

Recibido: 23.07.2020 | Aceptado: 14.01.2021

**Palabras clave:** Biodegradación, biobrospección, ketoconazol, contaminantes emergentes



# Posible biodegradación del ketoconazol, un contaminante emergente

GUADALUPE ABIGÁIL REYES PALACIOS  
ELSA CERVANTES GONZÁLEZ  
*elsa.cervantes@uaslp.mx*  
COORDINACIÓN ACADÉMICA REGIÓN ALTIPLANO, UASLP

Actualmente, los productos farmacéuticos y de cuidado personal (PPCP, por sus siglas en inglés) han despertado gran interés dentro de la comunidad científica, debido a que se han convertido en un grupo de contaminantes emergentes, cuyo peligro radica en su inherencia al causar alteraciones fisiológicas en los organismos objetivo y no objetivo aun a dosis relativamente bajas (Ebele, 2017). Los productos farmacéuticos son sustancias químicas sintéticas o naturales que pueden encontrarse en medicamentos recetados, de venta libre y veterinarios; éstos contienen ingredientes activos diseñados para provocar efectos farmacológicos y beneficiar de manera significativa a la salud. En tanto que, los productos de cuidado personal son sustancias que, sin tener la consideración legal de medicamentos, como productos sanitarios, cosméticos o biocidas, están destinados a ser aplicados sobre la piel, dientes o mucosas del cuerpo humano con la fines de higiene o estética.



## La afectación de los PPCP al medio ambiente y la salud

Cada vez son más los estudios que dictaminan la presencia involuntaria de un gran número de PPCP en las distintas matrices ambientales a concentraciones que podrían resultar perjudiciales; lo cual, también expresa una baja cultura de disposición adecuada de medicamentos y residuos, esto abre la pauta para indagar sobre los efectos adversos que la inserción de dichos compuestos estaría causando a los ecosistemas marinos y terrestres. Lo anterior se ha convertido en un tema de creciente preocupación de salud pública, pues en el caso de fármacos, existen formulaciones de venta libre que se usan cada vez más en medicina humana y veterinaria. Además, también es necesario considerar el papel de los productos destinados a mejorar la calidad de vida de las personas, cuyo consumo también ha presentado un crecimiento exponencial, lo cual trae en consecuencia una mayor liberación de compuestos al medio ambiente. Además, la acelerada introducción de nuevas formulaciones de PPCP, así como las transformaciones hechas a las ya existentes, contribuyen de manera gradual a la inserción de estos químicos al ambiente. No obstante, aunque algunos PPCP podrían considerarse como "pseudopersistentes", la frecuencia y constancia de su liberación al medio

ambiente desemboca en una persistencia ambiental superior a otros contaminantes orgánicos.

Como ya se mencionó, existe preocupación sobre las implicaciones tóxicas de estas moléculas, ya que fueron diseñadas específicamente para maximizar su actividad biológica en dosis bajas y para dirigirse a ciertos mecanismos metabólicos, enzimáticos o de señalización celular, lo que aumenta potencialmente la posibilidad de que estos productos farmacéuticos sean farmacológicamente activos en organismos no objetivo. Este concepto de modo de acción puede aplicarse a toda la biota que se expone de manera involuntaria a productos farmacéuticos en su entorno natural, lo que aumenta el riesgo de efectos ecotoxicológicos, es decir, los efectos de los compuestos químicos en los seres vivos.

Otro aspecto de vital importancia, en cuanto a la presencia de algunos productos farmacéuticos y de cuidado personal en el medio ambiente, es su capacidad de interferir con el sistema endocrino para producir efectos no deseados (interrupción de homeostasis); los cuales, son conocidos como disruptores endocrinos. Estos son sustancias o mezclas exógenas que alteran las funciones del sistema endocrino y, en consecuencia, causan efectos adversos para la salud en un organismo, su prole o subpoblación (Wielogórska, 2015).



Figura 1.  
Tipos de contaminantes emergentes

### La persistencia de los PPCP

Aun cuando en el medio ambiente tienen lugar procesos naturales para la desintegración total o parcial de los compuestos, existen factores como la toxicidad del compuesto hacia los microorganismos, especiación, volatilidad, fotoestabilidad y biodisponibilidad, entre otros, los cuales ayudan a que dichos compuestos pueden persistir y acumularse durante años en el ambiente; además, viene influenciado por las concentraciones producidas o excretadas, así como por el espectro de especies animales y vegetales no objetivo que son afectadas. De manera general, podría decirse que las formulaciones farmacéuticas son intrínsecamente persistentes y, en consecuencia, difícilmente biodegradables. Lo anterior debido a que, en ocasiones, es necesario que el principio activo atraviese el tracto gastrointestinal antes de su absorción en la sangre y futura distribución hacia su área objetivo.

### Ketokonazol, un contaminante emergente

Ahora hablaremos de este medicamento, un antimicótico azólico, aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos de América en 1981. Es un agente antifúngico sintético de amplio espectro, muy poco soluble en agua y altamente soluble en solventes orgánicos. Se ha determinado que, posterior a una administración oral, aproximadamente 13 por ciento de la dosis se excreta en la orina, y entre 2 y 4 por ciento corresponde al fármaco sin cambios. La ruta principal de excreción es a través de la bilis hacia el tracto intestinal, con aproximadamente 57 por ciento excretado en las heces.

El estudio del daño hormonal que causa ketoconazol ha sido extenso, por ejemplo, se sabe que inhibe la producción de andrógenos testiculares tanto *in vitro* como *in vivo*, causando un menor estímulo en el desarrollo de los caracteres sexuales masculinos causado por este compuesto en fetos masculinos, entre muchos otros. Con base en la gran cantidad de efectos hormonales del ketoconazol en el hombre, existen motivos de preocupación con respecto al impacto de los fungicidas azoles parcialmente similares, utilizados también en la jardinería y la agricultura.

Debido a la detección de efectos perturbadores hormonales en humanos, como el daño a las glándulas suprarrenales; a partir del año 2005 se consideró como un nuevo disruptor endocrino (que altera el equilibrio hormonal de los seres vivos); además, se le atribuye un efecto secundario severo de hepatotoxicidad (daño al hígado) y capacidad de producir interacciones dañinas con otros medicamentos, por lo anterior ha sido limitado por la FDA desde el 2003.

No obstante, a pesar de las advertencias emitidas por diversos organismos de salud, desde el 2003 no se observa una clara disminución en su consumo, la tendencia más bien oscila, registrándose un total de 2 358 069 prescripciones médicas en el año 2017 tan sólo en EUA, lo cual se atribuye a sus diversos y muy variados usos; dicho compuesto es empleado en el tratamiento de infecciones fúngicas superficiales y sistémicas, especialmente en pacientes inmunocomprometidos.

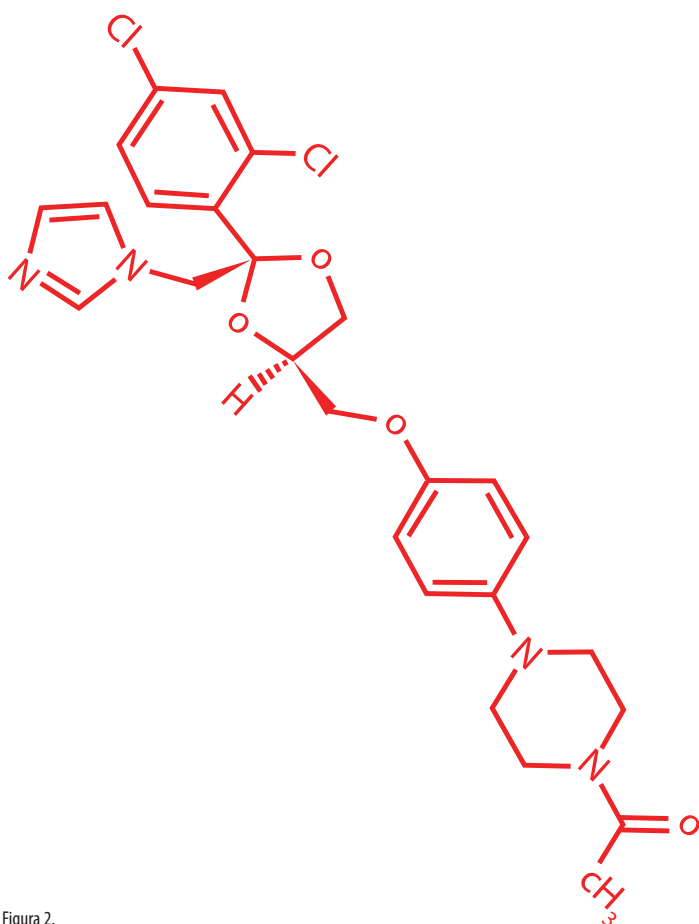


Figura 2.  
Estructura molecular del ketoconazol

El ketoconazol se oferta también como principio activo en shampoo anticaspa al dos por ciento, bajo diversas marcas. Asimismo, generalmente se prescribe para infecciones tópicas como el pie de atleta, la dermatofitosis, la candidiasis, eumicetoma y tiña inguinal. El compuesto también se encuentra en otras presentaciones como la píldora de 200 miligramos (mg), crema al dos por ciento, gel al dos por ciento, espuma al dos por ciento y también se encuentra disponible como mousse tópico. Otro uso es la supresión de la síntesis de glucocorticoides, donde se usa en el tratamiento de la enfermedad de Cushing, una afección causada por la exposición a altos niveles de cortisol durante un tiempo prolongado. Los efectos secundarios del ketoconazol a veces se usan para tratar problemas no fúngicos, por ejemplo, la disminución de la testosterona causada por el medicamento lo hace útil para tratar el cáncer de próstata.

### Biodegradabilidad del ketokonazol

Se puede inferir que, al igual que ocurre con otras formulaciones médicas y productos del cuidado personal, el ketoconazol no es fácilmente biodegradable, por lo que se anticipa que una gran parte de la cantidad consumida desembocará en ecosistemas acuáticos y terrestres, aun después de pasar por los procesos intrínsecos a las plantas tratadoras de agua residual, lo cual resulta evidente, pues se ha detectado ketoconazol en aguas residuales, aguas subterráneas e incluso en agua potable a una concentración de nanogramos y microgramos por litro (Huang, 2012). Lo anterior es alarmante si se toma en cuenta su posible acumulación y persistencia en el medio ambiente.

No obstante, a pesar de los nocivos efectos incluso a dosis bajas del fármaco, así como la imperante necesidad de alternativas para su eficaz degradación, en la actualidad predominan los estudios de control de calidad encaminados a evaluar la estabilidad de las distintas presentaciones comerciales. Es así como la formulación en todas sus variantes es sometida a condiciones de estrés ácido, básico, térmico y oxidativo; de lo que se concluye que la sustancia se mantiene relativamente estable en las condiciones básicas y térmicas. En contra parte, el mayor porcentaje de degradación se alcanza al incurrir en la oxidación y en menor medida a la adición de ácidos. En vista de lo anterior y preocupados por los peligros ecológicos de los productos farmacéuticos que son liberados al medio ambiente y en un esfuerzo por subsanar algunas de las deficiencias asociadas a los métodos de tratamientos físico-químicos convencionales como la ozonización, la degradación ultrasónica y la oxidación foto catalítica, que a veces conducen a la producción de más metabolitos tóxicos que el compuesto original, se ha promovido el desarrollo de enfoques para atacar estos compuestos con microorganismos (Yousefi-Ahmadipour, 2016). No obstante, el uso de técnicas de remediación biológica en la degradación de dicha formulación es prácticamente inexplorado, lo cual representa una excelente oportunidad de inmersión para los investigadores. En este contexto, únicamente se tiene registro del uso de un consorcio de lodos activados procedentes de una planta de tratamiento de aguas residuales de Viinikanlahti, en la ciudad de Tampere, Finlandia, en donde el ketoconazol se consideró tóxico para las



Figura 3.  
Proceso de degradación de fármacos



bacterias del lodo. Asimismo, se han comenzado a utilizar algunas enzimas como la lacasa de *Trametes versicolor* (una seta medicinal) que ha obtenido una biotransformación eficiente de ketoconazol en concentraciones de hasta 0.3 miligramos por mililitro (mg/mL). Es necesario resaltar que el aislamiento e identificación, alcances e impacto ambiental de los compuestos de degradación de ketoconazol son nulamente explorados.

Es así como el conocimiento de su potencial biodegradabilidad se requiere con urgencia para la evaluación precisa de los riesgos ambientales, pues como se ha visto, su persistencia afecta en gran medida la eficiencia de los procesos llevados a cabo en las plantas de tratamiento de aguas residuales, de manera que la selección correcta de tratamientos físicos, biológicos y químicos podría aumentar la eficiencia de eliminación rápidamente (Kreuzinger, 2004). Lo anterior representa una excelente opción para mantener y minimizar la explotación de los recursos hídricos. Una cantidad limitada de agua no contaminada, especialmente para fines agrícolas en el futuro, es uno de los principales desafíos del mundo.

### En busca de una solución

En este contexto, en la Coordinación Académica Región Altiplano perteneciente a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí se evalúa la factibilidad de la biodegradabilidad de ketoconazol. Lo anterior siguiendo un sencillo protocolo en el que, de forma inicial, se necesita evaluar la máxima solubilidad de la formulación comercial del compuesto en agua y evaluar su estabilidad bajo las condiciones encontradas. Posteriormente, es indispensable contar con un análisis de bioprospección; el cual, es

una herramienta que permite detectar poblaciones capaces de tolerar y degradar el compuesto en estudio, para ello el grupo de trabajo evaluó un consorcio proveniente de un suelo contaminado con uno de los compuestos de mayor preocupación ambiental: los bifenilos policlorados; asimismo, se ensayaron diversos inóculos de lodos activados procedentes de distintas plantas tratadoras de aguas residuales situadas en la región Altiplano de San Luis Potosí y la Ciudad de México. Los resultados se mostraron concluyentes: el compuesto presentó altas tasas de biodegradación con algunos de los microorganismos ensayados, los porcentajes de degradación alcanzados oscilan entre 61 y 97 por ciento en 24 horas. No obstante, un consorcio de lodos activados procedente de una planta tratadora de aguas residuales, fue seleccionado para pruebas posteriores, pues se advierte la total degradación del antimicótico en aproximadamente 48 horas en un sistema con una concentración de 0.2 mg/mL de ketoconazol; actualmente, la investigación continúa en curso con el propósito de optimizar el proceso y detectar los metabolitos generados.

En la actualidad es preciso apostar por tecnologías de biorremediación ambiental que permitan remitir en alguna medida el estratosférico daño causado al medio ambiente, sobre todo al hablar de los llamados compuestos refractarios, los cuales, como se ha venido diciendo, poseen la capacidad de permanecer durante años en el medio ambiente con todas las repercusiones que ello conlleva, sumado al aumento del consumo general y el número creciente de sustancias activas que se venden, lo que representa un reto ambiental cada vez mayor. **UP**



### GUADALUPE ABIGAÍL REYES PALACIOS

Es egresada de la carrera de Ingeniería Química de la Coordinación Académica Región Altiplano de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.



### Referencias bibliográficas:

- Ebele, A. J., Abdallah, M. A. E. y Harrad, S. (2017). Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. *Emerging Contaminants*, 3(1), pp. 1-16.
- Huang, Q., Zhang, K., Wang, Z., Wang, C. y Peng, X. (2012). Enantiomeric determination of azole antifungals in wastewater and sludge by liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 403, pp. 1751-1760.
- Kreuzinger, N., Clara, M., Strenn, B. y Kroiss, H. (2004). Relevance of the sludge retention time (SRT) as design criteria for wastewater treatment plants for the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals from wastewater, *Water Science Technology*, 50(5), pp. 149-156.
- Wielogórska, E., Elliott C., Danaher, M., Chevallier, O. y Connolly L. (2015). Validation of an ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for detection and quantitation of 19 endocrine disruptors in milk. *Food Control*, 48, pp. 48-55.
- Yousefi-Ahmadipour, A., Bozorgi-Koshalshahi, M., Mogharabi, M., Amini, M., Ghazi-Khansari, M. y Faramarzi, M. A. (2016). Laccase-catalyzed treatment of ketoconazole, identification of biotransformed metabolites, determination of kinetic parameters, and evaluation of micro-toxicity. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 133, pp. 77-84.