



**Uleam**  
UNIVERSIDAD LAICA  
ELOY ALFARO DE MANABÍ

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA VIDA Y TECNOLOGÍAS  
CARRERA INGENIERÍA AMBIENTAL**

Modalidad artículo académico previo a la obtención del título de  
Ingeniero Ambiental

**TEMA:**

**“Evaluación de la potencial fitotoxicidad del fármaco  
Cardial B (Benazepril + Espironolactona), en la especie  
*Scenedesmus sp*”**

**AUTOR:**

López Alonzo Luis Enmanuel

**TUTOR:**

Dra. Dayanara Macias Mayorga

MANTA- MANABÍ- ECUADOR

2025

Uleam

## CERTIFICACIÓN

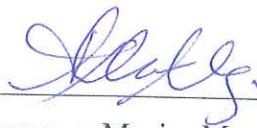
En calidad de docente tutor de la Facultad de Ciencias de la Vida y Tecnologías de la Universidad Laica “Eloy Alfaro” de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría del estudiante **López Alonzo Luis Enmanuel**, legalmente matriculado en la carrera de Ingeniería Ambiental, período académico 2024-2, cumpliendo el total de 384 horas, cuyo tema del proyecto es **“Evaluación de la potencial fitotoxicidad del fármaco Cardial B (Benazepril + Espironolactona) en la especie *Scenedesmus sp*”** La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad de este, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 06 de enero de 2025

Lo certifico,



---

Dayanara Macias Mayorga PhD

**Docente Tutor**

## DECLARACIÓN DE AUTORÍA

López Alonzo Luis Enmanuel, egresado de la facultad de Ciencias de la Vida y Tecnologías, de la carrera de Ingeniería ambiental, libre y voluntariamente declara que la responsabilidad del contenido de la presente investigación titulada **Evaluación de la potencial fitotoxicidad del fármaco Cardial B (Benazepril + Espironolactona) en la especie *Scenedesmus sp*** corresponde exclusivamente al tutor y patrimonio intelectual del autor, dejando establecido que aquellos aportes intelectuales de otros autores se han referenciado debidamente en el texto de dicho trabajo.



---

López Alonzo Luis Enmanuel

CI: 1314686054

## DEDICATORIA

Este trabajo de titulación está dedicado a mí hermana, Angie Vega, pero sobre todo a mi madre, María Fernanda Alonzo Meza, una mujer que admiro mucho por su fortaleza y perseverancia ante las situaciones más difíciles de la vida, sin la cual este logro académico no hubiera sido posible. Gracias por su esfuerzo y sacrificio que realiza día a día, este logro es por y para usted amada madre.

## AGRADECIMIENTO

Agradezco a mi tutora Dayanara Macias, por la oportunidad, el apoyo y conocimientos brindados, a mis distintitos amigos/as como Khiaya, José Luis, Keira, Shannel, Jordy y Willy quienes fueron también una gran red apoyo en distintas etapas a lo largo de esta carrera universitaria, agradezco a todos aquellos que de alguna manera han contribuido en mi crecimiento personal y académico, pero sobre todo quiero agradecer a las dos mujeres que han sido el pilar en mi vida, mi hermana Angie Vega y madre María Fernanda Alonzo Meza, quienes por su dedicación y sacrificio hicieron posible la oportunidad de enfocarme plenamente en mi formación académica y alcanzar este logro.

## Índice

RESUMEN .....	vii
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2.1 Bioensayos con la especie <i>Scenedesmus sp</i> .....	3
2.2 Procesamiento estadístico .....	4
3. RESULTADOS y DISCUSIÓN.....	4
4. CONCLUSIONES.....	6
5. REFERENCIAS.....	8

## **“Evaluación de la potencial fitotoxicidad del fármaco Cardial B (Benazepril + Espironolactona), en la especie *Scenedesmus sp*”**

López Alonzo Luis Enmanuel; Macías-Mayorga Dayanara  
Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí. Facultad de Ciencias de la Vida y Tecnología.  
Carrera de Ingeniería Ambiental.

### **RESUMEN**

El uso de cualquier medicamento ya sea para humanos o animales, tiene un potencial impacto ambiental. Las repercusiones ambientales de los fármacos se dan principalmente cuando sus compuestos activos y metabolitos son excretados por el organismo y entran en el medio ambiente a través de las aguas residuales o la eliminación inadecuada de medicamentos no utilizados. El Cardial B es un medicamento veterinario de uso frecuente, utilizado como vasodilatador mixto y protector cardíaco. El objetivo de este trabajo fue evaluar el riesgo ambiental del fármaco Cardial B (Benazepril + Espironolactona) utilizando la microalga *Scenedesmus sp* como bioindicador. Tres concentraciones de exposición fueron preparadas 50 mg/L, 100 mg/L y 200 mg/L de Cardial B. Los tratamientos más el control fueron testados por triplicado. Se determinó la densidad celular del cultivo al inicio del ensayo y durante las 24, 48, 72, y 96 horas del experimento. Los resultados mostraron una disminución significativa en la densidad celular de *Scenedesmus sp* en todos los tratamientos con respecto al control, durante todos los días de ensayo ( $p < 0,05$ ), y se determinó la concentración letal media (CL50) de 32 mg/L de Cardial B en esta especie. En base a los resultados obtenidos, podemos concluir que el Cardial B representan un riesgo ambiental para los organismos acuáticos.

**Palabras claves:** *Scenedesmus sp*, ensayo de toxicidad, concentración letal media

## 1. INTRODUCCIÓN

La producción y consumo de fármacos a nivel mundial ha aumentado considerablemente en los últimos años, lo que ha generado una problemática ambiental significativa. Muchos de estos medicamentos son desechados inadecuadamente en contenedores de basura o directamente en inodoros, lo que contribuye a su ingreso en los sistemas acuáticos (Jiménez Cartagena, 2011). Tras su uso, los productos farmacéuticos suelen excretarse sin cambios o como metabolitos que llegan a las aguas residuales, donde las plantas de tratamiento convencionales no logran eliminarlos completamente (Fent *et al.*, 2006).

En consecuencia, estos compuestos, conocidos como contaminantes emergentes (CE), se han detectado en diversos ambientes acuáticos, incluyendo ríos, lagos y mares (Comber *et al.*, 2018). Originalmente, los productos farmacéuticos no eran considerados contaminantes ambientales, debido a que se desconocía su acumulación en suelos, aguas, aire, y tejidos biológicos. Sin embargo, las aguas residuales de la industria farmacéutica y hospitales presentan una alta carga y una mezcla compleja de estos compuestos, lo que representa un serio problema ambiental (Peñate *et al.*, 2009).

Además, en ocasiones la remoción aparente de fármacos en las plantas de tratamiento de aguas residuales (PTAR) no implica su eliminación definitiva, ya que muchos fármacos se adsorben en los lodos generados, limitando la eficiencia del proceso y contribuyendo a la contaminación de efluentes que afectan las aguas superficiales e incluso, en menor medida, las subterráneas y de agua potable (Santos *et al.*, 2010).

Entre los contaminantes emergentes que generan mayor preocupación se encuentran los productos farmacéuticos y de cuidado personal (PFCP), que se utilizan masivamente para prevenir, controlar y tratar enfermedades en humanos y animales, lo que facilita su entrada constante al ambiente (Uslu *et al.*, 2013).

En particular, el uso creciente de fármacos como analgésicos, antimicrobianos y antihipertensivos, específicamente los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), como el Cardial B, genera una demanda alta y una administración frecuente, incluso con automedicación, aumentando la presencia detectable de estos compuestos en el medio ambiente (Jiménez Cartagena, 2011). El Cardial B, un medicamento IECA empleado para tratar la hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva y proteger los riñones en pacientes diabéticos con proteinuria, representa un compuesto relevante a estudiar por su posible toxicidad en organismos acuáticos (Santos *et al.*, 2010; Fent *et al.*, 2006).

Estos fármacos pueden afectar la salud humana y los ecosistemas acuáticos, aunque su regulación es limitada debido a la falta de datos sobre sus impactos a largo plazo (Jiménez Cartagena, 2011). Los IECA, por ejemplo, pueden alterar funciones endocrinas y reproductivas en peces y otros organismos acuáticos, afectando la biodiversidad al modificar las poblaciones de flora y fauna (Pérez, 2017).

Para evaluar estos impactos, varios estudios han utilizado microalgas como modelos biológicos, ya que estas pueden reflejar la respuesta integrada del ecosistema acuático ante contaminantes y permiten monitorear efectos tóxicos en su fisiología. Por ejemplo, Pérez (2017) demostró que el antibiótico clortetraciclina es muy tóxico para la microalga *Pseudokirchneriella subcapitata*, y que la formulación Glifosato II Atanor afecta a otras especies de microalgas.

Específicamente, la microalga *Scenedesmus sp* es una especie clave en los ecosistemas acuáticos por su rol en la producción primaria y equilibrio ecológico (Neuwoehner y Escher, 2010). Por ello, investigar la fitotoxicidad del Cardial B en *Scenedesmus sp* es fundamental para evaluar los riesgos ambientales derivados de la liberación de este fármaco en cuerpos de agua, dado que hay escasos estudios enfocados en esta relación. Por lo anteriormente expuesto, el objetivo del presente trabajo fue evaluar la potencial toxicidad del fármaco Cardial B en la especie de microalga *Scenedesmus sp* como bioindicador.

## 2. METODOLOGÍA

### 2.1 Bioensayos con la especie *Scenedesmus sp*

El ensayo de toxicidad se realizó en matraces Erlenmeyer de 125 ml de capacidad. Tres concentraciones de exposición fueron testadas (50; 100; 200 mg/l de Cardial B) más un control y fueron testadas por triplicado. En cada uno de los ensayos 100 ml del cultivo de microalga fueron colocado por matraz (unidad experimental). A cada matraz se le añadió la concentración del fármaco de manera que quedó disuelta en los 100 ml de microalga. A las 24, 48, 72 y 96 horas de exposición se realizó el conteo de microalgas en cada tratamiento. Para el conteo celular se utilizó una cámara de Neubauer (Fig. 1) de 0,1 mm de profundidad, la cual consta de nueve cuadrados con lados de 1 mm (área total de recuento = 9 mm<sup>2</sup>). Cada uno de los cuales corresponde a un volumen de 0,1 µl. Para la observación de las microalgas se utilizó el microscopio óptico binocular (LABOMED, modelo Lx500).

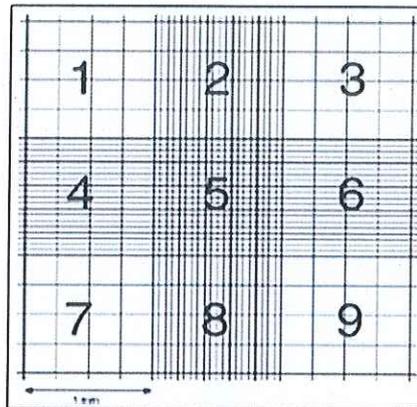


Fig. 1 Cuadrantes de la Cámara Neubauer. Se realizó el conteo de la densidad celular en los cuadrantes 1, 3, 7 y 9.

La fórmula para la determinación de la densidad celular es la siguiente:

$$DC = N \times 10^4 \times (F.d)$$

Dónde:

DC = densidad celular ( $\times 10^4$  cel/ml)

N = promedio de células presentes en 1 mm<sup>2</sup> (0,1 µl). Este número de células se divide de acuerdo con el número de cuadrantes contados. Por ejemplo, si se contaron 245 en los 4 cuadrantes de una de las dos cámaras, entonces la población de células corresponde a: 61,25x10<sup>4</sup> cel/ml.

10<sup>4</sup> = factor de conversión de 0,1 µl a 1 ml

F.d = factor de dilución (cuando se considera necesario diluir la muestra).

$$F.d: (\text{Vol } i.+ \text{Vol. F} / \text{vol. i}).$$

## 2.2 Procesamiento estadístico

La normalidad de los datos se revisó a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov, y la homocedasticidad mediante la prueba de Levene. Un análisis de varianza de una vía (ANOVA) se aplicó para determinar si existe o no diferencia significativa entre los tratamientos de exposición. Una prueba de Tukey se utilizó para identificar que medias son distintas. Los análisis fueron realizados a través del programa estadístico Instad Pad Grafic.

## 3. RESULTADOS y DISCUSIÓN

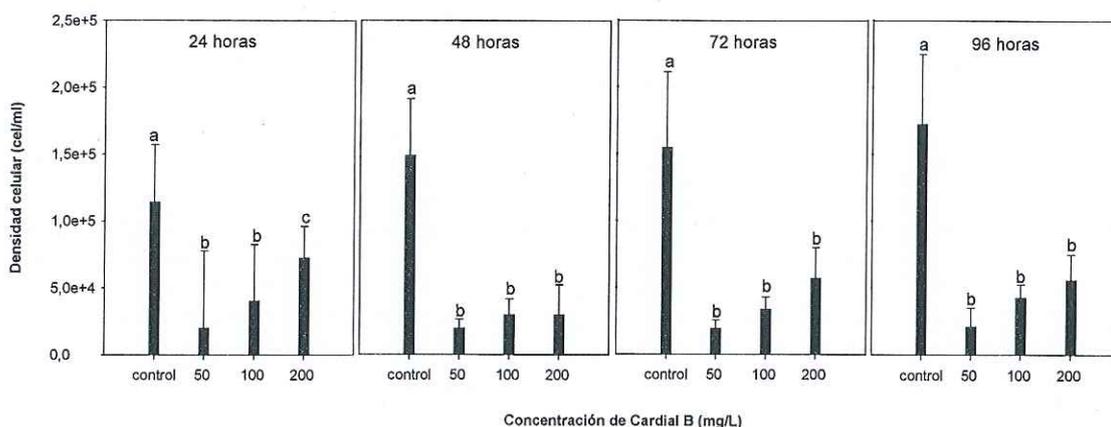


Figura 2. Densidad celular de *Scenedesmus sp* expuesta a diferentes concentraciones (50; 100; 200 mg/L) de Cardial B, durante 24, 48, 72 y 96 horas de exposición. En los análisis estadísticos letras distintas indican diferencias significativas ( $p < 0,05$ )

La exposición a distintas concentraciones de Cardial B ocasionó una disminución de la densidad celular de la especie *Scenedesmus sp* en todos los tratamientos (50, 100 y 200 mg/L) con respecto al control ( $p < 0,05$ ). Este efecto fue observado desde las 24 horas de ensayos. Además, se determinó una concentración letal media a las 24 horas (CL50<sub>24h</sub>) de 32 mg/L.

Esta reducción gradual de la densidad celular coincide con investigaciones previas sobre la toxicidad de medicamentos cardiovasculares en microalgas, como es el caso del propranolol, que inhibió la proliferación de *Scenedesmus vacuolatus* con una CL50 que oscilaba entre 70 y 90 mg/L, dependiendo del pH del medio. Estos hallazgos sugieren que el Cardial B podría compartir una ruta toxicológica similar, afectando procesos celulares esenciales como la permeabilidad celular, el pH intracelular y el potencial de membrana de las células algales (Neuwoehner & Escher, 2011).

Otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), como el Captopril, provocaron una disminución significativa en el crecimiento de *Desmodesmus subspicatus*; una especie de alga con características similares a *Scenedesmus sp.* a una concentración de 168 mg/L. Demostrando que los IECAs, como el Cardial B, tienen la capacidad de interferir en procesos fisiológicos de las microalgas, tales como la división celular, la fotosíntesis, entre otros procesos (Neuwoehner & Escher, 2011). Otro estudio plantea que la espironolactona, un IECA adicional, actúa como un alterador endocrino no solo en peces y otros organismos acuáticos, sino que, debido a su capacidad para modificar la homeostasis iónica y el balance hormonal, también podría afectar procesos fisiológicos esenciales en microalgas como *Scenedesmus sp.* (González Alonso *et al.*, 2017)

Diversos fármacos cardiovasculares como atenolol, propranolol y metoprolol, nodalol, han demostrado ser tóxicos en microalgas a niveles ambientales, además, son muy empleados en la medicina tanto humana como veterinaria, y se han encontrado en cuerpos de agua debido a su insuficiente metabolismo y a su eliminación en los efluentes de las plantas de tratamiento.

En una investigación llevada a cabo por Maszkowska et al. (2014), se determinó que, entre bacterias marinas, bacterias de suelos, algas verdes, lentejas de mar y *S. vacuolatus*, una microalga perteneciente al género *Scenedesmus*, era el organismo más sensible a estos betabloqueadores, especialmente al propranolol, con un valor de EC50 de 24 mg/L, lo que sugiere una inhibición notable en la reproducción algal.

Esta sensibilidad puede ser el resultado de cómo los betabloqueadores perturban procesos celulares esenciales, posiblemente a través de mecanismos como la narcosis o la interacción con receptores no específicos. Aunque los hallazgos indican que el riesgo ambiental de estos compuestos es bajo en concentraciones reales, el efecto sobre organismos fotosintéticos primarios como *Scenedesmus sp* podría tener consecuencias ecológicas importantes, sobre todo considerando exposiciones prolongadas o en presencia de mezclas de contaminantes.

La microalga *Scenedesmus sp.* se emplea extensamente en bioensayos debido a su elevada sensibilidad a contaminantes en desarrollo. La reducción notable de su densidad celular detectada en esta investigación indica que esta especie podría utilizarse como biomarcador para supervisar la presencia de IECA y otros medicamentos en cuerpos acuáticos, tal como lo corroboran otras investigaciones de Pérez (2017) y Fent *et al.* (2006).

#### 4. CONCLUSIONES

- Las microalgas son la base de la red trófica en los ecosistemas acuáticos, por ende, la disminución de la densidad celular de la especie *Scenedesmus sp* expuesta a Cardial B, evidenció la alta toxicidad de este fármaco para estos ecosistemas.

- El valor de CL50 determinado 32mg/L de Cardial B, clasifica a este fármaco en la Categoría Aguda 3 ( $10 < CL50 \leq 100$  mg/L), según el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetados de Productos Químicos (SGA) de las Naciones Unidas.
- Se demuestra la utilidad de la especie *Scenedesmus sp* en la evaluación del riesgo ambiental de fármacos como el Cardial B.

## 5. REFERENCIAS

Christensen, FM. 1998. Pharmaceuticals in the Environment—A Human Risk? *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 28(3):212-221.

Disponible en: <https://doi.org/10.1006/rtp.1998.1253> (consultado el: 4 ago 2025).

Comber, S; Gardner, M; Sörme, P; Leverett, D; Ellor, B. 2018. Active pharmaceutical ingredients entering the aquatic environment from wastewater treatment works: A cause for concern? *Science of The Total Environment* 613-614:538-547.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.09.101> (consultado el: 4 ago 2025).

Fent, K; Weston, AA; Caminada, D. 2006. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology* 76(2):122-159.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2005.09.009> (consultado el: 4 ago 2025).

Jiménez Cartagena, C. 2011. Contaminantes orgánicos emergentes en el ambiente: productos farmacéuticos. *Revista Lasallista de Investigación* 8(2):143-153.

Maszkowska, J; Stolte, S; Kumirska, J; Łukaszewicz, P; Mioduszevska, K; Puckowski, A; et al. 2014. Beta-blockers in the environment: Part II. Ecotoxicity study. *Science of the Total Environment* 493:1122-1126. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.06.039> (consultado el: 4 ago 2025).

Neuwoehner, J; Escher, BI. 2010. The pH-dependent toxicity of basic pharmaceuticals in the green algae *Scenedesmus vacuolatus* can be explained with a toxicokinetic ion-trapping model. *Aquatic Toxicology* 101(1):266-275. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2010.10.008> (consultado el: 4 ago 2025).

Peñate, IQ; Haza, UJJ; Wilhelm, AM; Delmas, H. 2009. Contaminación de las aguas con productos farmacéuticos. Estrategias para enfrentar la problemática. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas* 40(3):173-179.

Pérez, D. 2017. Algas, helechos y plantas vasculares acuáticas en estudios de contaminación ambiental y ecotoxicología.

Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/320464007> (consultado el: 16 may 2025).

Santos, LHMLM; Araújo, AN; Fachini, A; Pena, A; Delerue-Matos, C; Montenegro, MCBSM. 2010. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Journal of Hazardous Materials* 175(1-3):45-95. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2009.10.100> (consultado el: 4 ago 2025).

Uslu, MO; Jasim, S; Arvai, A; Bewtra, J; Biswas, N. 2013. A Survey of Occurrence and Risk Assessment of Pharmaceutical Substances in the Great Lakes Basin. *Ozone: Science & Engineering* 35(4):249-262.

Disponible en: <https://doi.org/10.1080/01919512.2013.793595> (consultado el: 4 ago 2025).