

LA SULFAMIDA: PRIMER ANTIBIÓTICO SINTÉTICO QUE AÚN PERMANECE UN VISTAZO AL AYER Y HOY DE LAS SUFALMIDAS

Sulfamide: first synthetic antibiotic that still remains A look at yesterday and today of sulfonamides

Gabriela Bairán Pérez , Eduardo Torres Ramírez y Edith Chávez Bravo

Estudiante de doctorado en Ciencias Ambientales, ICUAP, BUAP

Centro de Química, ICUAP, BUAP

Centro de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas, BUAP, Edificio: IC11 Ciudad Universitaria,
Prolongación de la 24 sur.
(222) 2295500 ext. 2540

gabriela.bairan@alumnos.buap.mx
eduardo.torres@correo.buap.mx
edith.chavez@correo.buap.mx

Abstract

With the sulfonamides, the development of synthetic antibiotics began, at the time it was a great incentive for pain and relief of many diseases that saved many human lives, in addition, they were the basis for the generation of new antibiotics for human and animal infections. Sulfonamides have played a key role in the recovery of health. However, the excessive use of these antibiotics together with their abuse in different productive activities such as: livestock, have caused their appearance in different environmental compartments and are called emerging contaminants. The presence and permanence of these contaminants represents a risk to environmental health and the population because they are ecotoxic and teratogenic and favor the acquisition of antibiotic resistance in both pathogenic and native bacteria.

Keywords: sulfonamides, synthetic antibiotics, human and animal infections.

Resumen

Con las sulfamidas se inició la elaboración de antibióticos sintéticos, en su momento fue un gran aliciente para el dolor y el alivio de muchas enfermedades que permitieron salvar muchas vidas humanas, además, fueron la base para la generación de nuevos antibióticos para infecciones humanas y de animales. Las sulfamidas han tenido un papel clave para la recuperación de la salud. Sin embargo, el uso desmedido de estos antibióticos junto con su abuso en diferentes actividades productivas como: la crianza de animales, han provocado su aparición en diferentes compartimentos ambientales y denominados contaminantes emergentes. La presencia y permanencia de estos contaminantes representa un riesgo a la salud ambiental y la población, porque son ecotóxicos y teratogénicos, además favorecen la adquisición de resistencia a antibióticos tanto en bacterias patógenas como en bacterias autóctonas.

Palabras clave: sulfamidas, antibiótico sintético, infecciones humanas y animales

El inicio y la época de oro de la sulfamida

Aun cuando el mundo estaba sumergido en conquistas territoriales y guerras, no había antibióticos y los heridos llegaban a morir por infecciones bacterianas o se curaban según sus propias reservas; sin embargo, había rincones de ciencia donde pocos hombres trabajaban por hallar un alivio a los males-tares y a las complicaciones de heridas de guerra. Fue hasta 1908, cuando se empezaron a producir los primeros compuestos sintetizados que servían como colorantes, pero no había interés por sus propiedades terapéuticas y menos se sospechaba que algunos compuestos tenían poder bactericida (Iyer, 2008; Solberg, 2013).

De pronto todo cambió, en un mismo año (1935), aparecieron diversos trabajos de alemanes, franceses e ingleses, con la contribución de sustancias dirigidas a combatir las infecciones bacterianas; sin embargo, de manera un tanto discreta, el patólogo alemán Gehrard Domagk, discípulo de Paul Ehrlich, descubrió que existía un compuesto químico especial para matar a las bacterias sin intoxicar a las personas. Demostró las extraordinarias propiedades bactericidas de un producto derivado del azufre, un colorante rojo comercializado con el nombre de Prontosil Rubrum, previamente sintetizado por los químicos Klarer y Mietz en 1932, años más tarde denominado como sulfamida o sulfa. Domagk en un inicio lo probó con ratones infectados con estreptococos, logrando que continuarán viviendo ante tal infección letal, después se utilizó para proteger conejos y ratones contra estreptococos y estafilococos (Bentley, 2009; Iyer, 2008). Finalmente, al observar resultados favorables, se animó a probarlo con seres humanos, la primera fue su hija, quien estaba enferma de una infección generalizada (septicemia) y gracias al tratamiento consiguió salvarla. Por su extraordinaria aportación, Domagk fue galardonado en 1938 y hasta 1947 le otorgaron el premio Nobel en Medicina (Christensen, 2021; Schwartz, 2004).

A finales de 1936 y principios de 1937, la propaganda del producto se encargó de informar que era eficaz para la lucha contra las infecciones, por lo que se empezó a utilizar en todos los rincones del mundo. Las grandes fábricas de productos medicinales enviaban a los médicos folletos explicando el nuevo producto y sus derivados, se escuchaba de inesperadas curaciones, la gente comentaba diversas historias sobre agonizantes salvados, y los médicos le recomendaban para las infecciones; era definitivo, su aplicación terminaba con muchas enfermedades. Dicho producto tomó tanta populari-

dad y confianza, que la gente compraba comprimidos y los ingerían con cualquier pretexto, hasta con la gripe y el resfriado común sin prescripción médica y, como es natural, aparecieron los desastres; por ejemplo, en 1937 hubo un reporte de cientos de personas intoxicadas por consumir la sulfamida. Sin embargo, como era el único antibiótico disponible en ese tiempo (fue previo a la penicilina), la sulfamida continuó prosperando a inicios de la segunda guerra mundial, de hecho, se utilizaba en polvo y formaba parte del botiquín de primeros auxilios de los soldados, quienes la utilizaban sobre las heridas abiertas, por lo que, cientos de empresas fabricaban decenas de miles de toneladas de las formulaciones de la sulfamida (Hutchings et al., 2019; Iyer, 2008; Schwartz, 2004) (Figura 1).

Antes, con las sulfamidas se podía tratar una amplia gama de infecciones bacterianas causadas por estreptococos, incluyendo la fiebre puerperal, las infecciones de la sangre y la erisipela; además, poseía un menor efecto sobre las infecciones causadas por otros cocos; en la actualidad se limita su uso en infecciones urinarias (Bentley, 2009; Hutchings et al., 2019; Solberg, 2013).



Figura 1. Presentaciones del Prontosil (colorante rojo azoico). Su consumo inició en la época de los 40, el color naranja de su estructura química representa la parte bactericida, la sulfamida. (Adaptado de la referencia (Donoso & Santis, 2020))

Modificaciones del producto para su uso terapéutico

El prontosil, desde su descubrimiento se sabía que era un colorante azoico, su uso era eficaz in vivo, pero cuando se sometió a experimentos in vitro, se reportó que era inactivo.

No obstante, un grupo de investigadores franceses liderados por Ernest Fourneau, del Instituto Pasteur, descubrieron que el prontosil se metaboliza en dos porciones dentro del cuerpo, una inactiva que libera el colorante y otra activa, un compuesto pequeño, incoloro, denominada sulfamida o sulfonamida, derivado de la hidrogenólisis del grupo azo, producido por las reductasas hepáticas (Hutchings et al., 2019). Por consiguiente, los químicos se dedicaron a sintetizar el nuevo fármaco, tomando como guía la parte activa para ser inyectada con todo su poder bactericida, pero ahora de-

nominada como sulfanilamida (Christensen, 2021; Iyer, 2008; Zaffiri et al., 2012).

A partir de los trabajos de Fournau (1936) se comercializó como Prontosil Album, una modificación del fármaco original, el cual era incoloro, lo que evitaba el susto de los pacientes al ver su orina teñida de rojo que era producido por el fármaco anterior (originalmente un colorante); a partir de entonces, la sulfanilamida fue el principio de una gran variedad de derivados, a finales de los cuarenta ya se contaban con más de 6,000 de ellos, con tan solo sustituir el hidrógeno de sulfonamida por diversos sistemas heterocíclicos, se obtenían diversos compuestos que fueron denominados sulfamidas (Schwartz, 2004; Solberg, 2013).

Más tarde, en Inglaterra (1938) apareció la sulfapiridina, principalmente para el tratamiento de la neumonía, y un año después los científicos estadounidenses crearon el sulfatiazol, sustancia química que predominó por un tiempo sobre todas las formulaciones de sulfas; con el paso del tiempo fueron apareciendo y entendiendo poco a poco los efectos tóxicos del nuevo producto, de esa forma se perfeccionaron los nuevos compuestos químicos, primero la sulfadiazina, más tarde la sulfaguanidina. En 1941 se empleó con éxito la sulfacetamida por vez primera para el tratamiento de infecciones urinarias; al año siguiente (1942) surge el succinilsulfatiazol o sulfasuxidina como desinfectante intestinal, posteriormente aparecen diversos derivados de las sulfas como sulfametazina y la sulfamerizina (Figura 2).

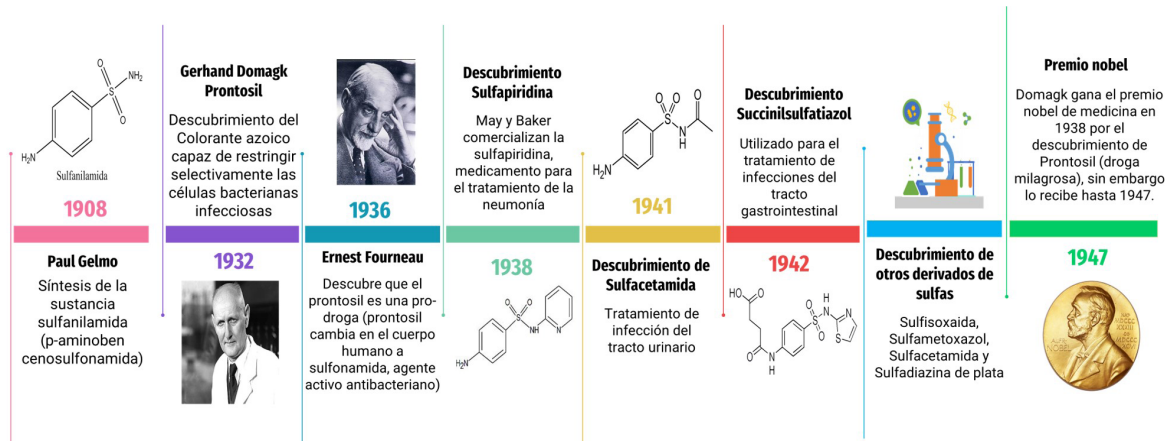


Figura 2. Surgimiento de la sulfamida y sus derivados del producto. (Elaborada a partir de la referencia ((Hutchings et al., 2019; Iyer, 2008; Zaffiri et al., 2012))

¿Cómo actúan las sulfamidas?

Las sulfonamidas no provocan la muerte de las bacterias, sino más bien impiden el desarrollo y la multiplicación del microorganismo, paralizándolas, de ahí que, se denominan, antibióticos sintéticos bacteriostáticos. El principal mecanismo de acción de las sulfas es inhibir la síntesis de folato (ácido fólico), mediante la competencia homóloga estructural del ácido para-amino-benzoico (PABA), el cual se transforma en ácido dihidrofólico, hasta llegar a ácido tetrahidrofólico, que sirve como cofactor para la síntesis de purinas del ADN. Cuando la sulfonamida está presente en lugar de PABA, se inhibe la enzima dihidropteroato sintetasa que da inicio a toda la cascada bioquímica de reducción para la síntesis de ADN (Hutchings et al., 2019; Supuran, 2017) (Figura 3a).

El folato, es uno de los nutrientes más importantes de las bacterias para que se puedan replicar, mantener sus estructuras internas y formar nuevas cadenas de ADN (Figura 3b), por lo que, la bacteria sintetiza el PABA (un precursor nutricional) para garantizar su suministro de ácido fólico, de modo que, cuando está presente la sulfamida, se detiene la formación de ADN y se desestabiliza el existente, hasta lograr la destrucción de la bacteria y la interrupción de su multiplicación (Parra Ruiz et al., 2006; Yousef et al., n.d.).

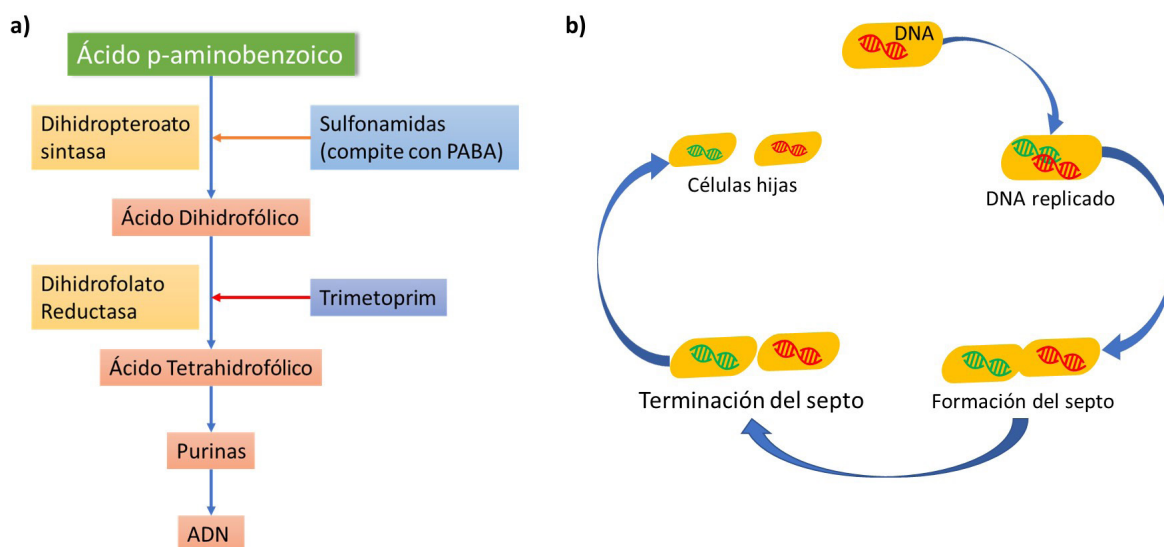


Figura 3. Acción de la sulfonamida y ciclo bacteriano. a) Mecanismo de acción de la sulfonamida, que impide la formación de nuevo ADN. b) Ciclo de reproducción bacteriana sin acción de un antibiótico. (Adaptada de (Calvo & Martínez-Martínez, 2009; Parra Ruiz et al., 2006))

A finales de los 60 y principios de los 70 se habían logrado sintetizar otros compuestos diferentes a antibióticos, como son los diuréticos y antidiabéticos que pueden tener reacción cruzada de resistencia bacteriana a las sulfonamidas; derivado de ello, los químicos fusionaron una sulfonamida, específicamente el sulfametoxazol con trimetoprim conformando un poderoso antibiótico, el cotrimoxazol (Parra Ruiz et al., 2006; Vicente & Pérez-Trallero, 2010).

La unión de sulfametoxazol-trimetoprim permite actuar en dos momentos de la cascada bioquímica, para la obtención de ADN bacteriano, el sulfametoxazol inhibe el primer paso de la cascada bioquímica, puesto que es similar estructuralmente a PABA no deja actuar la dihidropteroato sintetasa, por consiguiente trimetoprim que pertenece al grupo químico diaminopiridina, actúa en el segundo paso de la cascada bioquímica, inhibiendo la enzima dihidrofolato reductasa, de tal forma que ambas sustancias aseguren la interrupción del folato y actúan como bactericida por no permitir el sostén bioquímico y la formación de nuevo ADN (Supuran, 2017; Vicente & Pérez-Trallero, 2010; Yousef et al., n.d.) (Figura 3a).

Farmacocinética de la sulfamida

La administración de la mayoría de las sulfamidas es por vía oral y se absorben a través de la mucosa intestinal, en un menor porcentaje por vía tópica cuando se aplica sobre quemaduras, y también es posible aplicarlas por vía intravenosa o parenteral. Se distribuyen por todo el cuerpo, llegando a diversos tejidos incluido el líquido cefalorraquídeo y atraviesan la placenta. Se metabolizan principalmente en el hígado y se excretan en los riñones. Estos fármacos tienen mucha afinidad con las proteínas por lo que compiten con la bilirrubina por los sitios de unión a la albúmina. Los efectos adversos que puede causar son: prurito, mialgias, artralgias, fotosensibilidad, anemia hemolítica, cristaluria, síndrome de Steven Jhonson, exantemas, necrosis hepática, entre otros. Está colocado en la clase C de los antibióticos porque su uso está contraindicado para mujeres embarazadas (Khan et al., 2019; Parra Ruiz et al., 2006).

Dentro del esquema de profilaxis, las sulfamidas son muy utilizadas para diversas enfermedades como: infecciones urinarias, enfermedades del tracto gastrointestinal, enfermedades respiratorias agudas, enfermedades de transmisión sexual, enfermedades cutáneas, quemaduras, toxoplasmosis, entre otras. Toda esa gran diversidad en el uso para enfermedades se basa en la vida media de las sulfamidas, por lo que se clasifican de acuerdo a su acción: de acción corta, cuando se eliminan rápidamente del cuerpo después de 6 h como sulfasalazina, sulfisoxazole; de acción intermedia cuando se eliminan después de 12 h como sulfadiazina, sulfametoxazol; y de acción larga cuando su eliminación es prolongada después de 100 – 200 h como sulfatiazol, sulfadoxina, entre otros (Dibbern & Montanaro, 2008; Vicente & Pérez-Trallero, 2010).

Las sulfamidas tienen un amplio espectro de acción, que inhibe el crecimiento tanto de bacterias gram positivas como gram negativas y ciertos protozoos, es ineficaz frente a la mayoría de anaerobios obligados. Los principales microorganismos sensibles a sulfas son: *Escherichia coli*, *Shigella* spp, *Aerobacter aerogenes*, *Salmonella*, *Shaphylococcus aureus/album*, *Streptococcus pneumoniae/pyogenes*, *Neisseria meningitidis/gonorrhoeae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus anthracis*, *Clostridios*, *Actinomices bovis/hominis* y *Toxoplasmas* (Chen & Xie, 2018; Khan et al., 2019; Solberg, 2013).

Aplicación de sulfamidas en animales

Desde 1940, se han utilizado un sin fin de tratamientos con antibióticos en animales y han ido cambiando con informes sobre el aumento en la variedad de usos, abusos y la utilización indebida de los mismos. Una variante, es el uso no terapéutico, que sirve para estimular el crecimiento de los animales y tener una mayor eficacia en la alimentación (Lekshmi et al., 2017; Yu et al., 2018).

Para el caso de sulfamidas, también se han utilizado y se siguen usando para animales pequeños (perros y gatos), aves (gallinas), ganado vacuno, porcino y equino. Desde 1937 se realizó el primer uso de sulfamidas para el tratamiento de la mastitis bovina. En 1948 se publicó la primera encuesta epidemiológica sobre la eficacia de este antibiótico, causando un incremento significativo en la tasa de recuperación de la neumonía en el ganado bovino. En ese mismo año se inició la incorporación de las sulfamidas en la alimentación de las aves de corral para prevenir la coccidiosis. En 1958 se reportó que las sulfonamidas (y otros antibióticos: penicilina y eritromicina) cruzaban el torrente sanguíneo y se almacenaba en la leche mediante difusión pasiva, en ganado vacuno y caprino. Fue entonces

que hasta 1969, surgen las primeras normativas europeas para la prevención de riesgos, además de recomendar que los antibióticos no se utilizarán sin prescripción médica (Lees et al., 2021; Prescott, 2017; Yu et al., 2018).

Las diferencias respecto a la metabolización, distribución y excreción de las sulfonamidas en las diferentes especies domésticas fueron investigadas por diversos científicos, y el tiempo demostró que los datos no debían ser extrapolados entre especies. De hecho, un estudio ha demostrado que la concentración sérica de timidina (un antagonista de la acción de la trimetoprima en patógenos como *E. coli*) es alta en ratas, ratones y ganado vacuno, pero baja en perros y en el hombre. Es importante recordar que la combinación de sulfonamidas con diaminopirimidina es muy común en la medicina veterinaria y la trimetoprima fue el compuesto ideal (Boxall, 2010; Lekshmi et al., 2017).

Actualmente, las combinaciones de sulfonamidas con inhibidores de la dihidrofolato reductasa están incluidas en las clases de menor riesgo en términos de salud pública. Por lo tanto, es el momento ideal para optimizar esta clase de antimicrobianos mediante el uso racional de sulfonamida y diaminopirimidina (Cheong et al., 2020; Lees et al., 2021; Yousef et al., n.d.)

Tabla 1. Tipo de sulfamida empleada para tratamiento terapéutico en humanos y animales (Lees et al., 2021).

Sulfamidas	Administrado a	Tratamiento
Sulfametazina	Diversas especies, en particular bovino, ovino y porcino	Control de infecciones respiratorias y gastrointestinales y promover el crecimiento de porcinos
Sulfametoxazol y Sulfisoxazol	En humanos y pequeñas especies	En infecciones urinarias
Sulfatiazol	Utilizada en porcinos y avicultura	Control de enfermedades respiratorias o gastrointestinales
Sulfadimetoxina	Utilizado para pequeños animales	Para enfermedades generalizadas y de tejidos blandos
Sulfadiazina	Para bovinos, equinos y pequeños animales	Se usa en combinación con trimetoprim
Sulfaclopiridazina	En ganado bovino y porcino	Para enfermedades respiratorias y gastrointestinales
Sulfazalazina	En humanos	Diversos tipos de colitis
Sulfacetamida	En humanos	Infecciones oculares, tratamiento tópico
Sulfaquinoxalina	Uso veterinario	

Lo esperado, la resistencia bacteriana ante las sulfamidas

Debido a que las sulfas fueron las primeras drogas usadas con gran efectividad para combatir las infecciones, disminuyendo la morbilidad y mortalidad ocasionadas por diversas infecciones, se generalizó su uso, y entonces empezaron a aparecer los primeros reportes de resistencia bacteriana; debido a esto, y al descubrimiento de fármacos más activos y menos tóxicos, las sulfas fueron dejadas de lado por mucho tiempo. Sin embargo, actualmente, con la recuperación de la sensibilidad de algunas bacterias y la aparición de la trimetoprima, han reconquistado algunas indicaciones importantes en quimioterapia antimicrobiana (Accinelli et al., 2007; Hutchings et al., 2019; Lekshmi et al., 2017).

Lamentablemente con frecuencia, las bacterias que originariamente eran sensibles a las sulfas, fueron desarrollando resistencia tanto in vivo, como in vitro. Se supone que las bacterias resistentes a las sulfonamidas se originan por mutación y selección arbitraria y por transferencia de la resistencia por plásmidos (dicha resistencia generalmente es persistente e irreversible). Las principales estrategias bacterianas para evadir la sulfas y asegurar su cascada bioquímica para la obtención del ácido fólico, son:

- a) Conseguir vías alternas para formar ADN, donde involucren otros nutrientes diferentes al PABA.
- b) Provocar la sobreproducción del precursor nutricional PABA, garantizando la formación de folato.
- c) Mutar el receptor de la dihidropteroato sintetasa para que no se combine con la sulfonamida, pero si con PABA.
- d) Formación de secuencias plasmídicas que originan receptores de baja afinidad al antibiótico y con alta afinidad al precursor nutricional.
- e) Desarrollo de bombas de expulsión para eliminar al antibiótico.

A partir de 1944, se dieron a conocer los primeros reportes de resistencia ante las sulfamidas con un 75-85% de los aislamientos de *Nisseria gonorrhoeae* con resistencia al antibiótico, posteriormente se extendió la resistencia hacia otras especies bacterianas, como: *Nisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Shigella sonnei* y *Salmonella* (Figura 4). Con el paso del tiempo, la comunidad científica descubrió que las bacterias, también pueden adquirir resistencia a antibióticos mediante una transferencia horizontal de genes, es decir, una bacteria receptora puede adquirir genes de resistencia sin haber tenido contacto con el antibiótico mediante una transformación, transducción o conjugación bacteriana. La resistencia a las sulfamidas se confiere por la adquisición de una enzima insensible al antibiótico, que restablece la vía de síntesis del ácido fólico (Baran et al., 2011; Wu et al., 2010), dicha enzima es codificada por los genes: *sul1*, *sul2*, y *sul3*, y resguardados en un plásmido, dicha estructura bacteriana facilita su diseminación a través de las comunidades microbianas (Grenni, 2022; Jiang et al., 2019; Wu et al., 2010).

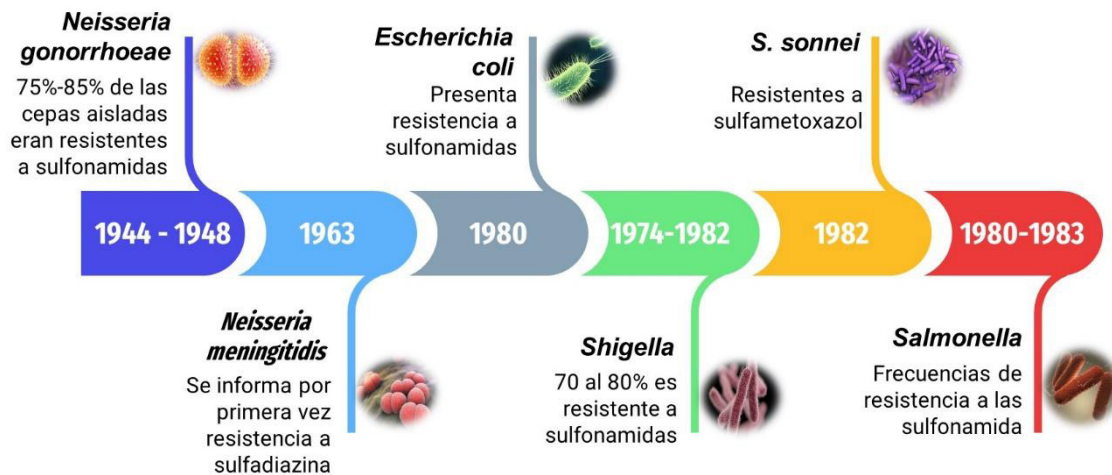


Figura 4. Bacterias reportadas con resistencia a sulfamidas. (Elaborada a partir de la referencia (Eliopoulos & Huovinen, 2001; Then, 1989)

Las sulfamidas como contaminantes del ambiente

Desde que aparecieron las sulfamidas aproximadamente desde hace 80 años y hasta la fecha, aún siguen latentes, aunque muchas de ellas han perdido su efectividad debido a la resistencia bacteriana, su uso es escaso en la medicina humana a diferencia de su elevado uso en la veterinaria, por lo que su producción química, su demanda terapéutica y el uso en la crianza de animales, han provocado que se desplacen y se alojen en diferentes compartimentos ambientales como suelo, agua y alimentos (Jin et al., 2020; Ramirez-Cando et al., 2019). Este desplazamiento suele ser paulatino hacia diferentes rutas, pero se ha acelerado durante las dos últimas décadas, debido a la creciente poblacional, las actividades laborales para una mejor producción de alimentos de origen vegetal y animal (Viana et al., 2021), echemos un vistazo.

Cuando las sulfamidas son ingeridas, algunas cantidades son asimiladas por el organismo y se transforman en mayor o menor medida en subproductos o metabolitos secundarios que regularmente son excretados junto con las cantidades del antibiótico no asimilado por la orina y las heces, que finalmente llegan a aguas residuales urbanas y/o plantas de tratamiento de agua residual donde su proceso suele ser insuficiente. Por otro lado, la aplicación de estiércol animal como abono en campos de cultivo constituye también una ruta de entrada al ambiente, una vez en el suelo puede filtrarse hasta alcanzar acuíferos o corrientes de agua superficial para ser arrastrados (Jin et al., 2020; Straub, 2016). Otras vías de entrada son: el uso de fármacos para animales en crianza o para terapia médica, la filtración de residuos almacenados, los vertidos del proceso de fabricación, la eliminación de fármacos no usados o caducados, la liberación del agua residual de hospitales, entre otros. Una vez excretados los antibióticos (sulfamidas), así como sus respectivos metabolitos pueden continuar transformándose en el ambiente y representar un riesgo para la salud ambiental y la humana, por lo que se les han denominado contaminantes emergentes (Proia et al., 2016; Ramirez-Cando et al., 2019).

Las sulfamidas han sido detectadas en el ambiente en diferentes concentraciones, siendo variable en cada lugar o región, pero estos contaminantes comúnmente se han hallado en el agua superficial, mediante la presencia de sulfametoxazol y la sulfametazina en diferentes cantidades, que van desde

50 ng/L hasta 4.6 g/L (Jia et al., 2011; Straub, 2016; Zhou et al., 2022). Se han detectado, concentraciones más altas a 4 g/L de sulfametoxazol principalmente en arroyos donde se vierten efluentes de plantas de tratamiento de aguas residuales (Proia et al., 2016) y para sulfametazina en concentraciones superiores de 10 g/L como en el río de Croata (caso especial de contaminación) que recibe aguas residuales industriales (Bielen et al., 2017; Jia et al., 2011).

La presencia y permanencia de estos contaminantes en el agua provocan una presión de selección que promueve la aparición y el desarrollo de resistencia a estos antibióticos, además son un riesgo ecotoxicológico para las comunidades microbianas acuáticas naturales (bacterias silvestres, microalgas, protozoos, hongos, entre otros) que son crónicamente expuestas (Białk-Bielińska et al., 2011; Matsuura et al., 2021; Ye et al., 2021). Kergoat y col. (2021) han sido los primeros en demostrar que la presencia de sulfonamidas en el agua, tienen efectos teratogénicos en las diatomeas es decir alteran el desarrollo embrionario produciendo defectos congénitos, perjudicando la diversidad, viabilidad e integridad celular de estos microorganismos (Kergoat et al., 2021).

Por lo anterior, existe una creciente preocupación por la presencia de sulfamidas en cuerpos hídricos y aunque hasta la fecha no existe ninguna normativa que establezca los límites máximos permitidos en éste u otro compartimento ambiental, no deja de representar un riesgo ambiental a corto o mediano plazo.

Si analizamos todo el contexto de las sulfamidas, en un inicio fueron un aliciente para el dolor y alivio de muchas enfermedades que permitieron salvar muchas vidas en tiempos pasados, con el transcurso del tiempo provocaron la innovación de nuevos antibióticos sintéticos para infecciones humanas y de animales. Sin embargo, con el uso desmedido de estos antibióticos y las malas prácticas, han provocado su aparición en diferentes compartimentos ambientales y ahora son consideradas las sulfamidas como contaminantes emergentes del ambiente, porque, representan un riesgo a la salud humana y en el ambiente alteran nichos ecológicos de otras especies por su capacidad ecotóxica y teratogénica, además de ello, favorecen la adquisición de resistencia a bacterias autóctonas como patógenas. Ahora es tiempo de buscar soluciones y no culpables ante ésta problemática, siempre habrá alternativas y propuestas para salvaguardar la salud humana y ambiental.

Bibliografía

- Accinelli, C., Koskinen, W. C., Becker, J. M., & Sadowsky, M. J. (2007). Environmental fate of two sulfonamide antimicrobial agents in soil. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(7), 2677–2682. <https://doi.org/10.1021/jf063709j>
- Baran, W., Adamek, E., Ziemiańska, J., & Sobczak, A. (2011). Effects of the presence of sulfonamides in the environment and their influence on human health. *Journal of Hazardous Materials*, 196, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2011.08.082>
- Bentley, R. (2009). Different roads to discovery; Prontosil (hence sulfa drugs) and penicillin (hence β -lactams). *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 36(6), 775–786. <https://doi.org/10.1007/s10295-009-0553-8>

Białk-Bielińska, A., Stolte, S., Arning, J., Uebers, U., Bösch, A., Stepnowski, P., & Matzke, M. (2011). Ecotoxicity evaluation of selected sulfonamides. *Chemosphere*, 85(6), 928–933. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.06.058>

Bielen, A., Šimatović, A., Kosić-Vukšić, J., Senta, I., Ahel, M., Babić, S., Jurina, T., González Plaza, J. J., Milaković, M., & Udiković-Kolić, N. (2017). Negative environmental impacts of antibiotic-contaminated effluents from pharmaceutical industries. *Water Research*, 126, 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.09.019>

Boxall, A. B. A. (2010). Veterinary medicines and the environment. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 199, 291–314. https://doi.org/10.1007/978-3-642-10324-7_12

Calvo, J., & Martínez-Martínez, L. (2009). Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(1), 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.11.001>

Chen, J., & Xie, S. (2018). Overview of sulfonamide biodegradation and the relevant pathways and microorganisms. *Science of The Total Environment*, 640–641, 1465–1477. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.06.016>

Cheong, M. S., Seo, K. H., Chohra, H., Yoon, Y. E., Choe, H., Kantharaj, V., & Lee, Y. B. (2020). Influence of sulfonamide contamination derived from veterinary antibiotics on plant growth and development. *Antibiotics*, 9(8), 1–18. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9080456>

Christensen, S. B. (2021). Drugs that changed society: History and current status of the early antibiotics: Salvarsan, sulfonamides, and β -lactams. In *Molecules* (Vol. 26, Issue 19). <https://doi.org/10.3390/molecules26196057>

Dibbern, D. A., & Montanaro, A. (2008). Allergies to sulfonamide antibiotics and sulfur-containing drugs. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 100(2), 91–101. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)60415-2](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)60415-2)

Donoso, A., & Santis, D. (2020). A propósito de la epidemia meningocócica chilena (1941-1942): El niño con shock séptico hace 80 años desde la perspectiva médica y social. *Revista Chilena de Pediatría*, 91, 440. <https://doi.org/10.32641/rchped.v91i3.1714>

Eliopoulos, G. M., & Huovinen, P. (2001). Resistance to Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *Clinical Infectious Diseases*, 32(11), 1608–1614. <https://doi.org/10.1086/320532>

Grenni, P. (2022). Antimicrobial Resistance in Rivers: A Review of the Genes Detected and New Challenges. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 41(3), 687–714. <https://doi.org/10.1002/etc.5289>

Hutchings, M. I., Truman, A. W., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. *Current Opinion in Microbiology*, 51, 72–80. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>

Iyer, H. V. (2008). History Revisited—Prontosil Red. *The Journal of Emergency Medicine*, 35(2), 209–210. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2007.07.064>

Jia, A., Hu, J., Wu, X., Peng, H., Wu, S., & Dong, Z. (2011). Occurrence and source apportionment of sulfonamides and their metabolites in Liaodong Bay and the adjacent Liao River basin, North China. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 30(6), 1252–1260. <https://doi.org/10.1002/etc.508>

Jiang, H., Cheng, H., Liang, Y., Yu, S., Yu, T., Fang, J., & Zhu, C. (2019). Diverse Mobile Genetic Elements and Conjugal Transferability of Sulfonamide Resistance Genes (*sul1*, *sul2*, and *sul3*) in *Escherichia coli* Isolates From *Penaeus vannamei* and Pork From Large Markets in Zhejiang, China. *Frontiers in Microbiology*, 10(August). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01787>

Jin, C., Wei, S., Sun, R., Zou, W., Zhang, X., Zhou, Q., Liu, R., & Huang, L. (2020). The Forms, Distribution, and Risk Assessment of Sulfonamide Antibiotics in the Manure–Soil–Vegetable System of Feedlot Livestock. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 105(5), 790–797. <https://doi.org/10.1007/s00128-020-03010-9>

Kergoat, L., Besse-Hoggan, P., Lereboure, M., Beguet, J., Devers, M., Martin-Laurent, F., Masson, M., Morin, S., Roinat, A., Pesce, S., & Bonnineau, C. (2021). Environmental Concentrations of Sulfonamides Can Alter Bacterial Structure and Induce Diatom Deformities in Freshwater Biofilm Communities. *Frontiers in Microbiology*, 12(May). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.643719>

Khan, D. A., Knowles, S. R., & Shear, N. H. (2019). Sulfonamide Hypersensitivity: Fact and Fiction. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 7(7), 2116–2123. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.05.034>

Lees, P., Pelligand, L., Giraud, E., & Toutain, P. L. (2021). A history of antimicrobial drugs in animals: Evolution and revolution. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 44(2), 137–171. <https://doi.org/10.1111/jvp.12895>

Lekshmi, M., Ammini, P., Kumar, S., & Varela, M. F. (2017). The food production environment and the development of antimicrobial resistance in human pathogens of animal origin. *Microorganisms*, 5(1). <https://doi.org/10.3390/microorganisms5010011>

Matsuura, R., Kanehara, R., Kadoya, A., & Suzuki, S. (2021). Adsorption of sulfonamides to marine diatoms and arthropods. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 82(June 2020), 103557. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103557>

Parra Ruiz, J., Pea Monje, A., Martnez Prez, M. ., & Hernndez Quero, J. (2006). Quinolonas. Sulfamidas. Trimetoprima. Cotrimoxazol. *Medicine - Programa de Formaci?N M?Dica Continuada Acreditado*, 9(54), 3538–3543. [https://doi.org/10.1016/s0211-3449\(06\)74213-8](https://doi.org/10.1016/s0211-3449(06)74213-8)

Prescott, J. F. (2017). History and Current Use of Antimicrobial Drugs in Veterinary Medicine. *Microbiology Spectrum*, 5(6). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.arba-0002-2017>

Proia, L., Von Schiller, D., Sánchez-Melsió, A., Sabater, S., Borrego, C. M., Rodríguez-Mozaz, S., & Balcázar, J. L. (2016). Occurrence and persistence of antibiotic resistance genes in river biofilms after wastewater inputs in small rivers. *Environmental Pollution*, 210, 121–128. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2015.11.035>

Ramirez-Cando, L. J., Chicaiza Ramírez, S. E., Ramos López, A. D., & Álvarez, C. I. (2019). Detección de antibióticos betalactámicos, tetraciclinas y sulfamidas como contaminantes emergentes en los ríos San Pedro y Pita del cantón Rumiñahui. *La Granja*, 30(2), 88–102. <https://doi.org/10.17163/lgr.n30.2019.08>

Schwartz, R. S. (2004). Paul Ehrlich's Magic Bullets. *New England Journal of Medicine*, 350(11), 1079–1080. <https://doi.org/10.1056/NEJMp048021>

Solberg, C. O. (2013). Medisinsk historie - Historien om antibiotika. *Tidsskriftet Norsk Lægeforening*, 133(23–24), 2502–2507

Straub, J. O. (2016). Aquatic environmental risk assessment for human use of the old antibiotic sulfamethoxazole in Europe. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35(4), 767–779. <https://doi.org/10.1002/etc.2945>

Supuran, C. T. (2017). Special issue: Sulfonamides. *Molecules*, 22(10). <https://doi.org/10.3390/molecules22101642>

Then, R. L. (1989). Resistance to Sulfonamides. 1, 291–312. https://doi.org/10.1007/978-3-642-74095-4_12

Viana, P., Meisel, L., Lopes, A., De Jesus, R., Sarmiento, G., Duarte, S., Sepodes, B., Fernandes, A., Dos Santos, M. M. C., Almeida, A., & Oliveira, M. C. (2021). Identification of antibiotics in surface-groundwater. A tool towards the ecopharmacovigilance approach: A portuguese case-study. *Antibiotics*, 10(8). <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080888>

Vicente, D., & Pérez-Trallero, E. (2010). Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28(2), 122–130. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.10.002>

Wu, S., Dalsgaard, A., Hammerum, A. M., Porsbo, L. J., & Jensen, L. B. (2010). Prevalence and characterization of plasmids carrying sulfonamide resistance genes among *Escherichia coli* from pigs, pig carcasses and human. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 52(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-52-47>

Ye, C., Shi, J., Zhang, X., Qin, L., Jiang, Z., Wang, J., Li, Y., & Liu, B. (2021). Occurrence and bioaccumulation of sulfonamide antibiotics in different fish species from Hangbu-Fengle River, Southeast China. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(32), 44111–44123. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-13850-5>

Yousef, F., Mansour, O., Herballi, J., & Author, C. (n.d.). IN-VITRO IN-VIVO IN-SILICO JOURNAL ISSN NO: COMING SOON Review Sulfonamides : Historical Discovery Development (Structure-Activity Relationship Notes). 1. www.openaccesspub.org

Yu, L., Song, C., Zhang, C., Fan, L., Qiu, L., Wu, W., Meng, S., Hu, G., & Chen, J. (2018). Occurrence of sulfonamides in fish in the lower reaches of Yangtze River, China and estimated daily intake for understanding human dietary exposure. *Aquaculture*, 495(December 2016), 538–544. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2018.06.033>

Zaffiri, L., Gardner, J., & Toledo-Pereyra, L. H. (2012). History of antibiotics. from salvarsan to cephalosporins. *Journal of Investigative Surgery*, 25(2), 67–77. <https://doi.org/10.3109/08941939.2012.664099>

Zhou, J., Yun, X., Wang, J., Li, Q., & Wang, Y. (2022). A review on the ecotoxicological effect of sulphonamides on aquatic organisms. *Toxicology Reports*, 9(November 2021), 534–540. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.03.034>

Zhu, X., Guo, S., Wang, Z., Du, Q., Xing, Y., Zhang, T., Shen, W., Sang, X., Ling, Y., He, G. (2016). Map-based cloning and functional analysis of YGL8, which controls leaf colour in rice (*Oryza sativa*). *BMC Plant Biology*, 16(1), 1–15.