

Ciprofloxacino y sulfametoxazol en ecosistemas acuáticos: de las alteraciones moleculares a la resistencia antimicrobiana



**Brenda Elizabeth Palemón
Sotelo
AEMED**

palemonbrenda@gmail.com



**Luz Adriana Romero
Vázquez
AEMED**

al2253803620@azc.uam.mx

La resistencia antimicrobiana suele asociarse con el uso inadecuado de antibióticos en la práctica clínica; sin embargo, esta visión resulta insuficiente para explicar la complejidad del problema. Una fracción importante de estos fármacos alcanza los ecosistemas acuáticos a través de aguas residuales domésticas, descargas hospitalarias, actividades pecuarias, acuicultura y una disposición inadecuada de medicamentos (1,2). En estos ambientes permanecen biológicamente activos e interactúan con microorganismos y organismos acuáticos, generando efectos que trascienden la simple selección de bacterias resistentes.

Esta realidad obliga a replantear la forma en que entendemos la contaminación farmacéutica. Durante muchos años se asumió que los antibióticos presentes en el ambiente representaban un problema principalmente porque favorecen la aparición de bacterias resistentes. No obstante, la evidencia reciente demuestra que su impacto es considerablemente más amplio. Estos compuestos modifican la expresión génica, alteran procesos fisiológicos esenciales, afectan la estructura de las comunidades microbianas e inducen respuestas adaptativas en numerosos organismos acuáticos. En conjunto, esta evidencia sugiere que la resistencia antimicrobiana representa solo una de las consecuencias derivadas de alteraciones moleculares inducidas por los antibióticos en los ecosistemas acuáticos.

Uno de los hallazgos más relevantes de la última década es que la expresión génica se ha consolidado como uno de los biomarcadores más sensibles para evaluar el impacto de los contaminantes emergentes. A diferencia de parámetros clásicos como la mortalidad, el crecimiento o la reproducción, los cambios transcriptómicos permiten detectar respuestas tempranas incluso cuando los organismos no presentan signos visibles de daño. Esto evidencia una limitación importante de los métodos tradicionales de evaluación ecotoxicológica, que podrían subestimar alteraciones biológicas relevantes al centrarse únicamente en efectos observables. (Ver tabla 15.4.1)

En este sentido, la evidencia experimental indica que la exposición de *Sparus aurata* al ciprofloxacino modifica la expresión de genes como *crh*, *crhbp* y *trh*, relacionados con la regulación neuroendocrina y la respuesta al estrés (3). La activación de los ejes HPI y HPT sugiere que estos organismos redirigen recursos fisiológicos para responder al estrés químico inducido por el antibiótico. Aunque esta respuesta puede interpretarse como un mecanismo de adaptación, también implica un costo energético que podría comprometer funciones esenciales como el crecimiento, la reproducción y la capacidad de responder a otros factores ambientales. Estos resultados sugieren que la ausencia de mortalidad inmediata no debe interpretarse como ausencia de impacto

ecológico, ya que la activación sostenida de respuestas fisiológicas implica un costo energético para los organismos.

Otro mecanismo ampliamente documentado corresponde al estrés oxidativo inducido por estos compuestos. Diversos estudios muestran que el ciprofloxacino y el sulfametoxazol incrementan la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), promoviendo la regulación de genes como SOD, CAT, GPx y GST (4,7). Aunque estos mecanismos buscan limitar el daño oxidativo, mantenerlos activados de manera constante implica un elevado costo energético. La energía utilizada para reparar daños celulares deja de estar disponible para procesos como el crecimiento, la reproducción o la respuesta frente a otros factores de estrés. En consecuencia, incluso concentraciones ambientalmente relevantes pueden afectar la capacidad adaptativa de las poblaciones acuáticas sin provocar efectos letales inmediatos.

Los cambios tampoco se limitan al metabolismo. Estudios transcriptómicos han identificado alteraciones en genes relacionados con la inmunidad, la inflamación y la señalización celular, entre ellos IL-8, JAK2 y STAT2, además de modificaciones en rutas metabólicas y mecanismos de reparación del ADN (8,9). Estos resultados indican que los antibióticos actúan como moduladores moleculares capaces de afectar simultáneamente múltiples procesos biológicos. Este aspecto suele pasar desapercibido cuando el monitoreo ambiental se limita únicamente a determinar la concentración de un contaminante.

Antibiótico	Mecanismo de resistencia	Efectos en biota acuática	Riesgo para salud humana
Ciprofloxacino	Mutaciones en <i>gyrA</i> y <i>parC</i> , respuesta SOS	Estrés oxidativo, daño genético, alteración de la microbiota	Selección de bacterias resistentes
Sulfametoxazol	Genes <i>sul</i> y <i>dfr</i> , integrones y plásmidos	Alteración transcriptómica y estrés celular	Diseminación de ARGs
Ambos	Transferencia horizontal de genes	Incremento de ROS y cambios fisiológicos	Riesgo por cadena alimentaria

Tabla 15.4.1. Elaboración propia con base en la literatura científica consultada: Comparación de los mecanismos de resistencia y los efectos del ciprofloxacino y el sulfametoxazol sobre la biota acuática y la salud humana. La tabla compara los principales mecanismos de resistencia bacteriana asociados con el ciprofloxacino y el sulfametoxazol, así como sus efectos sobre la biota acuática y los riesgos potenciales para la salud humana. El ciprofloxacino desarrolla resistencia principalmente mediante mutaciones en los genes *gyrA* y *parC* y la activación de la respuesta SOS, mientras que el sulfametoxazol lo hace a través de los genes *sul* y *dfr*, integrones y plásmidos. Ambos antibióticos favorecen la transferencia horizontal de genes de resistencia, inducen alteraciones fisiológicas y estrés oxidativo en organismos acuáticos, y contribuyen a la selección y diseminación de bacterias resistentes y genes de resistencia a antibióticos (ARGs), con posible propagación a través de la cadena alimentaria.

Al mismo tiempo, mientras los organismos superiores intentan adaptarse a estos cambios fisiológicos, las bacterias desarrollan estrategias que les permiten sobrevivir y evolucionar. Concentraciones subinhibitorias de ciprofloxacino favorecen mutaciones en *gyrA* y *parC*, activan la respuesta SOS mediada por *recA* e incrementan la frecuencia de mutaciones, acelerando la aparición de cepas resistentes (10,12). Resulta particularmente preocupante que concentraciones de ciprofloxacino muy inferiores a la concentración mínima inhibitoria (CMI) sean suficientes para ejercer presión selectiva sobre las

poblaciones bacterianas (13). Este hallazgo cuestiona los criterios tradicionales utilizados para evaluar el riesgo ambiental de los antibióticos y evidencia que incluso las concentraciones consideradas "ambientalmente seguras" pueden favorecer la evolución de la resistencia antimicrobiana.

En el caso del sulfametoxazol, la selección de genes *sul1*, *sul2* y *dfrA*, frecuentemente asociados con integrones y plásmidos móviles, facilita la transferencia horizontal de genes entre diferentes especies bacterianas (14–16). Esta capacidad de intercambio genético transforma los ecosistemas acuáticos en espacios donde la resistencia puede amplificarse y dispersarse de forma continua. Así, los cuerpos de agua dejan de ser simples receptores de contaminación para convertirse en auténticos escenarios de evolución bacteriana (*Ver tabla 15.4.2.*).

Diversos estudios en biofilms y comunidades microbianas acuáticas respaldan esta idea. Se ha observado un incremento en la abundancia de genes de resistencia antimicrobiana, acompañado por cambios en la composición de las comunidades bacterianas y una mayor presencia de microorganismos potencialmente patógenos (2,17,19). Desde una perspectiva ecológica, esto significa que la contaminación farmacéutica modifica no sólo a organismos individuales, sino también las interacciones que sostienen el funcionamiento de los ecosistemas. A pesar de esta evidencia, gran parte de los programas de monitoreo ambiental continúan enfocándose en determinar únicamente la concentración de los contaminantes.

Gen	Función	Antibiótico asociado
<i>gyrA</i>	Resistencia a fluoroquinolonas	Ciprofloxacino
<i>parC</i>	Alteración topoisomerasa IV	Ciprofloxacino
<i>sul1/sul2</i>	Resistencia a sulfonamidas	Sulfametoxazol
<i>dfrA</i>	Resistencia a trimetoprim	TMP-SMX
<i>recA</i>	Activación respuesta SOS	Ciprofloxacino

Tabla 15.4.2. Elaboración propia con base en la literatura científica consultada: Genes de resistencia bacteriana asociados al ciprofloxacino y al sulfametoxazol/trimetoprim (TMP-SMX)

La tabla resume los principales genes implicados en la resistencia bacteriana a ciprofloxacino y sulfametoxazol/trimetoprim (TMP-SMX), indicando su función y el antibiótico con el que se asocian. Los genes *gyrA* y *parC* confieren resistencia a las fluoroquinolonas mediante alteraciones en la ADN girasa y la topoisomerasa IV, respectivamente. Los genes *sul1/sul2* están relacionados con la resistencia a las sulfonamidas, mientras que *dfrA* confiere resistencia al trimetoprim. Además, el gen *recA* participa en la activación de la respuesta SOS, un mecanismo que favorece la adaptación bacteriana y la adquisición de resistencia tras la exposición al ciprofloxacino. Esta información destaca los principales determinantes genéticos involucrados en la resistencia a estos antimicrobianos.

Aunque esta información resulta indispensable, por sí sola es insuficiente para comprender el verdadero alcance de sus efectos biológicos. Dos ecosistemas con concentraciones similares pueden responder de manera completamente diferente dependiendo de su composición microbiana, de la presencia simultánea de otros contaminantes y de las condiciones ambientales. Por ello, incorporar herramientas transcriptómicas, metagenómicas y biomarcadores moleculares permitiría detectar alteraciones tempranas antes de que los

efectos sean irreversibles.

Esta situación pone de manifiesto uno de los principales desafíos de la investigación ambiental contemporánea. Continuar evaluando la contaminación farmacéutica exclusivamente mediante parámetros fisicoquímicos implica ignorar los procesos biológicos que preceden a los cambios ecológicos observables. Antes de observar cambios visibles en la estructura de los ecosistemas, los antibióticos ya han comenzado a alterar la expresión génica, las rutas metabólicas y la capacidad adaptativa de numerosos organismos. Incorporar biomarcadores moleculares y herramientas ómicas a los programas de monitoreo permitiría detectar estas alteraciones en etapas tempranas y fortalecer las estrategias de prevención.

En conjunto, la evidencia disponible indica que los efectos de los antibióticos sobre los ecosistemas acuáticos comienzan a nivel molecular mucho antes de manifestarse mediante cambios ecológicos observables. En consecuencia, la incorporación de biomarcadores transcriptómicos y herramientas ómicas en los programas de monitoreo ambiental podría mejorar la detección temprana del riesgo ecológico y aportar información relevante para las estrategias de vigilancia bajo el enfoque One Health.

REFERENCIAS

1. Zainab SM, Junaid M, Xu N, Malik RN. Antibiotics and antibiotic resistant genes (ARGs) in groundwater: a global review on dissemination, sources, interactions, environmental and human health risks. *Water Res.* 2020;187:116455. doi:10.1016/j.watres.2020.116455
2. Zhang Z, Wang Y, Chen B, Lei C, Yu Y, Xu N, et al. Xenobiotic pollution affects transcription of antibiotic resistance and virulence factors in aquatic microcosms. *Environ Pollut.* 2022;306:119396. doi:10.1016/j.envpol.2022.119396
3. Fernandez R, Colás-Ruiz NR, Martínez-Rodríguez G, Lara-Martín PA, Mancera JM, Trombini C, et al. The antibacterials ciprofloxacin, trimethoprim and sulfadiazine modulate gene expression, biomarkers and metabolites associated with stress and growth in gilthead sea bream (*Sparus aurata*). *Aquat Toxicol.* 2022;250:106243. doi:10.1016/j.aquatox.2022.106243
4. Xu D, Xie Y, Li J. Toxic effects and molecular mechanisms of sulfamethoxazole on *Scenedesmus obliquus*. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2022;232:113258. doi:10.1016/j.ecoenv.2022.113258
5. Trombini C, Kazakova J, Montilla-López A, Fernández-Cisnal R, Hampel M, Fernández-Torres R, et al. Assessment of pharmaceutical mixture (ibuprofen, ciprofloxacin and flumequine) effects to the crayfish *Procambarus clarkii*: a multilevel analysis (biochemical, transcriptional and proteomic approaches). *Environ Res.* 2021;200:111396. doi:10.1016/j.envres.2021.111396
6. Chen S, Shen Z, Ding J, Qu M, Li T, Tong M, et al. Sulfamethoxazole induced systematic and tissue-specific antioxidant defense in marine mussels (*Mytilus galloprovincialis*): implication of antibiotic's ecotoxicity. *Chemosphere.* 2021;279:130634. doi:10.1016/j.chemosphere.2021.130634
7. Wang Q, Zhou X, Jin Q, Zhu F. Effects of the aquatic pollutant sulfamethoxazole on the innate immunity and antioxidant capacity of the mud crab *Scylla paramamosain*. *Chemosphere.* 2024;349:140775. doi:10.1016/j.chemosphere.2023.140775
8. Guo J, Zhang Y, Mo J, Sun H, Li Q. Sulfamethoxazole-altered transcriptome in green alga *Raphidocelis subcapitata* suggests inhibition of translation and DNA damage repair. *Front Microbiol.* 2021;12:541451. doi:10.3389/fmicb.2021.541451
9. Ye T, He S, Li J, Luo J, Yang S, Wang P, et al. Metagenomic and transcriptomic analysis revealing the impact of oxytetracycline and ciprofloxacin on gut microbiota and gene expression in the Chinese giant salamander (*Andrias davidianus*). *Aquat Toxicol.* 2024;271:106925. doi:10.1016/j.aquatox.2024.106925
10. Shariati A, Arshadi M, Khosrojerdi MA, Abedinzadeh M, Ganjalishahi M, Maleki A, et al. The resistance mechanisms of bacteria against ciprofloxacin and new approaches for enhancing the efficacy of this antibiotic. *Front Public Health.* 2022;10:1025633. doi:10.3389/fpubh.2022.1025633
11. Zabłotni A, Schmidt M, Siwińska M. The SOS response activation and the risk of antibiotic resistance enhancement in *Proteus* spp. strains exposed to subinhibitory concentrations of ciprofloxacin. *Int J Mol Sci.* 2024;26(1):119. doi:10.3390/ijms26010119
12. Recacha E, Kurokpa B, Díaz-Díaz S, García-Montaner A, González-Tortuero E, Docobo-Pérez F, et al. Impact of suppression of the SOS response on protein expression in clinical isolates of *Escherichia coli* under antimicrobial pressure of ciprofloxacin. *Front Microbiol.* 2024;15:1379534. doi:10.3389/fmicb.2024.1379534
13. Gestels Z, Abdellati S, Kenyon C, Manoharan-Basil SS. Ciprofloxacin concentrations 100-fold lower than the MIC can select for ciprofloxacin resistance in *Neisseria subflava*: an in vitro study. *Antibiotics.* 2024;13(6):560. doi:10.3390/antibiotics13060560
14. Kime L, Waring T, Mohamad M, Mann BF, O'Neill AJ. Resistance to antibacterial antifolates in multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*: prevalence estimates and genetic basis. *J Antimicrob Chemother.* 2023;78(5):1201-10. doi:10.1093/jac/dkad063
15. Hu LF, Chang X, Ye Y, Wang ZX, Shao YB, Shi W, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole mediated by acquisition of sul and dfrA genes in a plasmid-mediated class 1 integron. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;37(3):230-4. doi:10.1016/j.ijantimicag.2010.10.025
16. Lau SH, Hsu JT, Chen YJ, Li ZF, Chao WL, Yeh SL, et al. Sub-lethal concentration of sulfamethoxazole affects the growth performance of milkfish (*Chanos chanos*), the microbial composition of antibiotic-resistant bacteria and the prevalence of sulfonamide-resistance genes in mariculture. *Mar Pollut Bull.* 2022;182:113989. doi:10.1016/j.marpolbul.2022.113989
17. Kraupner N, Ebmeyer S, Bengtsson-Palme J, Fick J, Kristiansson E, Flach CF, et al. Selective concentration for ciprofloxacin resistance in *Escherichia coli* grown in complex aquatic bacterial biofilms. *Environ Int.* 2018;116:255-68. doi:10.1016/j.envint.2018.04.029
18. Ohore OE, Zhang S, Guo S, Addo FG, Manirakiza B, Zhang W. Ciprofloxacin increased abundance of antibiotic resistance genes and shaped microbial community in epiphytic biofilm on *Vallisneria spiralis* in mesocosmic wetland. *Bioresour Technol.* 2021;323:124574. doi:10.1016/j.biortech.2020.124574
19. Peng X, Zhang X, Zhang S, Li Z, Zhang H, Zhang L, et al. Revealing the response characteristics of periphyton biomass and community structure to sulfamethoxazole exposure in aquaculture water: the perspective of microbial network relationships. *Environ Pollut.* 2024;344:123301. doi:10.1016/j.envpol.2024.123301