina	
Tilosina	Azitromicina		
Enrofloxacina	Claritromicina		
Sulfapiridina			
Tianfenicol			
Enoxacina			
Espiramicina			
Sulfametoxipiridazina			
Tilosina			
16	10	8	5

Fuente: Danner et al., (2019).

La tabla 3 muestra, la representación de los antibióticos donde se encontró, diferencias estadísticamente significativas ($F = 26,00$;

$p = 0,0002$) pudiendo observarse, falta de homogeneidad entre los continentes (tabla 4).

Tabla 3.
Representación de los antibióticos por continente.

No.	Antibiótico	África	América	Asia-Pacífico	Europa
1	Amoxicilina	x		x	x
2	Ampicilina	x	x		
3	Cefalexina	x	x	x	
4	Cloranfenicol	x		x	
5	Clorotetraciclina	x		x	x
6	Ciprofloxacina	x	x	x	x
7	Doxiciclina	x		x	
8	Eritromicina	x	x	x	x
9	Levofloxacina	x			
10	Metronidazol	x			
11	Ácido nalidíxico	x			
12	Oxitetraciclina	x	x	x	x
13	Sulfamethazine	x			x
14	Sulfametoxazol	x	x	x	x
15	Tetraciclina	x	x		x
16	Trimetoprima	x	x	x	x
17	Cefapirina		x		
18	Cloxacilina		x		
19	Meclociclina		x		
20	Oxacilina		x		
21	Sulfadimetoxina		x		
22	Tilosina		x		
23	Enrofloxacina			x	
24	Sulfamerazina		x	x	x
25	Sulfapiridina				x
26	Tianfenicol			x	
27	Enoxacina				x
28	Espiramicina				x
29	Sulfadiazina			x	x
30	Sulfametoxipiridazina				x
31	Sulfatiazol		x		x
32	Sulfapiridina			x	x
33	Lincomicina		x		x
34	Norfloxacina		x	x	x
35	Ofloxacina		x	x	x
36	Roxitromicina		x	x	x
37	Tilosina		x		
38	Azitromicina			x	x
39	Claritromicina			x	x
Total		16 (41%)	21 (54%)	20 (51%)	23 (59%)

Tabla 4.
Prueba de contraste múltiple de rangos / Tukey
HSD.

Continente	Grupos Homogéneos
África	a
Asia-Pacífico	b
América	bc
Europa	c

Letras: significan diferencia de homogeneidad.

La tabla 5 muestra, el rango de concentración efectiva media para los cinco antibióticos representados (12,82%) en los cuatro continentes.

Tabla 5.
Rango de concentración efectiva media para antibióticos.

Antibióticos	África	América	Asia-Pacífico	Europa
Ciprofloxacina	0,509 – 14,331	0,03 – 0,119	0,023 – 1,3	0,15 – 9,66
Oxitetraciclina	0,026	0,34 – 1,34	0,084 – 484	0,007 – 0,68
Sulfametoxazol	0,414 – 53,828	0,106 – 1,9	0,001 – 14,3	0,326 – 11,92
Trimetoprima	0,137 – 11,383	0,3 – 0,484	0,062 – 2,03	0,183 -1,1
Eritromicina	0,001 – 1,149	0,145 – 0,18	0,001 – 2,91	0,121 – 1,7

DISCUSIÓN

Se observó que, la aparición y el número de antibióticos no fueron repetitivo, además, de la tendencia a disminuir entre los continentes donde su orden según el porcentaje correspondió a: Europa > América > Asia-Pacífico > África. Solo cinco antibióticos estuvieron representados en los continentes donde su rango de concentración se consideró muy amplio.

Ante la variedad de los antibióticos hallados, puede que algunos ecosistemas acuáticos

presenten concentraciones significativas (incluyendo sus metabolitos) que pudieran incluso, ser más elevadas pero, al no ser objeto de investigación, la probabilidad de daño por exposición es desconocida.

Por ejemplo, el resultado de 479 artículos de revisión entre el año 1996 y 2020 muestra la identificación y cuantificación en sentido general, sobre las concentraciones de antibióticos haciéndose un posible análisis solamente de la discusión para su ocurrencia ambiental y probables daños a la salud (Figura 1).

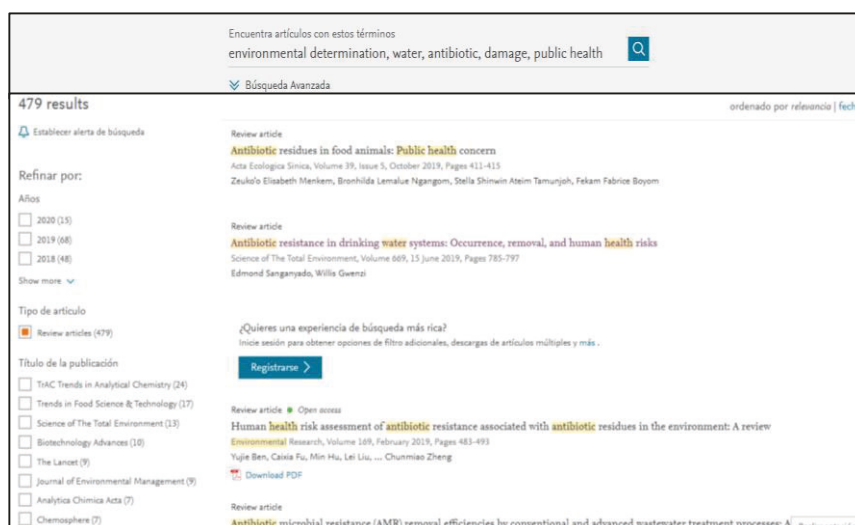


Figura 1. Búsqueda de información / ScienceDirect / antibióticos.

Sin embargo, un determinante clave para controlar el desarrollo de resistencia a los antibióticos, es registrar su entorno ambiental; y luego, modificar si es necesario, las configuraciones (requerimiento de análisis) donde resulta probable la ocurrencia de selección de resistencia (Bengtsson et al., 2018). A medida que se incorporan otros descriptores para la búsqueda relacionadas con los probables daños de los antibióticos, disminuye de forma

considerable la información disponible (Figura 2) lo que demuestra, la necesidad de integrar los hallazgos de los antibióticos y sus metabolitos con parámetros físico-químicos y microbiológicos, medición de biomarcadores en organismos indicadores, determinación de exposición en cualquier matriz de interacción y la propia medición del ensayo de toxicidad experimental.

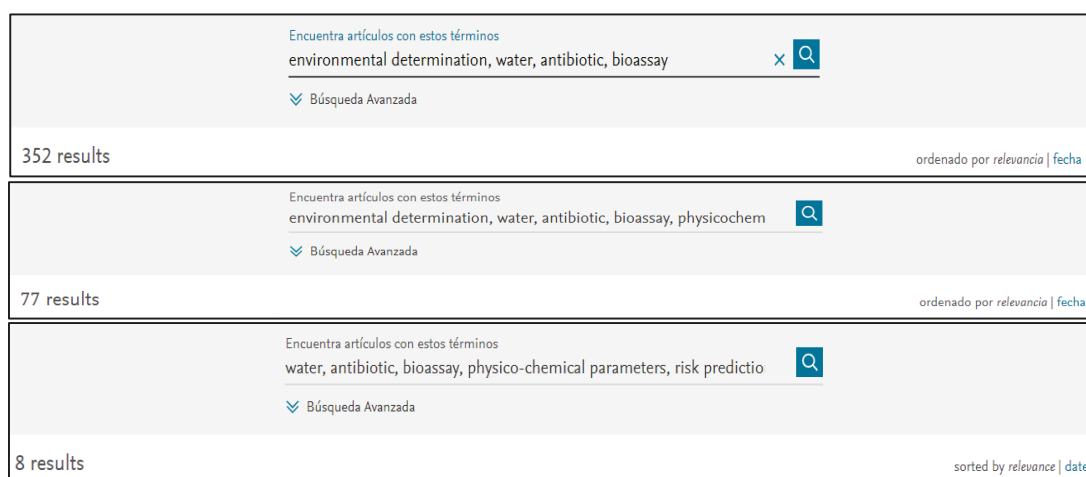


Figura 2. Disminución de registros—artículos científicos / descriptores / revistas indexadas.

Finalmente, puede considerarse de forma inicial, la realización de un muestreo básico antes de establecerse un monitoreo histórico (vigilancia) donde quede registrado la

codificación de variables mediante descriptores de medición real antes de tributarse los antibióticos al medio acuático (Figura 3a) y luego, en la matriz receptora (Figura 3b).

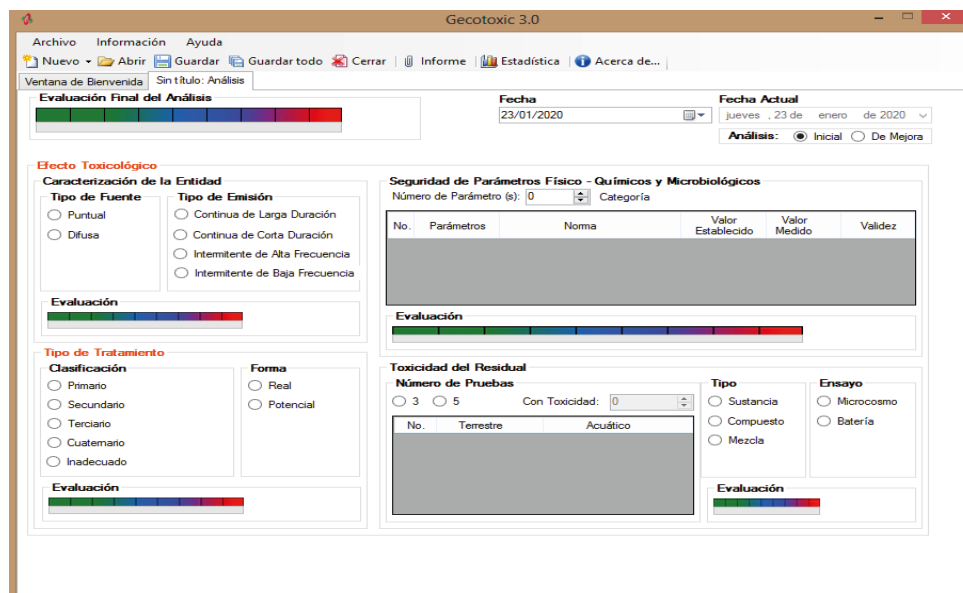


Figura 3a. Análisis del residual (conteniendo probables concentraciones de antibióticos) mediante el programa computacional Gecotoxic®.

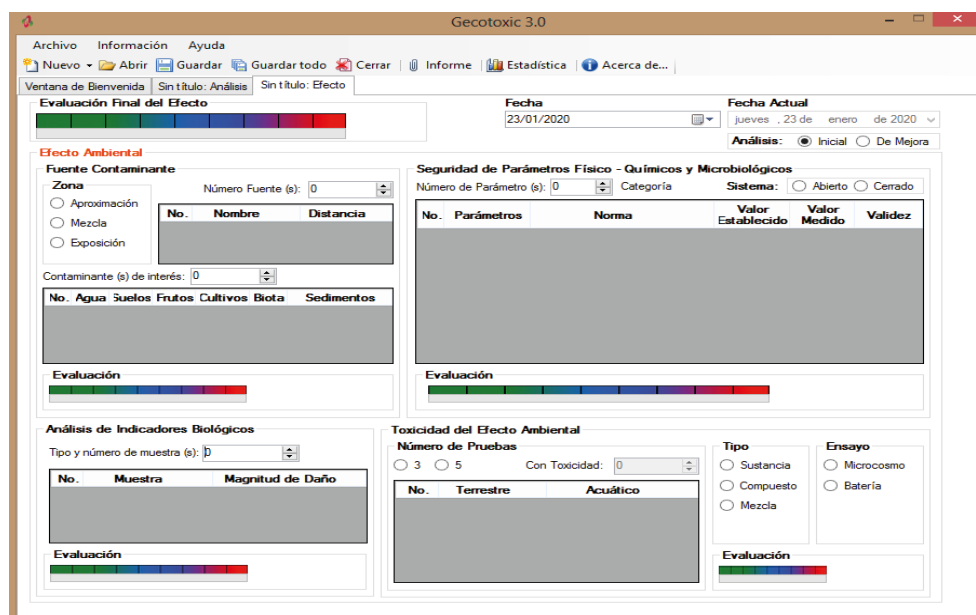


Figura 3b. Efecto ambiental (conteniendo probables concentraciones de antibióticos) mediante el programa computacional Gecotoxic®.

Se concluye que, la ocurrencia ambiental de los antibióticos y su probable aberración en el medio acuático, es predecible de forma ecotoxicológica mediante el programa

computacional Gecotoxic®, el cual considera incluso, la propia prueba de bioensayo de toxicidad media que se analizó en el artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Argota, P.G., Carbonell, M.A.C. & Rodríguez, A.M. (2019). Gecotoxic – Certificado de Registro de Programas Ordenador. Número de Partida Registral: 01025-2019. Instituto Nacional de Defensa de la Competencia y de la Protección de la Propiedad Intelectual (INDECOPI). Lima, República del Perú.
- Bengtsson, P.J., Kristiansson, E. & Larsson, D.G.J. (2018). Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol. Rev*; 42, 1–41. Doi: <http://dx.doi.org/10.1093/femsre/ful053>
- Chen, H., Liu, S., Xu, X.R., Diao, Z.H., Sun, K.F., Hao, Q.W., Liu, S.S. & Ying, G.G. (2018). Tissue distribution, bioaccumulation characteristics and health risk of antibiotics in cultured fish from a typical aquaculture area. *Journal of Hazardous Materials*; 343, 140–148. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.09.017>
- Danner, M.C., Robertson, A., Behrends, V. & Reiss, J. (2019). Antibiotic pollution in surface fresh waters: Occurrence and effects. *Science of the Total Environment*; 664, 793–804. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.01.406>
- Dixit, R., Wasiullah, Malaviya, D., Pandiyan, K., Singh, U.B., Sahu, A. & et al. (2015). Bioremediation of heavy metals from soil and aquatic environment: An overview of principles and criteria of fundamental processes. *Sustainability (Switzerland)*; 7, 2189–2212. Doi: <http://dx.doi.org/10.3390/su7022189>
- Elgallal, M., Fletcher, L. & Evans, B. (2016). Assessment of potential risks associated with chemicals in wastewater used for irrigation in arid and semiarid zones: A review. *Agric Water Manag*; 177, 419–431. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.agwat.2016.08.027>
- Grenni, P., Ancona, V. & Barra, C.A. (2018). Ecological effects of antibiotics on natural ecosystems: a review. *Microchem. J*; 136. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.microc.2017.02.006>
- Guidi, L.R., Santos, F.A., Ribeiro, A.C.S.R., Fernandes, C., Silva, L.H.M. & Gloria, M.B.A. (2017). A simple, fast and sensitive screening LC-ESI- MS/ MS method for antibiotics in fish. *Talanta*, 163, 85–93. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.talanta.2016.10.089>
- Guo, J., Li, J., Chen, H., Bond, P.L. & Yuan, Z. (2017). Metagenomic analysis reveals wastewater treatment plants as hotspots of antibiotic resistance genes and mobile genetic elements. *Water Research*; 123, 468–478. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2017.07.002>
- Khadra, A., Pinelli, E., Ezzariai, A., Mohamed, O., Merlina, G., Lyamlouli, K. & et al. (2019). Assessment of the genotoxicity of antibiotics and chromium in primary sludge and compost using *Vicia faba* micronucleus test. *Ecotoxicology and Environmental Safety*; 185, 1–6. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.109693>
- Kumar, M., Ram, B., Honda, R., Poopipattana, C., Canh, V.D., Chaminda, T. & Furumai, H. (2019). Concurrence of antibiotic resistant bacteria (ARB), viruses, pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in ambient waters of Guwahati, India: Urban vulnerability and resilience perspective. *Science of The Total Environment*; 693, 1–14. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.133640>
- Larsson, D.G.J., Andremon, A., Bengtsson, P.J., Brandt, K.K., de Roda Husman, A.M., Fagerstedt, P., Fick, J. & et al. (2018). Critical knowledge gaps and research

- needs related to the environmental dimensions of antibiotic resistance. *Environment International*; 117, 132–138. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2018.04.041>
- Liu, K., Zhang, D., Xiao, X., Cui, L. & Zhang, H. (2020). Occurrence of quinotone antibiotics and their impacts on aquatic environment in typical river-estuary system of Jiaozhou Bay, China. *Ecotoxicology and Environmental Safety*; 190, 1–9. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.109993>
- Mondal, S., Xu, J., Chen, G., Huang, S., Huang, C., Yin, L. & Ouyang, G. (2018). Solid-phase microextraction of antibiotics from fish muscle by using MIL-101(Cr) NH₂- polyacrylonitrile fiber and their identification by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*; 1047, 62–70. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aca.2018.09.060>
- Monteiro, S.C. & Boxall, A.B.A. (2015). Occurrence and fate of human pharmaceuticals in the environment. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-20013-2>
- Peralta, M.I., Reiss, J. & Robertson, A.L. (2018). Interplay of hydrology, community ecology and pollutant attenuation in the hyporheic zone. *Sci. Total Environ*; 610–611, 267–275. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.08.036>
- Perussolo, M.C., Guiloski, I.C., Lirola, J.R., Fockink, D.H., Corso, C.R., Bozza, D.C., Prodocimo, V. & et al. (2019). Integrated biomarker response index to assess toxic effects of environmentally relevant concentrations of paracetamol in a neotropical catfish (*Rhamdia quelen*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*; 182, 1–10. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.109438>
- Ramesh, M., Thilagavathi, T., Rathika, R. & Poopal, R.K. (2018). Antioxidant status, biochemical and hematological responses in a cultivable fish *Cirrhinus mrigala* exposed to an aquaculture antibiotic Sulfamethazine. *Acuicultura*; 491, 10–19. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aquaculture.2018.02.046>
- Rodrigues, S., Antunes, S.C., Correia, A.T., Golovko, O., Žlábek, V. & Nunes, B. (2018). Assessment of toxic effects of the antibiotic erythromycin on the marine fish gilthead seabream (*Sparus aurata* L.) by a multi-biomarker approach. *Chemosphere*; 216, 234–247. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.10.124>
- Singer, A.C., Shaw, H., Rhodes, V. & Hart, A. (2016). Review of antimicrobial resistance in the environment and its relevance to environmental regulators. *Front. Microbiol*; 7, 1–22. Doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2016.01728>
- Wang, H.X., Wang, N., Wang, B., Zhao, Q., Fang, H., Fu, C.W. & et al. (2016). Antibiotics in drinking water in Shanghai and their contribution to antibiotic exposure of school children. *Environ. Sci. Technol.*; 50, 2692–2699. Doi: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.est.5b05749>