

ANÁLISIS DEL EFECTO DE LA ERITROMICINA
(CONTAMINANTE EMERGENTE) EN ÓRGANOS DE
PECES.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
GESTIÓN INTEGRAL DE RESIDUOS

P R E S E N T A:

M. EN M.M. ITZELT TORRES GARDUÑO

DIRECTORES DE TESINA:

DRA. MAURA TÉLLEZ TÉLLEZ

DR. ALEXIS JOAVANY RODRIGUEZ SOLIS

“La vida no es aquello que queremos vivir, es todo aquello que vivimos día a día. “

- Anónimo

DEDICATORIA:

A mi mamá que me tuvo mucha paciencia, que ama y siempre me ha animado a seguir adelante a pesar de todas las tormentas que hemos pasado, gracias por estar siempre conmigo y ser mi fuerza de empuje, por se mi hermosa luz.

A mi hija por que a pesar de querer estar conmigo en cada momento, cuando le explicaba que tenia que escribir, se iba a dormir solita, gracias mi amor es entender que mami tiene que salir adelante por que te quiere dar lo mejor de la vida, siempre has sido mi aliciente para despertar cada mañana y seguir adelante, te amo.

A mi esposo Carlos, el también hizo su parte, me apoyo siempre y me apoya aun las cosas parezcan adversas, siempre esta a mi lado, hombro con hombro para salir a delante juntos, gracias amor, te amo.

AGRADECIMIENTOS:

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca para realizar los estudios de la especialidad en Gestión Integral de Residuos.

Gracias a Dios por darme la oportunidad de terminar esta etapa, gracias por ayudarme a sanar y darme la fortaleza para poder salir adelante.

Gracias a mi madre e hija por siempre estar conmigo y animarme, gracias a mi esposo por estar ahí siempre que lo necesito.

RESUMEN

Diariamente las actividades humanas generan residuos que impactan a los ecosistemas como es el caso de los CE, los cuales son sustancias persistentes, acumulables, que presentan toxicidad y son conocidos como sustancias causantes de sensibilidad química y en algunos casos pueden causar disrupción endocrina en algunas especies, debido a estas características son capaces de ocasionar efectos adversos al ambiente y la biodiversidad. En el presente estudio realizó una revisión bibliográfica para describir los principales efectos de la eritromicina como contaminante emergente en peces. Los CE se reportan en pequeñas cantidades, sin embargo, se sabe que son persistentes, si se siguen vertiendo sin tener ninguna regulación y sin contar a otros contaminantes como los metales pesados que se suman al efecto causado por los CE se podrían tener consecuencias graves e incluso irreversibles para los peces e incluso para los humanos debido a su ingesta. Por lo anterior se plantearon los siguientes objetivos generales y específicos: Analizar y describir el efecto de la eritromicina como CE en órganos de peces. Definir que es un CE y su acumulación en agua y describir los efectos de la eritromicina en peces. Se realizó una revisión bibliografía del año 2010 al año 2020, para describir cuáles son los efectos de la eritromicina en poblaciones de peces, reportados en la literatura. Entre los principales hallazgos se encuentran que los contaminantes emergentes provenientes de la industria farmacéutica no tienen regulación alguna y los tratamientos de aguas residuales no los eliminan. La eritromicina es bioacumulable en el agua, además de unirse a demás contaminantes emergentes. La eritromicina causa alteraciones en peces en sus procesos metabólicos, los cuales se ven reflejados a nivel hormonal. Los peces que ingieren eritromicina a través de la piel o branquias se quedan acumulada en los músculos e hígado principalmente, lo cual a través de la ingesta podría causar a largo plazo riesgos para la salud humana. También causa estrés oxidativo en los peces, y esto de ver reflejado en la disminución de la actividad branquial, en la actividad que desempeña en hígado.

Palabras clave: contaminantes emergentes, peces, eritromicina.

ABSTRACT

On a daily basis, human activities generate residues that impact ecosystems such as EC, which are persistent, accumulative substances that present toxicity and are known as substances that cause chemical sensitivity and in some cases cause endocrine disruption in some species. Due to these characteristics, they are capable of causing adverse effects on the environment and biodiversity. In the present study, he carried out a bibliographic review to describe the main effects of erythromycin as an emerging contaminant in fish. ECs are reported in small quantities, however, they are known to be persistent, if they continue to be discharged without having any regulation and without counting other pollutants such as heavy metals that add to the effect produced by EC, it could have consequences. serious and even irreversible for fish and even humans due to their ingestion. Therefore, the following general and specific objectives were raised: Analyze and describe the effect of erythromycin as CE in fish organs. Define what an EC is and its accumulation in water and describe the effects of erythromycin in fish. A bibliographic review was carried out from 2010 to 2020, to find results are the effects of erythromycin in fish populations, reported in the literature. Among the main findings are that proven emerging pollutants from the pharmaceutical industry are not regulated at all and wastewater treatments do not remove them. Erythromycin is bioaccumulative in water, in addition to binding with other emerging pollutants. Erythromycin causes alterations in fish in their metabolic processes, which are reflected at the hormonal level. Fish that ingest erythromycin through the skin or gills accumulate mainly in the muscles and liver, which through ingestion could cause long-term risks to human health. It also causes oxidative stress in fish, and is reflected in the decrease in gill activity, in the activity carried out in the liver.

Key words: emerging pollutants, fish, erythromycin.

INTRODUCCIÓN	9
I.1. Legislación nacional hídrica	1
Ley General de Equilibrio Ecológico y Protección al Ambiente, (LGEEPA).....	2
1.2. Agua dulce en México y Morelos	4
1.2.1 Importancia de los peces en el ambiente	7
I.3 Fuentes de contaminación del agua.....	9
I.5. Contaminantes emergentes.....	9
I.5.1 Principales CE provenientes de los fármacos.....	12
I.5.2 Características de la eritromicina (CE).....	16
I.6 Metabolismo de la eritromicina en animales (vertebrados)	18
1.6.1 Distribución.....	19
1.7 Efecto de Eritromicina como CE en peces.....	20
1.7.1 Estudios <i>in vivo</i>	21
1.7.2 Estudios <i>in vitro</i>	24
I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
II.I. JUSTIFICACIÓN	28
II. OBJETIVOS	29
III.1. Objetivo General.....	29
III.2. Objetivos específicos.....	29
III. PROPUESTA A IMPLEMENTAR	30
IV.I Delimitación	30
IV.2. Alcance	30
IV.3. Tipo de investigación	31
IV.4. Enfoque	31
IV.5. Técnicas de recolección de datos.....	31
IV. PRINCIPALES HALLAZGOS	32
VI. CONCLUSIONES.....	36
VII. PERSPECTIVAS.....	37
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

INDICE DE FIGURAS

Figura 1 Porcentaje de agua dulce en el mundo.....	5
Figura 2. Metabolitos de eritromicina.....	18
Figura 3. Sitio de acción de los macrólidos.....	19
Figura 4. Representación de la búsqueda que se llevó a cabo, así como los buscadores, palabras claves y características que se usaron.....	30

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Estado de conservación de regiones dulce acuícolas de México.....	9
Tabla 2. Fármacos de importancia para la generación de CE.....	15
Tabla 3. Se presentan las principales características de la eritromicina.....	17
Tabla 4 Límites permisibles en general para la industria farmacéutica, en aguas.....	17
Tabla 5. Especies afectadas por diferentes concentraciones de eritromicina.....	34

INTRODUCCIÓN

El problema de la contaminación del agua y su escasez comenzaron a hacerse notables a principios del siglo XIX. Diariamente las actividades humanas generan residuos que impactan a los ecosistemas. El agua es un recurso natural limitado e indispensable para la vida humana. Dicho recurso se ha visto afectado por su uso inadecuado y la contaminación. Asimismo, en el agua se han vertido sustancias biológicamente activas como es el caso de: los fármacos, que se prescriben en la medicina diariamente, su uso ha sido sin medida y sin tomar en cuenta las consecuencias que pueden traer al ambiente (Damià *et al.*, 2000).

Las medidas legislativas que se han ido adoptando progresivamente para evitar la contaminación del agua y los riesgos que se derivan de ella no han sido suficientes para regular a los contaminantes emergentes (CE). Los CE son sustancias persistentes, acumulables, que presentan toxicidad y son conocidos como sustancias causantes de sensibilidad química y dependiendo del tiempo de exposición en algunos casos pueden causar disrupción endocrina en algunas especies, debido a estas características son capaces de ocasionar efectos adversos al ambiente y la biodiversidad. La exposición crónica a dichos compuestos ocasiona alteraciones en el crecimiento, desarrollo, reproducción y comportamiento de algunas poblaciones de peces, por ejemplo, la feminización de peces que están en contacto con algunos CE provenientes de antibióticos (ATSDR, 2002). Ciertos CE provenientes de productos farmacéuticos, los cuales son sustancias altamente solubles en agua y que se liberan al medio ambiente vía excreción, ya sea metabolizado o no metabolizado por el organismo humano. También pueden ser vertidos derivados de los productos no utilizados o caducados, o bien residuos de los procesos de producción. De manera que dichos compuestos pueden estar presentes en todas las etapas del ciclo del agua (recolección, potabilización, distribución, uso, descarga, tratamiento, retorno a los cuerpos de agua naturales). Cabe mencionar que constantemente se sintetizan nuevos compuestos químicos que son vertidos al ambiente o los

productos cambian de uso y por consecuencia su disposición en el ambiente (Murray *et al.*, 2010; Herrero *et al.*, 2012). La lista de dichos compuestos emergentes abarca una amplia variedad de productos de uso diario con aplicaciones domésticas y en la salud (Herrero *et al.*, 2012). Dentro de los CE derivados de fármacos y que se utilizan ampliamente, se encuentra la eritromicina. La eritromicina es utilizada como antibiótico para el tratamiento de enfermedades relacionadas con afecciones causadas por bacterias, por ejemplo, infecciones en intestino, piel, vías urinarias y pulmones; por mencionar algunas (Harrison *et al.*, 2001). La eritromicina se ha detectado en los centros de abastecimiento de agua, en aguas subterráneas e incluso en agua potable. Es posible que las fuentes de contaminación sean por aguas residuales de tipo industrial, principalmente de las farmacéuticas, así como los residuos de las plantas de tratamiento, los efluentes hospitalarios, las actividades agrícolas y ganaderas (uso de medicamentos en ganado) (Kolpin *et al.*, 2002; Fent *et al.*, 2006; Gerzabek *et al.*, 2007; Murray *et al.*, 2010; Pal *et al.*, 2010). El agua superficial contiene una amplia variedad de CE que se acumulan en diferentes concentraciones. Sin embargo, los criterios de calidad ambiental aún no se han determinado en el marco legal (Swartz *et al.* 2006; Watanabe *et al.*, 2010). Además, las plantas de tratamiento convencional de aguas residuales no están diseñadas para eliminar los CE como la eritromicina (Eggen *et al.*, 2010). Se ha reportado que la eritromicina en el ambiente puede causar alteraciones en el equilibrio hormonal, causante de sensibilidad química (Escudero, 2010), y disrupción endocrina, el efecto se ha reportado en animales que han estado en contacto con dicho contaminante, por lo que, constituye una amenaza para la salud reproductiva de estos animales (Waring *et al.*, 2005), en el desarrollo de órganos y tejidos, así como alteración en los procesos metabólicos (Arukwe *et al.*, 2003). Los ecosistemas acuáticos de agua dulce son hábitat de plantas y animales, se pueden encontrar más de 10,000 especies de peces (Lundberg *et al.*, 2000). Aproximadamente el 40% de la diversidad mundial de peces y una cuarta parte de diversidad global de vertebrados y mamíferos. Cabe mencionar que los hábitats de agua dulce están contenidos en 0.01% del agua del

mundo y cubren alrededor del 0.8% de la superficie de la tierra (Gleick *et al.*, 1996). Por otro lado, son fuente de alimento para varias regiones, que contribuye al desarrollo socioeconómico de las regiones que cuentan con un cuerpo de agua cercano. En el caso de los peces de agua dulce, son importantes ya que juegan un papel como contribuidores de nutrientes al ecosistema (Sierra *et al.*, 2011), además, tienen importancia económica, nutricional, científica, histórica y cultural, un claro ejemplo son las pesquerías ya que contribuyen al bienestar económico en la mayor parte del mundo (Radinger *et al.*, 2019). Debido a la respuesta de los peces de agua dulce a los cambios antropogénicos, son indicadores valiosos para evaluar la integridad ecológica de las aguas dulces y sus captaciones (Magurran *et al.*, 2018).

La biodiversidad que se encuentra en el agua dulce tiene una importancia mundial excepcional, sin embargo, varias de las actividades realizadas por los humanos están causando descensos rápidos y significativos de las especies de agua dulce y la degradación de sus hábitats (ecosistemas de agua dulce). Si persisten las tendencias en la demanda humana de agua y las pérdidas de especies continúan al ritmo actual, ya sea la por contaminación, por residuos, o por CE, nos será poco probable tener la oportunidad de remediar la situación (Dudgeon *et al.*, 2005)

Desde 1952, que se descubrió la eritromicina (*Streptomyces erythreus*) hasta el día de hoy, ha sido uno de los antibióticos de primera elección por los médicos y veterinarios, ya que se utiliza para tratar infecciones bacterianas, dando como resultado ser el antibiótico más usado en México. Los CE que provienen de la eritromicina y otros fármacos no están regulados, ingresan continuamente y prevalecen incluso en bajas concentraciones, afectando a la calidad del agua y la salud de los peces que habitan en ella (León, 2015).

Dada la amplia variedad de los CE en el ambiente y sus consecuencias en los peces es importante realizar una descripción sobre al menos uno de los CE presentes en los sistemas acuáticos, como lo es la eritromicina. Por lo anterior, el presente trabajo

realizará una revisión bibliográfica que abordará el efecto de la eritromicina como CE en órganos de peces.

MARCO REFERENCIAL

La disponibilidad del agua se ve sujeta a la distribución de los recursos hídricos y está determinada por condiciones geográficas y climáticas singulares en cada región, así como las leyes que la rigen. Cabe mencionar que los CE no están regulados por las leyes; a pesar de la importancia que tienen debido a su acumulación en el ambiente y en las especies.

I.1. Legislación nacional hídrica

A continuación, se señalan las normas jurídicas de mayor relevancia para la regulación del agua en México:

- A) La Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos,
- B) La Ley de Aguas Nacionales (LAN)
- C) Ley General de Equilibrio Ecológico y Protección al Ambiente, (LGEEPA).

La Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos menciona que la gestión jurídica del agua en México tiene como fundamento tres artículos:

- El artículo 4° reconoce que toda persona tiene derecho al acceso, la disposición y el saneamiento de agua para consumo personal y doméstico en forma suficiente, salubre, aceptable y asequible.
- El artículo 27 señala que las aguas son propiedad de la nación y sienta las bases para que el estado regule su aprovechamiento sostenible, con la participación de la ciudadanía y de los tres niveles de gobierno.
- El artículo 115, por su parte, especifica que los municipios tienen a su cargo los servicios públicos de agua potable, drenaje, alcantarillado, tratamiento y disposición de sus aguas residuales.

Otros artículos de importancia y que no deben de faltar mencionar son el 73 y 122, en donde se establecen las facultades legislativas del congreso de la unión en materia de aguas, respectivamente y las facultades de los municipios en materia de aguas.

La Ley de Aguas Nacionales (LAN, 1992) es el ordenamiento reglamentario del artículo 27 constitucional; regula la distribución y control del agua, y designa a la Comisión Nacional del Agua como el órgano responsable de ejercer la autoridad y administración del agua a nombre del Ejecutivo.

La normatividad existente, tiene varios puntos que no se siguen al pie de la normatividad y prevalecen problemas como los siguientes:

- Los hábitos y prácticas en el uso del agua, que son elementos que fomentan el desperdicio.
- La insuficiente capacidad de los municipios para satisfacer en cantidad y calidad los servicios de agua potable, alcantarillado y tratamiento de aguas residuales.
- La falta de coordinación interinstitucional y de claridad en la competencia de la federación, los estados y los municipios.
- Los CE de las aguas residuales tratadas y no tratadas no están regulados, no hay límites máximos permisibles establecidos. A pesar de que existen leyes para el uso del agua, no existe una ley o norma que regule o tome medidas sobre verter CE en cualquier cuerpo de agua.

Ley General de Equilibrio Ecológico y Protección al Ambiente, (LGEEPA).

La Ley General de Equilibrio Ecológico y la Protección al medio ambiente menciona:

Artículo 1°

V. El aprovechamiento sustentable, la preservación y, en su caso, la restauración del suelo, **el agua** y los demás recursos naturales, de manera que sean compatibles la obtención de beneficios económicos y las actividades de la sociedad con la preservación de los ecosistemas;

VI. La prevención y el control de la contaminación del aire, **agua** y suelo;

Artículo 8°

VII. La aplicación de las disposiciones jurídicas en materia de prevención y control de la contaminación de las **aguas** que se descarguen en los sistemas de drenaje y alcantarillado de los centros de población, así como de las aguas nacionales que tengan asignadas, con la participación que conforme a la legislación local en la materia corresponda a los gobiernos de los estados;

Artículo 22 Bis

III. El ahorro y aprovechamiento sustentable y la prevención de la contaminación del **agua**;

Artículo 23

VII. El aprovechamiento del **agua** para uso urbano deberá incorporar de manera equitativa los costos de su tratamiento, considerando la afectación a la calidad del recurso y la cantidad que se utilice; por mencionar algunos artículos importantes de la LEGEPA y la NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-001-SEMARNAT-1996.

Es importante conocer las leyes que norman el agua, y dar a conocer que los CE en la mayoría de los casos son contaminantes no regulados, estos deben de ser candidatos a regulación futura dependiendo de los resultados de investigaciones sobre sus efectos potenciales en el ambiente, salud y los datos de monitorización con respecto a su incidencia. Para la mayoría de estos contaminantes emergentes, la incidencia, la contribución de riesgo y los datos ecotoxicológicos no están disponibles (Barceló, 2003). En México el estudio sobre CE es incipiente, debido a la escasa infraestructura, por la falta de especialistas que desarrollen y validen metodologías analíticas aplicables para su determinación y análisis (Gibson *et al.*, 2007). Por lo anterior, cabe resaltar que es importante la regulación de contaminantes vertidos en agua, ya que el desconocimiento de sus efectos podría llegar a causar efectos dañinos sobre todo a los animales marinos, por otra parte, no se tiene un inventario de todos compuestos químicos presentes en el agua (Becerril, 2012). La experiencia que se tiene al respecto se limita a la determinación de fármacos,

nonilfenol, triclosan y ftalatos en agua (Gibson *et al.*, 2007) y estudios de aplicación de las metodologías para su detección en diversos entornos (Gibson *et al.*, 2010; Chávez *et al.*, 2011).

1.2. Agua dulce en México y Morelos

México recibe aproximadamente 1,449,471 millones de m³ de agua al año, de esta cantidad, se estima que 72.5% se evapotranspira y regresa a la atmósfera, 21.2% escurre por los ríos o arroyos y el 6.4% restante se infiltra al subsuelo de forma natural y recarga los acuíferos. Tomando en cuenta la cantidad de agua que es renovada por la lluvia y los flujos de salida y de entrada de agua de países vecinos, México cuenta anualmente con aproximadamente 447,260 millones de m³ de agua dulce renovable, o sea, la cantidad máxima de agua que es factible aprovechar anualmente en el país (Uribe y Vázquez, 2017).

No obstante que México aún no se encuentra en una situación de vulnerabilidad, en sólo unas cuantas décadas, el país pasó de ser un país de alta disponibilidad de agua a uno de baja disponibilidad, debido principalmente al crecimiento demográfico, a la creciente demanda en los distintos usos y al manejo poco eficiente del recurso, situación que ha derivado en una mayor presión sobre los recursos hídricos. Para tener una idea del cambio sufrido, basta comparar la disponibilidad natural media per cápita de agua que se tenía en 1950, que era de 18,035 m³/hab/año y que en un poco más de sesenta años, pasó en 2013 a 3,982 m³/hab/año. El número de acuíferos sobreexplotados pasó de 36 en 1981, a 106 en 2014 (Uribe y Vázquez del Mercado, 2017), aunado a lo anterior, el daño que está sufriendo la flora y fauna por el manejo inadecuado de dichos acuíferos.

La diversidad de especies de agua dulce es muy alta comparada con la de otros ecosistemas. Los hábitats de agua dulce cubren menos de 1% de la superficie del planeta (Figura 1), sin embargo, son el hogar de más de 25% de todos los vertebrados descritos, más de 126,000 especies conocidas de animales. Los ecosistemas de agua dulce proporcionan bienes y servicios ambientales importantes a la sociedad: provisión de alimentos, agua limpia, materiales de construcción, así como el control

de las inundaciones y de la erosión. Se ha calculado que el valor de estos bienes y servicios es de 70 billones de dólares. El crecimiento de la población humana junto con el desarrollo industrial y agrícola, ha sometido a los sistemas de agua dulce a una enorme tensión (UICN, 2008).

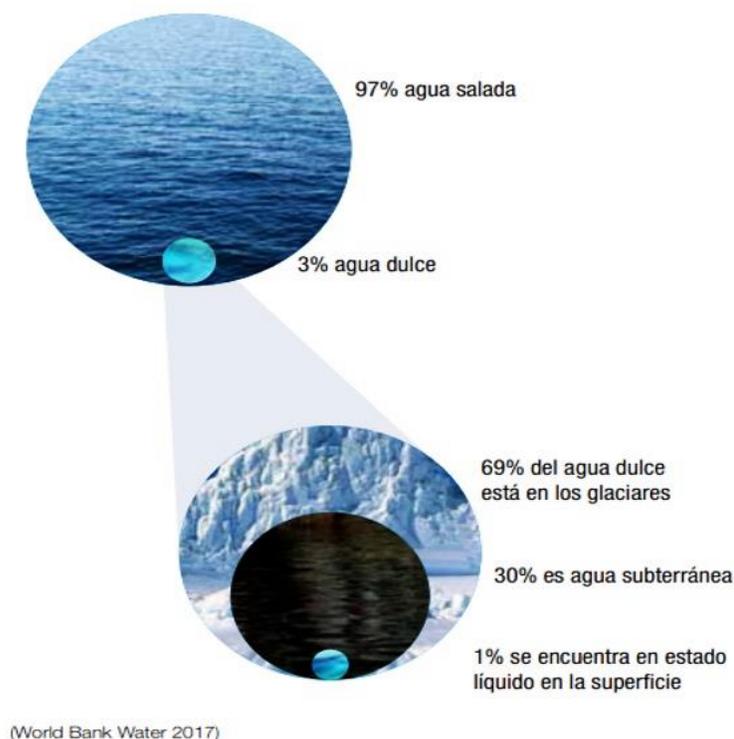


Figura 1: Distribución de los recursos hídricos del mundo

Los cálculos muestran que, de seguir las prácticas actuales, el mundo enfrentará un déficit del 40% entre la demanda proyectada y el suministro de agua disponible a fines de 2030. Actualmente, el 70% del agua que se extrae a nivel mundial se destina a la agricultura. Para alimentar a 9,000 millones de personas en 2050 se requerirá un aumento del 60 % en la producción agrícola y del 15 % en la extracción de agua. (Banco Mundial, 2014)

El agua dulce es importante ya que determinan la cantidad de vida y de distintas especies en un área específica. En las zonas tropicales húmedas donde hace mucho calor, hay mucha luz (energía disponible) y llueve mucho, lo más frecuente es

encontrar gran cantidad de vida, que se manifiesta mediante una alta diversidad de especies (CEMDA, 2006). En la Tabla 1 se muestran las regiones más importantes de agua dulce de México, y se hace denotar la susceptibilidad de su situación en cuanto al estado de conservación.

Tabla 1: Estado de conservación de regiones dulce acuícolas de México

REGIÓN DULCE ACUICOLA DE MÉXICO	ESTADO DE CONSEVACIÓN
Chapala	A
Cuatro Ciénegas	V
Rio San Juan	A
Rio panuco	A
Catemaco	V
Cabecera de Rio Verde	V
Manantlán/Ameca	V
Conchos	C
Lerma	C
Tehuantepec	A
Sur de Veracruz	A
Coatzacoalcos	A
Grijalva-Usumacinta	V
Rio Salado	A
Sonora	A
Santiago	A
Balsas	A
Costa de Sinaloa	C
Yucatán	V
Bajo Rio Bravo	C
Llanos de El Salado	C
Delta del Colorado	C
Guzmán	C
Mapimí	C
Baja California	C
Tierras Bajas Beliceñas	V
Tierras Atlas Kársticas de Centroamérica	A

A=amenazado; C=critico; V=vulnerable. (Bezaury-Creel, *et al.* 2000)

En el estado de Morelos hay varios ríos como: Amacuzac, Cuautla, Yautepec-Jerusalén, Apatlaco, Tembembe-Mexicapa, San Miguel Chalma, Rio Salado, El Sabino-Colotepec, Tejaltepec, Tepalcingo, Rio Grande, Agua Dulce. Y lagos como: Tequesquitengo, Coatetelco y el Rodeo. La mayoría de los ríos están en estado crítico ya que están severamente contaminados.

1.2.1 Importancia de los peces en el ambiente

Los peces son uno de los principales grupos de organismos que viven en los ambientes acuáticos de todo el planeta y son componentes fundamentales para el adecuado funcionamiento y regulación de dichos ecosistemas (Arthington *et al.*, 2010); además, han contribuido como una de las mayores fuentes de proteína en el desarrollo de las sociedades humanas a través de los tiempos, llevando incluso a que algunas especies de peces estén en riesgo de desaparición por la sobreexplotación que han recibido (Myers *et al.*, 2003). Este uso casi exclusivo, que se les ha dado como recurso pesquero genera fuertes impactos directos por su extracción a los que se suman los efectos indirectos ocasionados por la alteración y deterioro de sus hábitats, muchas veces también producto de la actividad pesquera. En trabajos recientes se está tratando de valorar, en forma más integral, el aporte que estos organismos hacen en los ecosistemas acuáticos, ampliando el conocimiento en su biología y ecología como parte fundamental de la formulación de políticas que ayuden a su conservación (Humphries y Winemiller, 2009).

El principal factor de riesgo para los peces son las actividades antropogénicas, ya que estas, tienen algún tipo de repercusión en la reducción o alteración del hábitat (lo que hace que las especies se vuelvan de distribución restringida y sean más vulnerables a un proceso de extinción), además considerando el abatimiento de los niveles de agua y la presencia de especies exóticas (Ceballos, 2009). Sin duda alguna, los peces son el grupo de vertebrados más abundantes en este planeta, además de los más diversos en cuanto a número de especies y formas. En el mundo encontramos cerca de 29,000 especies de peces, de las cuales México, posee aproximadamente de 2,300 especies, dentro de las cuales, hay 520 especies de agua dulce, 185 especies han sido clasificadas: 74 especies amenazadas, 70 especies en peligro, 11 probablemente extintas y 30 en protección especial (Ceballos, 2009), durante las últimas cuatro décadas los peces dulceacuícolas han incrementado su tasa de extinción considerablemente; ya que en 1961 se tenían registros de 11

especies en peligro de extinción y de siete ya extintas (Page *et al.*, 1991). Mientras que, en el 2010, esta cifra aumentó a 83 especies en peligro de extinción y a 25 ya extintas. Por tal razón, hoy en día la familia *Cyprinidae* es la familia más grande de peces, comúnmente conocidos como carpas o barbos, esta familia está integrada aproximadamente por 2,100 especies distribuidas por todo el mundo (Page *et al.*, 1991).

La importancia ecológica de algunas especies de peces radica en que su ausencia-presencia dentro de los cuerpos de agua puede servir como un indicador ecológico relacionado con la calidad del agua de estos ecosistemas, debido a que solamente han sido identificados y colectados en cuerpos de agua donde hay una mínima o nula perturbación. Además, la abundancia de estas de especies en muchos ríos, sugieren que ellos desarrollan un papel importante en aspectos tróficos dentro de la estructura de las comunidades, ya sea como predadores o como presas (Trujillo-Jiménez *et al.*, 2009).

Los peces han sido utilizados como indicadores de la calidad del agua en diversos países desde hace tiempo. Son el grupo más diverso entre los vertebrados (Nelson 1994), sin embargo, muchas especies de agua dulce se encuentran amenazadas por las actividades humanas (Duncan *et al.*, 2001). Las comunidades de peces son consideradas como un vector de comunicación útil para sensibilizar al público y a las autoridades sobre la necesidad preservar la calidad de ríos y lagos (Cowx *et al.*, 2002), y como índices de la calidad del medio acuático en el mundo (Oberdorff *et al.*, 2002), capaces de indicar diversos niveles de degradación (Rapport *et al.*, 1998) y de definir el éxito de restauración de los ecosistemas acuáticos (Paller *et al.*, 2000).

En las cadenas alimentarias marinas, los peces son considerados como predadores, debido a que consumen microorganismos, plantas y animales pequeños. Pero los peces tienen otro importante, aunque frecuentemente subestimado, rol en el sistema. A través de la excreción, ellos reciclan los nutrientes que toman, proveyendo los nutrientes que las praderas marinas y las algas necesitan para crecer (Allgeier *et al.*,

2012). Los peces son los primeros organismos que están en contacto con la presencia de contaminantes, entre los que están los CE, que les podrían ocasionar alteraciones a nivel hormonal debido a que son sensibles a los químicos (Escudero, 2010).

I.3 Fuentes de contaminación del agua

El contenido de agua de un sistema en particular depende del clima, la fisiografía, la vegetación, y la geología de la región. En cada uno de los niveles anteriores, los seres humanos han influido tanto en el suelo, como en destruir su capacidad para recibir, absorber y almacenar agua (Vandana, 2003).

En general, la contaminación puede ser de origen natural o antropogénico, las fuentes naturales están relacionadas con la composición del suelo y agua, los componentes de algunos alimentos, las emanaciones volcánicas etc. Las fuentes antropogénicas de la contaminación son un problema de salud pública, su naturaleza y el tipo de contaminantes que emiten son muy variados; Albert (2000) menciona que la contaminación se clasifica por la actividad que la origina en:

- Mineras
- Agropecuarias
- Artesanales
- Domesticas
- **Industriales:**

La contaminación por su composición se clasifica en 3 tipos: biológica, física y **química**, esta última incluye los CE.

I.5. Contaminantes emergentes

Los CE son compuestos de diferente origen y naturaleza química. En esta categoría están considerados los restos de fármacos, plaguicidas y otras sustancias. Dichos

compuestos están presentes en aguas superficiales y residuales, causando impactos en los distintos compartimentos ambientales. Los CE generados de estos contaminantes son producidos indirectamente por las actividades humanas (Carvalho y Santos, 2016)

En cuanto al origen de la contaminación, los ingredientes bioactivos de los fármacos son, primeramente, sujetos a metabolismo por el usuario. Una vez en los organismos, los metabolitos generados a partir del fármaco y/o el compuesto parental (fármaco original) son excretados por los organismos a través de las heces y orina. Cabe mencionar que la mayoría de los antibióticos no se metabolizan por completo en el organismo (30-90%), es decir los compuestos son excretados sin cambios en la orina y heces (Carvalho y Santos, 2016). Posteriormente los metabolitos generados y/o el compuesto parental pueden estar sujetos a transformaciones en las plantas de tratamiento de aguas. Después, dichas plantas tratadoras descargan las aguas residuales en los cuerpos de agua naturales (Daughton *et al.*, 1999). Sin embargo, es importante señalar que los CE todavía siguen presentes en el agua, incluso después de los tratamientos de las aguas residuales, ya que los sistemas de depuración son ineficientes para dicho tipo de contaminantes (Daughton *et al.*, 1999).

De tal manera que los antibióticos y sus subproductos están presentes cuando se vierten las aguas tratadas. Es importante resaltar que los fármacos como CE presentan persistencia (duración o existencia de un compuesto por largo tiempo) en las aguas superficiales y residuales y/o bioconcentración (proceso en el que hay acumulación neta de un químico en un organismo) (Daughton *et al.*, 1999). Además, debido al uso frecuente de los fármacos, la dosis inapropiada, y la baja eficacia del tratamiento para la eliminación de los antibióticos, estos se detectan en diferentes matrices de ambiente acuoso (Carvalho y Santos, 2016). Cabe resaltar que la que los CE provenientes de fármacos nos son los únicos CE que se encuentran en cuerpos

de agua, puede haber una acumulación también de metales pesados pueden causar efectos negativos en el medio (Barceló, 2003).

Además, algunos compuestos químicos como los medicamentos son vertidos directamente a la basura o al sanitario, pueden ser arrastrados por la lluvia o por medio de las tres rutas principales, como son las aguas residuales municipales, industriales y agrícolas, y pueden llegar a los cuerpos de agua (Johnson *et al.*, 2015; Carvalho y Santos, 2016). En los últimos años, se ha demostrado que el uso y eliminación de productos farmacéuticos, especialmente antibióticos, puede ejercer efectos nocivos en algunos peces, algunos de los efectos que pueden llegar a causar:

- Cambios sutiles en la fisiología de los peces
- En su comportamiento sexual, en la diferenciación sexual alterada permanentemente
- Deterioro de la fertilidad

Todos estos cambios se asocian directamente con la sensibilidad química y disrupción endocrina (interacción con receptores hormonales), se ha reportado que los peces son más susceptibles a la sensibilidad química y disrupción endocrina debido a su fisiología (las branquias, la piel y a través de la ingesta) (Jobling y Tyler 2003). Cabe mencionar que los disruptores endocrinos alteran el equilibrio hormonal, actúan a dosis muy bajas y utilizan mecanismos de acción variables. Como resultado de lo anterior, se producen trastornos de tipo reproductivo, en el desarrollo de órganos y tejidos, así como alteraciones en los procesos metabólicos (Arukwe *et al.*, 2003). Dentro de los mecanismos de acción de los disruptores endocrinos se incluyen: 1) mimetizar la acción de las hormonas ocupando su lugar, 2) antagonizar la acción de las hormonas, 3) alterar el patrón de síntesis y metabolismo hormonal, y 4) modular el número de receptores correspondientes (Taborda *et al.*, 2012).

Actualmente se conoce un gran número de sustancias químicas, que son vertidas al ambiente (medio acuático) y pueden afectar el sistema endocrino de los organismos, entre ellas se encuentran sustancias persistentes, bioacumulativas y órgano-halógenas como algunos plaguicidas (fungicidas, herbicidas e insecticidas), sustancias químicas industriales, productos sintéticos y metales pesados (Bridges, 2004), por lo que los CE se suman a los compuestos que afectan a los peces. En hábitats acuáticos, los disruptores endocrinos son fácilmente biodisponibles para los peces: incluyendo la respiración, la osmo-regulación, y la transferencia materna de contaminantes al embrión vía lípidos del vitelo, contacto dérmico con sedimentos contaminados o la ingestión de alimentos contaminados. Los efectos dependen del tipo de contaminante al que está expuesto el organismo, de la especie, la etapa de desarrollo, se ha reportado que los efectos son más frecuentes en la progenie, etc. (Mills y Chichester, 2005; Candelaria, 2014).

I.5.1 Principales CE provenientes de los fármacos.

Los compuestos farmacéuticos están clasificados en un diverso grupo de compuestos orgánicos como antibióticos, hormonas, antiinflamatorios, antiepilépticos, reguladores de lípidos en sangre, β -bloqueantes, medios de contraste y medicamentos citostáticos, agentes antimicrobianos, almizcles sintéticos, repelentes de insectos, conservantes, filtros de protección solar UV (Liu y Wong, 2013) (Tabla 2). Los CE presentan efectos significativos alterando al sistema endocrino y bloqueando o perturbando las funciones hormonales, afectan a la salud de especies animales aun cuando se encuentran en bajas concentraciones. Los disruptores endocrinos se clasifican en: no persistentes y persistentes. Los no persistentes pueden actuar durante cortos periodos de tiempo, en momentos críticos del desarrollo, desapareciendo del organismo con facilidad. Los disruptores endocrinos persistentes se acumulan en el organismo y pueden actuar a pesar de que la exposición no haya tenido lugar en el momento crítico (Candelaria, 2014).

Las características físicoquímicas de los fármacos son importantes debido a que estas permiten o no tener una remoción de los CE, estas son principalmente, peso molecular (MW), constante de disociación (PKa), solubilidad (Sw) y los coeficientes de reparto (log Kow) y distribución (log Dow) (Li *et al.*, 2012). El coeficiente de reparto es la relación entre la concentración del compuesto y el coeficiente octanol/agua, este coeficiente ha sido adoptado como la medida estándar de hidrofobicidad de un compuesto químico. La distribución es similar al coeficiente de reparto, sin embargo, este añade una modificación de grupos funcionales ionizables que pueden afectar la eliminación de un compuesto a través de procesos biológicos (Zhang *et al.*, 2019). La gran mayoría de fármacos son ácidos y bases débiles, por lo su presencia en el ambiente depende del pH del medio y la constante de acidez (Ka). Lo anterior indica que la bilis de algunos peces, por su naturaleza lipofílica, constituye una buena matriz para el análisis y biomagnificación de fármacos en ecosistemas acuáticos (Hernando *et al.*, 2006).

Para tener idea del impacto que tienen los fármacos como CE se debe de tener una perspectiva de su consumo. El consumo de fármacos a nivel mundial se cifra en ton/año, las primeras evidencias de la presencia de fármacos en el medio acuático se produjeron en los años 70 (Jones *et al.*, 2001). La identificación en aguas residuales sucedió en Estados Unidos y se trató del ácido clorhídrico, que es el metabolito activo de varios reguladores de lípidos en sangre (clorhidrato, etofilinclofibrato y etofibrato). Sin embargo, no fue sino hasta principios de la década de los 90 que el tema de los fármacos en el ambiente surgió con fuerza, despertando gran interés científico y social. Los CE provenientes de fármacos que se han detectado en el ambiente acuático, ya sea directamente o sus metabolitos, incluyen en primer lugar a los antibióticos, antiepilépticos, β -bloqueantes, reguladores de lípidos, medios de contraste en rayos X, anticonceptivos orales, esteroides y otros, como broncodilatadores, tranquilizantes, etc. (Hernando *et al.*, 2006a).

Las concentraciones a las que se han encontrado a los CE en aguas superficiales, como consecuencia de una eliminación incompleta en las plantas de depuración de aguas o en aguas subterráneas, debido a la escasa atenuación que experimentan algunos compuestos durante la filtración a través de suelos, se sitúan normalmente en el rango de los ng/L a los o µg/L. Se estima que, en 21 años, se alcanzan concentraciones de hasta g/Kg (Petrovic *et al.*, 2005; Hernando *et al.*, 2006).

En la actualidad algunos fármacos están siendo considerados por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (US EPA) como posibles candidatos a ser incluidos en la lista de los contaminantes orgánicos prioritarios en el agua potable, como es el caso de la carbamacepina (antiepiléptico). Reiterando, los medicamentos que se ingieren no son totalmente absorbidos por nuestro cuerpo, ya que son excretadas algunas trazas de los mismos, terminando en las aguas residuales y aguas superficiales (Lapworth *et al.*, 2012).

En trabajos recientes con el salmón de Washington, se recolectaron salmones en estadio juvenil de tres estuarios locales, de los cuales dos están afectados por plantas de tratamiento de aguas residuales, se les realizaron estudios de sangre; los indicadores de crecimiento sugieren características de peces desnutridos por una alteración metabólica que podría conducir a una falla en el desarrollo, mortalidad temprana o una capacidad deficiente para competir por alimento o hábitat, debido a la alta exposición a ciertos CE que proviene de medicamentos como la eritromicina, el sulfametoxazol, etc. (Liu *et al.*, 2017a, b).

Debido a lo anterior las principales preocupaciones ambientales y de salud pública de los antibióticos (Tabla 2) están relacionadas con la posibilidad de favorecer adquisición de mecanismos de resistencia (bacterias), su liberación en el ambiente (es decir, los compartimentos acuáticos) no está exenta de preocupaciones toxicológicas debido a sus propiedades bioactivas. Se planteó una seria preocupación sobre sus efectos tóxicos en organismos acuáticos (González-Pleiter *et al.*, 2013). Por otro lado, el concepto de que los antibióticos solo actúan sobre las

bacterias (al inhibir el crecimiento y la proliferación), sin causar daño al huésped, se está reconsiderando (Liu *et al.*, 2018), lo que refuerza la necesidad urgente de nuevas investigaciones sobre sus mecanismos de acción y toxicidad, ya que también puede afectar a la naturaleza (Liu *et al.*, 2014; Liu *et al.*, 2018). La familia de antibióticos más importantes son los macrólidos, entre los más utilizados, se encuentra la eritromicina.

En el ambiente las biotransformaciones que sufre un fármaco se conocen como biodegradación. Los fármacos están constituidos por moléculas orgánicas lo que implica que los mecanismos de degradación a los que se ven expuestos en el ambiente son similares a los de cualquier compuesto orgánico, pero con la diferencia que las reacciones se llevan a cabo aun cuando las concentraciones de estos compuestos estén muy diluidas. En este contexto puede señalarse que los tipos de degradación más importantes que los fármacos sufren en el medio ambiente son: hidrólisis, oxidación y fotólisis (Daughton *et al.*, 1999).

Tabla 2. Fármacos de importancia para la generación de CE.

GRUPO	SUBGRUPO	COMPUESTOS MAS REPRESENTATIVOS
Compuestos Farmacéuticos	Antibióticos	Claritromicina Eritromicina Sulfadimetoxina Ciprofloxacina Norfloxacina Cloranfenicol
	Hormonas	La estrona (E1) Estradiol (E2) El etinilestradol (EE2)
	Analgésicos	Diclofenaco Ibuprofeno Paracetamol Ácido acetilsalicílico
	Antiepilépticos	Carbamazepina Primidona

Tomada de Arredondo, 2016.

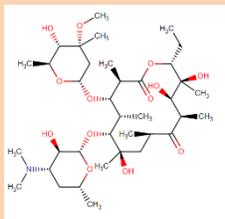
I.5.2 Características de la eritromicina (CE)

Los antibióticos son sustancias que permiten combatir infecciones provocadas por bacterias. En la actualidad la medicina veterinaria y la crianza de animales, en particular la acuicultura, juegan uno de los roles más importantes en lo que a la introducción de antibióticos en el ambiente se refiere. El amplio y progresivo aumento del uso de antibióticos, en algunos casos indiscriminado y su subsecuente descarga en el ambiente, en conjunto indican que existen concentraciones suficientemente altas, las cuales podrían tener efectos negativos (Daughton *et al.*, 1999).

Los antibióticos son sustancias que son acumulables, muy persistentes en el ambiente tienen una gran capacidad de transformación, generando metabolitos intermedios. La mayoría de los antibióticos no pueden ser completamente metabolizados por humanos o animales y aproximadamente el 30-90% de la cantidad de ingesta (o sus metabolitos) se excreta (Carvalho, 2016). Las plantas de tratamiento de aguas residuales no son completamente efectivas para eliminar los antibióticos después del consumo humano, lo que resulta en su frecuente presencia en cuerpos de aguas superficiales. Se han detectado de manera ubicua en los sistemas acuáticos, su absorción y toxicidad para los peces son un problema ambiental como se había mencionado anteriormente (Ben *et al.*, 2018; Grenni *et al.*, 2018).

Los macrólidos (familia de antibióticos) y su uso extensivo ha dado como resultado su liberación continua al ambiente (Gao, 2012). Por ejemplo, se han detectado en concentraciones de ng/L^{-1} a ug/L^{-1} en efluentes de aguas residuales, aguas subterráneas y aguas superficiales (Managak *et al.*, 2007). Entre los fármacos más prescritos en medicina para la salud humana y de uso veterinario destacan la eritromicina (Tabla 3).

Tabla 3. Se presentan las principales características de la eritromicina

Compuesto	Categoría	Estructura química	Numero CAS	Propiedades físico-químicas			
				Formula	PM	S _{H20}	Log K _{ow}
Eritromicina	Antibiótico-macrólido		114-07-8				
				C ₃₇ H ₆₇ NO ₃	733.93	2,0mg/ml	3.06

Se excreta 5% sin cambios

La eritromicina (macrólido) es hoy en día ampliamente utilizada como antibiótico antibacteriano (Periti *et al.*, 1992). Sin embargo, ha sido identificada como un antibiótico de preocupación ambiental debido a su alto consumo, descarga continua, persistencia y propiedades tóxicas (Zuccato *et al.*, 2000; Zuccato *et al.*, 2006; Johnson *et al.*, 2015; Liu *et al.*, 2018), esta se encuentra en diferentes matrices acuáticas, en donde parece ejercer una actividad biológica en organismos expuestos. Los límites permisibles de las industrias farmacéuticas no contemplan a los CE como un contaminante (Tabla 4). La eritromicina (log K_{ow}=3.06), es un compuesto relativamente lipofílico y se ha demostrado que es acumulativo o potencialmente acumulativo en la biota acuática (Yang *et al.*, 2018).

Tabla 4 Límites permisibles en general para la industria farmacéutica, en aguas

Parámetros	Límites máximos permisibles	
	Promedio diario	Instantáneo
pH (unidades de pH)	6-9	6-9
Demanda bioquímica de oxígeno (mg/L)	100	120
Demanda química de oxígeno (mg/L)	200	250
Grasas y aceites (mg/L)	20	30
Sólidos suspendidos totales (mg/L)	150	180

Norma Oficial Mexicana NOM-073-ECOL-1994

Yang *et al.*, (2018) examinó los efectos toxicológicos de la eritromicina, observó que puede presentar un riesgo ecológico significativo para los ambientes acuáticos en la Unión Europea. Se evaluó su influencia en la acumulación de eritromicina en pez cebra y lenteja de agua. Durante el período de exposición, la eritromicina en solución acuosa fue accesible tanto para las plantas acuáticas como para los animales. La eritromicina transmitida por el agua se acumuló continuamente con el tiempo en el cuerpo del pez cebra y alcanzó una meseta de absorción aparente después de 72 h, respectivamente. Los valores de concentración de equilibrio, fueron de 32 ng/g para el pez cebra. Se puede denotar que los resultados pueden estar relacionados con las características fisiológicas de los organismos (Ho y Mckay, 1998).

I.6 Metabolismo de la eritromicina en animales (vertebrados)

La eritromicina es inestable en medio ácido: se degrada rápidamente a 8,9-anhidro-eritromicina-6,9 hemiketal-(enol eter) y a 6,9,12 espiroketal (Figura 2), ambos metabolitos están desprovistos de actividad antimicrobiana. En consecuencia, la administración oral de eritromicina deriva en baja biodisponibilidad. Las sales y ésteres (estolatos) de eritromicina son más resistentes a la acidez y originan niveles adecuados de absorción (Errecalde *et al.*, 1999). Luego de la administración oral, el estolato se hidroliza en el intestino y libera la base activa. La eritromicina se absorbe adecuadamente en el duodeno.

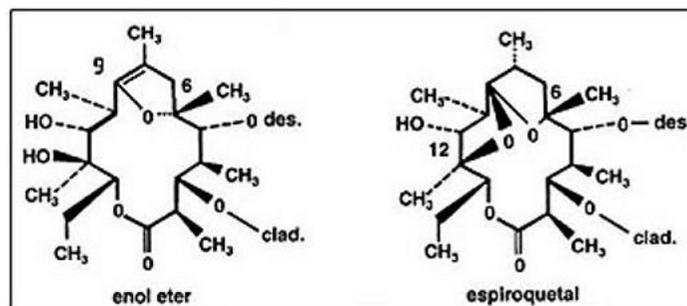


Figura 2. Metabolitos de eritromicina.

1.6.1 Distribución

La eritromicina se distribuye rápidamente en el organismo, los macrólidos son muy liposolubles ya que tiene una unión a proteínas plasmáticas baja a moderada, oscilando entre un 40 y 70%. La liposolubilidad se determina por la captación tisular y el grado de vascularización. Cuando el pH de la sangre es inferior al normal se da el atrape iónico de estos compuestos, en cuanto a la reabsorción intestinal y la circulación enterohepática, y la relación entre las concentraciones séricas y tisulares (depende de cada especie) afectan la biodisponibilidad (Errecalde *et al.*, 1999).

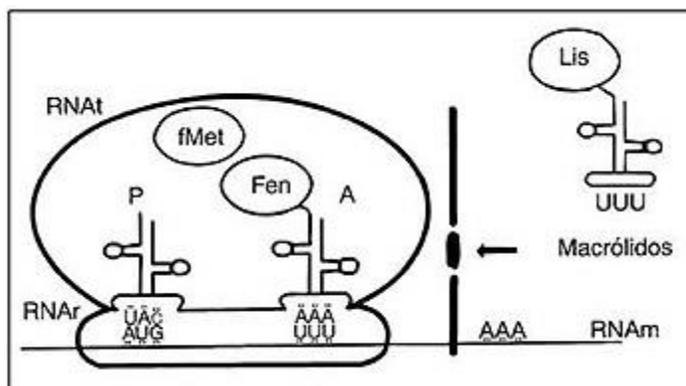


Figura 3. Sitio de acción de los macrólidos

1.6.2 Metabolismo y eliminación

La biotransformación de los macrólidos se concreta principalmente a través del metabolismo hepático en aproximadamente el 60% en caso de administración endovenosa, el remanente es excretado en forma activa por orina (20%) y bilis (7%). En el caso de la eritromicina que se concentra en hígado, se excreta en forma activa por bilis (Errecalde *et al.*, 1999). En cuanto al porcentaje de excreción varía según el modo de administración, por ejemplo, cuando se emplea la vía oral, el 90 % de la dosis se metaboliza en hígado; en cambio, cuando se utiliza la vía intramuscular, la eliminación urinaria de eritromicina decrece un 10%, por otro lado, la excreción

biliar y el metabolismo hepático se incrementan proporcionalmente. Las cantidades menores son excretadas a través de las secreciones pancreáticas, prostáticas y mamarias (4%) así como por la mucosa del intestino delgado. Altos niveles sanguíneos se asocian con incremento de la eliminación renal (Errecalde *et al.*, 1999). Las características cinéticas del grupo son una particular y elevada afinidad hacia proteínas tisulares, que difiere y se incrementa según los compuestos de la eritromicina. La difusión tisular de los macrólidos es notablemente superior a la de otros antibióticos (Errecalde *et al.*, 1999).

1.7 Efecto de Eritromicina como CE en peces.

Los peces son importantes en los ecosistemas acuáticos ya que la integridad biológica de un sitio es una medida de su estado de salud; han sido propuestos como indicadores de la calidad ambiental en ecosistemas acuáticos. Ya que son organismos relativamente fáciles de capturar e identificar; existe una amplia información sobre las historias de vida de muchas especies; las comunidades generalmente comprenden una amplia variedad de especies que representan diferentes niveles tróficos (incluyendo especies que consumen alimentos tanto de origen acuático como terrestre); son los organismos mejor conocidos de estos hábitats, y están presentes en los pequeños cuerpos de agua y aun en aquellos ecosistemas con ciertos niveles de contaminación (Velázquez y Vega, 2004).

Los productos farmacéuticos se encuentran en el sistema acuático debido a su liberación continua en los efluentes de aguas residuales o la dispersión directa en las prácticas de acuicultura, lo que plantea serias amenazas para la salud humana y ambiental. La eritromicina es un antibiótico ampliamente recetado en medicina humana y veterinaria para tratar una serie de diferentes infecciones bacterianas, por lo que se encuentra en el ambiente acuático (Jemec *et al.*, 2010). Para conocer el impacto ecológico que ocasiona la eritromicina en los niveles altos de la organización biológica, como por ejemplo individuos o poblaciones, es necesario identificarlos mecanismos y/o las vías fisiológicas potencialmente afectadas por tal químico.

En peces se han utilizado marcadores bioquímicos para conocer los mecanismos de acción de la eritromicina (Li *et al.*, 2012). La aparición de los niveles elevados de los CE no es preocupante en comparación con la persistencia que presentan, es por ello que se requiere conocer los efectos a la exposición y la mezcla de los mismos en el medio ambiente. Existen múltiples estudios que han demostrado los efectos que la eritromicina causa en los peces que están en contacto con ella.

1.7.1 Estudios *in vivo*

Boaventura (2018), su estudio tuvo como objetivo evaluar los efectos potenciales de dos antibióticos, la eritromicina (ERY) y la oxitetraciclina (OTC), en dos especies de peces, *Oncorhynchus mykiss* (trucha arco iris, agua dulce) y *Sparus aurata* (dorada, especie de agua salada). A diferentes concentraciones (0.3, 1.7, 10, 60 and 300 µg/L), incluyendo un control. Este estudio también tuvo como objetivo evaluar los efectos de los antibióticos en los peces en general, como consecuencia de la presencia ambiental derivada de su uso en medicina humana y veterinaria. En este sentido, este estudio investigó los efectos agudos y crónicos de niveles de ERY en *O. mykiss* (trucha arcoíris), concretamente a través de la cuantificación de la actividad de enzimas implicadas en diferentes vías bioquímicas, como la desintoxicación (fase I-7-etoxiresorufina O-deetilasa-EROD; fase II-glutación S-transferasas-GST, uridina-difosfato-glucuronosiltransferasas-UGT), neurotransmisión (acetilcolinesterasa-AChE) y producción de energía (lactato deshidrogenasa-LDH). Ambos tipos de exposición causaron aumentos significativos en la actividad EROD en el hígado; también se observó un aumento en la actividad de las GST en las branquias después de la exposición crónica. La actividad branquial de UGT se deprimió significativamente después de la exposición a largo plazo. Por tanto, las formas enzimáticas de EROD, GST y UGT parecen estar implicadas en la biotransformación de ERY. La exposición a la eritromicina puede desregular el sistema de defensa antioxidante y pudo haber inducido un aumento en la concentración de ROS en las

células branquiales. A su vez, las ROS pueden actuar sobre la membrana plasmática provocando peroxidación lipídica (estrés oxidativo) o directamente sobre la molécula de ADN provocando daño genotóxico, en el hígado. Los efectos de la eritromicina en varios cortes histológicos de peces evidenciaron que no se presentó estrés oxidativo, posiblemente por su rápida biotransformación en branquias. El ensayo del cometa y la frecuencia de evaluados en células sanguíneas (ENA), los resultados sugirieron que la exposición ambiental a ERY fue potencialmente dañina para *O. mykiss*, enfatizando el daño del ADN (Boaventura, 2018).

Ondarza en 2019 realizó un estudio de la sobre la frecuencia de detección de la eritromicina en Argentina en la provincia de Misiones, en donde encontró las siguientes concentraciones (0.7–5.6 µg/kg). Para los peces (*Rhamdia quelen*, *Hypostomus commersoni*, *Hoplias lacerdae*, *Prochilodus lineatus*) del río Paraná, las concentraciones de eritromicina variaron de 1 a 2 µg/kg en *Lacerdae*, entre 1.3 y 2.9 en bagre (*Rhamdia quelen*), y de 0.7 a 5.6 en bagre blindado (*Hypostomus commersoni*). En este estudio de campo se observó que en el órgano del hígado de bagre y bagre blindado mostraron los niveles más altos de eritromicina (1.3 y 5.6 µg/kg) en los músculos (área comestible para humanos) fueron de 2 a 8 veces más altos que las branquias, respectivamente. Los perfiles de eritromicina en *Prochilodus lineatus* fueron similares entre los individuos, siguiendo el patrón general de las branquias, músculos e hígado en un rango de concentración de 0.7 a 1.9 µg/kg). Estos hallazgos demuestran que los productos farmacéuticos son bioacumulables. Cabe mencionar que la eritromicina es un medicamento común de venta libre en Argentina, en México es un medicamento controlado, sin embargo, es muy usado, como medicamento de primera elección por los médicos.

En un estudio realizado por Rodrigues en 2018, se investigó los efectos agudos y crónicos de los niveles de eritromicina; mediante cuantificación de la actividad enzimática en diferentes vías bioquímicas, como la desintoxicación (fase I—7-etoxiresorufina O-deetilasa (EROD); fase II: glutatión S-transferasas (GST), uridina-difosfato-glucuronosiltransferasas (UGT), neurotransmisión (acetilcolinesterasa

(AChE) y producción de energía (lactato deshidrogenasa (LDH)). Ambos tipos de exposición causaron aumentos significativos en la actividad EROD en el hígado de *Oncorhynchus mykiss* ve afectada por los residuos de eritromicina, para comprobarlo, utilizaron biomarcadores (sensibles a EROD-Hígado, GST-branquias e hígado, UGT-branquia e hígado, AChE-ojo y músculo, LDH-músculo) y su resultado fue que las vías de neurotransmisión, el equilibrio energético y mecanismo de desintoxicación se vieron significativamente afectados por la presencia de eritromicina en agua ya que esta causa estrés oxidativo. Los órganos analizados fueron ojos, musculo dorsal, hígado y branquias.

También se observó un aumento en la actividad de GST en las branquias después de la exposición crónica. La actividad branquial de UGT se redujo significativamente, después de la exposición a largo plazo. Por lo tanto, las formas enzimáticas EROD, GST y UGT parecen estar involucradas en la biotransformación de ERY. En términos de neurotransmisión y vía preferencial de la homeostasis energética, los organismos expuestos parecen no haber sido afectados, ya que no hubo alteraciones significativas en términos de actividades AChE y LDH, respectivamente. Cabe mencionar que las concentraciones fueron todos sub letales, basados en las concentraciones de eritromicina detectadas en el ambiente (alrededor de 1 µg/L).

Kim y col. en 2017 llevaron a cabo un estudio de campo para evaluar la contaminación de los productos farmacéuticos usados en peces cultivados. Las áreas de muestreo incluyeron el mar meridional de Corea (C), y dos granjas de cultivo A y B de peces roca negro (*Sebastes schlegelii*) (A), salmonete gris (*Mugil cephalus*) (B) y rojodorada (*Pagrus major*) (C). Se usaron los músculos y órganosinternos y muestras de alimento, las tres las granjas de peces fueron analizadas por separado. En la granja A de peces roca (*Sebastes schlegelii*), fue utilizada la eritromicina y otros tres antibióticos para la prevención y el tratamiento de enfermedades, como resultado se detectaron altas concentraciones de eritromicina y de los otros antibióticos en sedimento y en los órganos de peces. En la granja B de peces, se utilizó eritromicina

y otros cinco antibióticos familiares de las sulfas en un cultivo de salmonete gris, cabe mencionar que estos se encontraron en los músculos (parte comestible), sin embargo, las concentraciones eran 5 veces más altas de las que se habían dado, demostrando que el salmonete es muy susceptible a los fármacos. En la granja C de peces, la eritromicina fue utilizada principalmente para peces llamados dorada, y se detectó en órganos. En conclusión, se encontraron medicamentos almacenados en los peces (músculos y órganos), cabe mencionar que estos peces se utilizan para alimentación humana. La contaminación del medio marino existe y tiene repercusiones en los peces con lo que nos pudiéramos alimentar.

Liu en 2017 en un estudio de campo, se comprobó la toxicidad de la eritromicina y ketoconazol por sí solas y combinadas en los mecanismos de respuesta conductual, bioquímica y de bioacumulación, y se examinaron en carpa cruciana (*Carassius auratus*). La evaluación se centró en la absorción de contaminantes, la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) en el cerebro, el nado y el comportamiento de los peces. Después de 14 días de exposición binaria, la adición de ketoconazol a concentraciones nominales de 0.2, 2 y 20 µg/L aumentó significativamente la acumulación de eritromicina en el cerebro de los peces y la bioconcentración, el factor de concentración de 2.08 fue 2.6 veces mayor que el calculado a partir de la exposición de eritromicina sola. La actividad cerebral de AChE fue inhibida significativamente por eritromicina y ketoconazol con una correlación significativa con respecto a la concentración acumulativa de los contaminantes. Este estudio indica que la mezcla de los contaminantes puede causar efectos sinérgicos como disruptores endocrinos y en la modificación del comportamiento (Liu *et al.*, 2017).

1.7.2 Estudios *in vitro*

Renuka (2018) investigó en laboratorio, la interferencia de la eritromicina con la defensa antioxidante con una exposición de 50-100 µg/L, en biomarcadores antioxidantes como el superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT), la glutatiónperoxidasa (GPx) y peroxidación lipídica (LPO) que son conocidas por su

prevención de la aparición de estrés oxidativo a través de la propiedad de eliminación de radicales libres. Con especial énfasis en las branquias y los tejidos hepáticos de *Labeo rohita* (alvines) peces de agua dulce. Cuando los alevines se introdujeron en las concentraciones de eritromicina, hubo una serie de cambios de comportamiento, como natación rápida/inquieta en todas las direcciones, no se comportaban como cardumen, e intentaban escapar del acuario. Los cambios de comportamiento son indicadores de estrés. La exposición de la eritromicina afectó las actividades de SOD, CAT, GPx y LPO en branquias e hígado. Con respecto a los antioxidantes, todos los valores fueron estadísticamente significativos ($p < 0.05$). Cuando se compara entre los grupos tratados, los órganos (branquias e hígado), presentan alteraciones máximas en hígado, en todas las concentraciones utilizadas en el estudio.

Los SOD son grupos de metaloenzimas que juegan un papel central en la defensa celular contra el daño inducido por el estrés oxidativo. Transforma la dismutación de superóxido en H_2O_2 y O_2 . Son la enzima clave; Actuar como una acción de defensa de primera línea contra los radicales libres. La actividad branquial de SOD fue menor en comparación con el grupo control. Mientras que, en el hígado, la actividad de SOD se encontró más alta que el grupo control. Se encontró una alta actividad de SOD tanto en las branquias como en el hígado de alevines expuestos a diferentes concentraciones de eritromicina.

CAT es una enzima que contiene un grupo hemo (perteneciente a la hemoglobina) que está presente en el peroxisoma de células aerobias. CAT que convierte el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno y mitiga fácilmente los efectos toxicológicos del H_2O_2 . En comparación con los grupos control, la actividad de CAT en branquias e hígado de peces expuestos a concentraciones de eritromicina disminuyó en el periodo del estudio. Una disminución máxima de la actividad de CAT en las branquias e hígado se produjo a mayor concentración (100 $\mu g/L$) de eritromicina. El depósito excesivo de radicales libres podría acelerar la oxidación de

proteínas (activación de la proteasa peroxisomal) y afectar la actividad de CAT. Además, la disminución de la capacidad de eliminación de H_2O_2 también podría alterar la actividad de CAT.

Con respecto a GPxs se definen ampliamente como la enzima del estrés. GPx cataliza el desactivador efectivo de formas reactivas de H_2O_2 en agua con la conversión de glutatión reducido (GSH). Los grupos blanco se activaron más que los grupos de control. Las concentraciones se encontraron elevadas basadas en las actividades de GPx en las branquias y el hígado de los grupos tratados con eritromicina.

El ensayo de LPO se ha aplicado en estudios toxicológicos debido a su inmersión en el estrés oxidativo. Hubo una elevación basada en la concentración en el nivel de LPO que se produjo en los alevines expuestos a la eritromicina (10, 50 y 100 $\mu\text{g/L}$), en comparación con los grupos de control. Los niveles máximos de LPO en branquias e hígado se encontraron en 100 $\mu\text{g/L}$ de eritromicina. Se encontró que los niveles de LPO aumentaron significativamente, lo que podría estar asociado con una disminución de las actividades de SOD y CAT en peces después de la exposición a eritromicina.

Liu y cols. en 2014 investigaron la distribución tisular, la bioconcentración, el metabolismo y los efectos biológicos de la eritromicina en peces usando carpa cruciana (*Carassius auratus*) como modelos. La carpa cruciana se expuso a varias concentraciones de eritromicina (4, 20 y 100 $\mu\text{g/L}$) durante 28 días. Los resultados de las muestras de tejido mostraron que se produjo una concentración máxima de tejido en el músculo. Una porción significativa de la eritromicina es absorbida, se metabolizó a través de la desmetilación y la deshidratación y se observó en forma de descladinoso en los peces. La acetilcolinesterasa en el cerebro, la 7-etoxiresorufina O-deetilasa y el superóxido dismutasa en el hígado, cambiaron significativamente durante 28 días de exposición ($P < 0.05$). Estos resultados indicaron claramente que la eritromicina se acumuló en peces, lo que resultó en la alteración bioquímica de los sistemas biológicos.

Liu y cols. en 2014 demostraron en un estudio de laboratorio que las concentraciones de eritromicina fueron considerablemente más altas para la carpa crassiana (*Carassius auratus*) de áreas las pobladas de China. La carpa cruciana se expuso a varias concentraciones de eritromicina (4, 20 y 100 µg/L) durante 28 días. Los resultados de las muestras de tejido mostraron que se produjo una concentración máxima de tejido en el músculo. Una porción significativa de la eritromicina absorbida se metabolizó a través de la desmetilación y la deshidratación y se observó en forma de descladinosa en los peces. Adicionalmente, los biomarcadores relevantes, incluida la acetilcolinesterasa en el cerebro, así como la 7-etoxiresorufina O-deetilasa y el superóxido dismutasa en el hígado, cambiaron significativamente durante 28 días de exposición ($p < 0.05$). Estos resultados indicaron que la eritromicina se acumuló en peces y que se produjeron metabolitos, lo que resultó en la alteración bioquímica de los sistemas biológicos.

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

II.I. JUSTIFICACIÓN

Los CE comprenden productos derivados de fármacos vertidos al ambiente. En general, los CE del antibiótico eritromicina son vertidos directamente en aguas residuales, ríos y corrientes superficiales por distintas vías, se van acumulando y provocan riesgos para el medio ambiente. Los CE son conocidos como disruptores endocrinos, su efecto es negativo ya que se mimetizan con las hormonas producidas por los seres vivos. Por ejemplo, en los peces que están expuestos a dichos contaminantes en bajas concentraciones, pero por mucho tiempo. Se ha descrito que en peces la eritromicina genera disminución de la fertilidad y de atención y/o concentración, así como problemas con el nado, problemas al comer y de orientación, en general tienen problemas en el sistema nervioso. Los efectos individuales podrían tener consecuencias a largo plazo en las poblaciones de los peces. Lo cual es importante tomar en cuenta, ya que los CE están presentes en los cuerpos de agua y están causando cambios en los peces que se encuentran en ellas.

El presente estudio realizó una revisión bibliográfica para describir los principales efectos de la eritromicina como contaminante emergente en peces, ya que es importantes dar a conocer la existencia de los CE debido a que la exposición a estos tiene consecuencias adversas, tales como la disrupción endocrina. Las cantidades que se reportan de los CE son pequeñas, sin embargo, se sabe que son persistentes, por lo que se incrementará la cantidad contenida en el agua, si se siguen vertiendo sin tener ninguna regulación, además se puede sumar a los otros compuestos contaminantes que tienen efecto en la disrupción endocrina, por lo que, las consecuencias podrían ser graves e incluso irrevertibles para los peces. Por lo anterior es importante tomar en cuenta que los CE están presentes en los cuerpos de agua y que están afectando a los peces que se encuentran en ellas.

II. OBJETIVOS

III.1. Objetivo General

Analizar y describir el efecto de la eritromicina como CE en órganos de peces.

III.2. Objetivos específicos

- Definir que es un CE y su acumulación en agua.
- Describir los efectos de la eritromicina en peces.

III. PROPUESTA A IMPLEMENTAR

IV.I Delimitación

Se hará una revisión bibliográfica del año 2010 al año 2020, en donde se utilizarán varios buscadores científicos. En donde se utilizarán las siguientes palabras clave:

- Importancia del agua (situación en México)
- Importancia ecológica de peces
- Contaminantes emergentes
- Eritromicina como contaminante emergente.
- Efecto de la eritromicina en peces

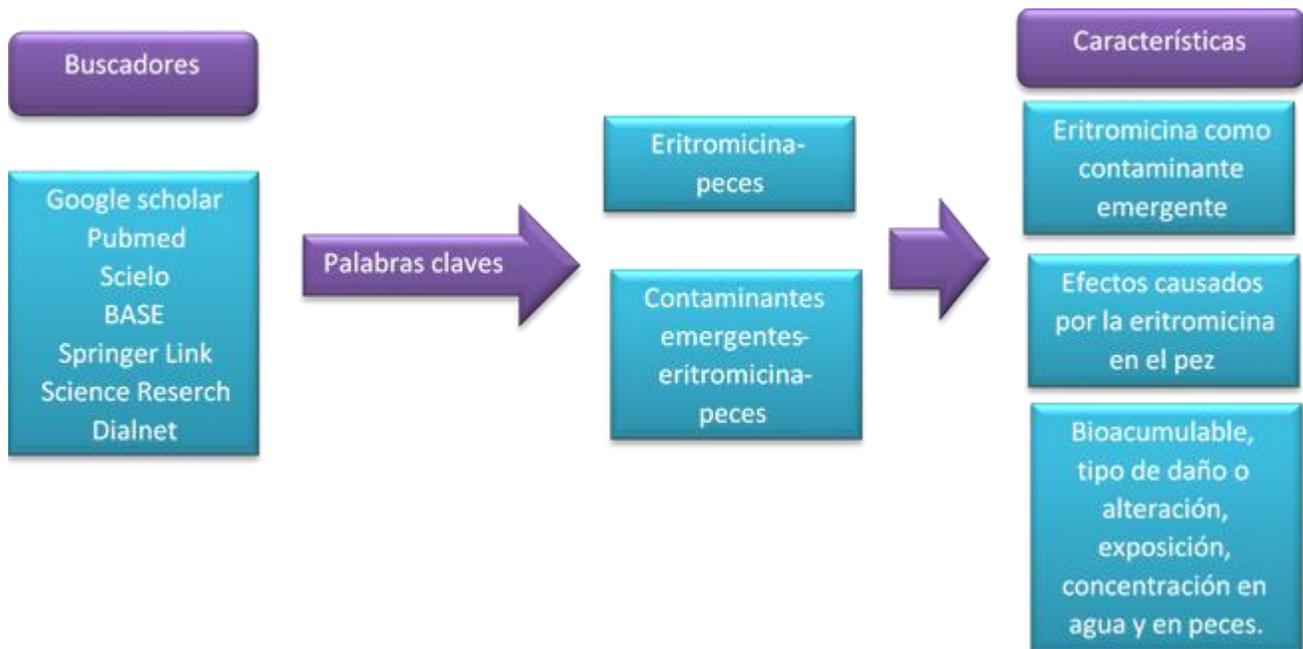


Figura 4. Representación de la búsqueda que se llevó a cabo, así como los buscadores, palabras claves y características.

IV.2. Alcance

Se describirán cuáles son los efectos de la eritromicina en poblaciones de peces, reportados en la literatura. Para dar a conocer su importancia, debido a las

características que presenta como contaminante emergente que son la persistencia y bioacumulabilidad estas características están afectando a los peces ya que actúan como disruptor endocrino.

IV.3. Tipo de investigación

Revisión bibliográfica (descriptiva)

IV.4. Enfoque

Dar a conocer los efectos a nivel hormonal ya que la eritromicina actúa como disruptor endocrino y se considera como contaminante emergente, así como la relación que tiene con los efectos que presenta en peces, para tener conciencia de su presencia y de que son acumulables.

IV.5. Técnicas de recolección de datos

Uso de diferentes buscadores en sitios web como: Google scholar, Pubmed, ScieloBASE, springer link, science reserch y dialnet

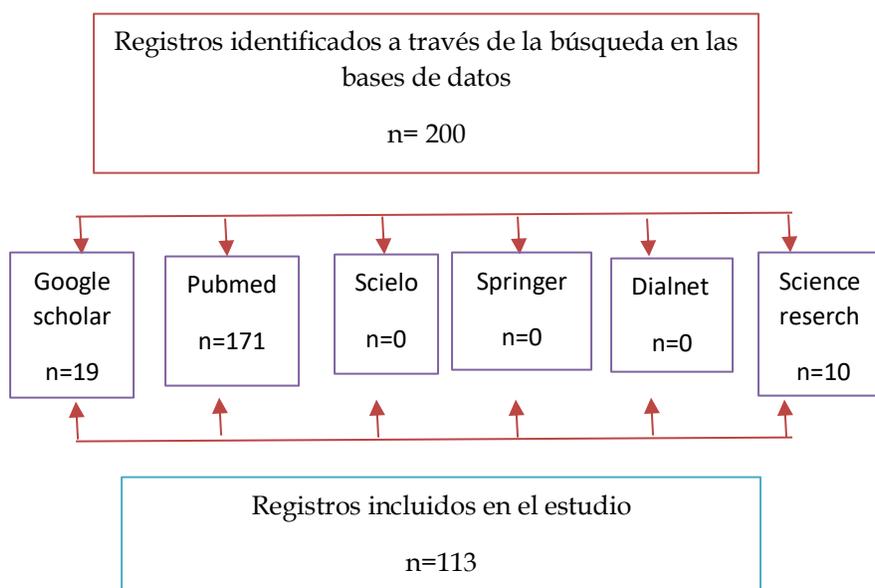


Figura 4. Buscadores usados y artículos incluidos

IV. PRINCIPALES HALLAZGOS

La eritromicina es un antibiótico usado en todo el mundo, su uso es en humanos tanto como animales. La eritromicina se encuentra en aguas residuales debido que sus tratamiento convencionales no eliminan todas las trazas de esta, así son vertidas las aguas en barrancas o incluso ríos y lagos que desembocan en el mar, estas aguas ya llevan trazas de eritromicina la cual es bioacumulable, de ahí se genera el problema por lo que los peces o cualquier ser vivo que está dentro de ese ecosistema puede bioacumular en su organismo este medicamento y de esta manera pueden sufrir alteraciones en los procesos metabólicos (disrupción endocrina). Además de que es muy probable que a lo largo del tiempo dañe a más seres vivos que están dentro de este ecosistema, o incluso podría llegar a dañar al ser humano.

Dentro de los principales hallazgos que se encontraron con la revisión (Tabla 5) de los CE y su efecto en peces:

1. Los contaminantes emergentes provenientes de la industria farmacéutica no tienen regulación alguna y los tratamientos de aguas residuales no los eliminan.
2. La eritromicina es bioacumulable en el agua, además de unirse a los demás contaminantes emergentes como son los metales pesados o demás antibióticos usados para humanos o animales
3. Los macrólidos, específicamente la eritromicina causa alteraciones en peces en sus procesos metabólicos, los cuales se ven reflejados a nivel hormonal por lo tanto se le llama disrupción endocrina.
4. Los peces que ingieren eritromicina a través de la piel o branquias se quedan acumulada en los músculos e hígado principalmente, lo cual a través de la ingesta podría causar a largo plazo riesgos para la salud humana.

5. La eritromicina en peces causa estrés oxidativo, y esto se ve reflejado en la disminución de la actividad branquial, en la actividad que desempeña en hígado.

6. La constante exposición a la eritromicina causa que los peces tengan músculos débiles lo cual se ve reflejado en su velocidad de ráfaga (lo que les ayuda a comer, nadar y huir de depredadores) y en su velocidad de lenta (lo que les ayuda a la migración y reproducción).

Tabla 5. Principales hallazgos de las especies que se ven afectadas por diferentes concentraciones de eritromicina.

Familia	Especie	Tipo de Estudio Campo	Sitio de estudio	Concentración de Eritromicina	Órgano	Efecto	Autor
1. Percidae	1. <i>Perca flavalitis</i> (perca)	Campo	Mar báltico (norte de Europa)	En peces: Perca= 0.11 ng/g	Musculo	Eritromicina acumulándose en músculos	Bobrowska-Korczak, 2021
2.Scophthalmidae	2. <i>Scophthalmus maximus</i> (rodaballo)			Rodaballo= 0.3ng/g			
3. Pleuronectidae	3. <i>Pleuronectes plateas</i> (solla)			Solla= 0.3ng/g			
4. Gadidae	4. <i>Gadus morhua</i> (bacalao)			Bacalao= 0.17ng/g			
Salmonidae	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Campo	Italia	100mg/kg	En piel y musculo	Eromicina es persistente en tejidos	Esposito, 2007
1. Sebastidae	1. <i>Sebastes schlegelii</i>	Campo	Mar meridional, Corea.	Eritromicina, media: 5,08 ng / g peso húmedo, en musculo.	Músculos Histológico	Eritromicina: Acumulación	Kim, et al. 2017
2. Mugilidae	2. <i>Mugil cephalus</i>						
3. Sparidae	3. <i>Pagrus major</i>						

Continuación de la Tabla 5.

Familia	Especie	Tipo de Estudio laboratorio	Sitio de estudio	Concentración de Eritromicina	Órgano	Efecto	Autor
1. Cyprinidae	<i>Danio rario</i> <i>Oryzias Latipies</i>	Laboratorio		Exposicion: 2 µg / L, 20 µg / L, 200 µg / L y 2 mg / L	Muscular	Nado velocidad ráfaga disminuido Nado velocidad lenta disminuida Fibras musculares porosas por lo tanto débiles y delgadas	Zhang, 2020
2. Oryzias	Oryzias						
1. Salmonidae	1. <i>Oncorhynchus mykiss</i>	Laboratorio	Brasil	0.3, 1.7, 10, 60 and 300 µg/L	Hígado Branquias	EROD aumento en hígado GST aumento branquias UGT Disminuyó	Boaventura, 2018
2. Cyprinidae	2. <i>Sparus aurata</i>						
Cyprinidae	<i>Carassius auratus</i>	Laboratorio		0.2, 2 y 20 µg/L	Actividad cerebral Modificación del comportamiento Histológico	AChE Inhibida	Lui, et al. 2017
Cyprinidae	<i>Carassius auratus</i>	Laboratorio		4, 20 y 100 µg/L	Musculo, hígado. Histológico	Eritromicina: Acumuló en Músculo. EROD: Alteración SOD: Alteración	Liu, et al. 2014

GST: Glutathión S-transferasa; UGT: Uridina-difosfato; SOD: Dismutasa; CAT: Catalasa; GPx: Glutathión peroxidasa; LPO: Peroxidolipídica; AChE: acetilcolinesterasa; EROD: 7-etoxiresorufina O-deetilasa.

VI. CONCLUSIONES

Los trabajos que se efectuaron en el campo demuestran que los peces contiene trazas de eritromicina en sus órganos, principalmente en hígado, branquias y músculos acumulándose y causando disminución en la movilidad y estrés oxidativo, como ya se había mencionado la eritromicina se acumula en los peces debido a la cantidad en que se encuentra en el agua, los peces no pueden desecharla y se bioacumula causando daños, que se ven reflejados no solo en la disminución de población, sino también en ser presas fáciles para sus depredadores. Además, que muchos de esos peces son fuente alimento, por lo que se debe considerar contar con alimento libre de contaminantes que posteriormente puedan provocar problemas de salud a la población que los consume.

El efecto causado a nivel hormonal se refiere a disrupción endocrina, es importante mencionar que está estudiando el efecto de diferentes contaminantes sobre la disrupción endocrina, sin embargo, resulta necesarias más investigaciones que nos permitan vislumbrar el efecto que pueden llegar a tener los CE en el ambiente, y que se tengan las bases científicas para promover la regulación de contaminantes que hasta ahora no se consideran dentro de la legislación.

VII. PERSPECTIVAS

- Se necesita más vigilancia y control de los alimentos en este caso los peces que son para consumo humano.
- Hay un nuevo desafío para las tecnologías de potabilización y de tratamiento de aguas residuales.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agüera, C., Bayona, J., Cytryn, E., Fotopoulos, V., Lambropoulou, D., Manaia, C., Michael, C., Revitt, M., Schröder, P., Fatta-Kassinos, D. (2017). The potential implications of reclaimed wastewater reuse for irrigation on the agricultural environment: the knowns and unknowns of the fate of antibiotics and antibiotic resistant bacteria and resistance genes. *Water Research*. 123: 448–467.
- Aguirre, L., (2015) Uso de cloroperoxidasa para la oxidación de fármacos como contaminantes emergentes. Tesis de maestría, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Ingeniería, Secretaría de Investigación y Estudios de Posgrado. Pp 88.
- Albert Lilia. (2000). Contaminación ambiental, origen, clases, fuentes y efectos. Sociedad Mexica de Toxicología. A.C., Xalapa, Ver. sustituido por Argentina: Implications for protected areas influenced by urbanization. (2019). *Ciencia del Medio Ambiente Total Volumen 649*, pp. 1029-1037
- Allgeier, J., Yeager, L., Layman C. (2012). Consumers regulate nutrient limitation regimes and primary production in seagrass ecosystems. *Ecology*, 94: 521-529pp.
- Angermeir, P., Schlosser, I. (1995). Conserving aquatic biodiversity: beyond species and populations, *American Fisheries Society Symposium*, 17, 402-414pp.
- Arthington A., Naiman R., McClain M., Nilsson C. (2010). Preserving the biodiversity and ecological services of rivers: new challenges and research opportunities. *Freshwater Biology*. 55(1): 1-16 pp.
- Arukwe A, Knudsen F.R., Goksoyr A. Fish zone radiate (eggshell) protein: A sensitive biomarker for environmental estrogens. *Environmental Health Perspectives*, 1997; 105: 418-422pp.
- ATSDR, Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades. (2002). *Reseña toxicológica de los DTT, DDE y DDD*. Atlanta, GA: Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. Servicio de Salud Pública, 2002.

- Barceló, D. (2003). Emerging pollutants in water analysis. Trends in Analytical Chemistry Vol. 22. N° 10, XIV–XVI pp.
- Barceló, L.D., López de Alda, M.J., (2010). Contaminación y calidad química del agua: el problema de los contaminantes emergentes. Fundación Nueva Cultura del Agua. Panel Científico-Técnico de seguimiento de la política de aguas. Disponible en: <http://www.unizar.es/fnca/varios/panel/15.pdf>
- Becerril J. (2012). Optimización de metodologías analíticas para la determinación de contaminantes emergentes en aguas de abastecimiento y residuales. Universidad de Santiago de Compostela. Disponible desde internet en: <http://minerva.usc.es/handle/10347/6150>.
- Ben, J., Zhu, B., Yuan, X., Zhang, Y., Yang, M., Qiang, Z. (2018). Occurrence, removal and risk of organic micropollutants in wastewater treatment plants across China: comparison of wastewater treatment processes, Water Research. 130: 38–46pp.
- Bezaury-Creel, J., Waller, W., Li, X., Anderson, X., Sayre, R., Hounseal B. (2000). Conservación de la biodiversidad en México: ecorregiones, sitios y objetos de conservación. Síntesis de los ejercicios de identificación y priorización. Borrador 09/20000 www.researchgate.net/publication/281359459.
- BIO Intelligence Service. (2013). Study on the environmental risks of medicinal products. Final report prepared for Executive Agency for Health and Consumers. 2013. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/environment/study_environment.pdf
- Boaventura. R. (2018) Effects of antibiotics (erythromycin and oxytetracycline) in several biochemical, cellular and histological biomarkers of fish: a comparative study with two important aquaculture species, *Oncorhynchus mykiss* and *Sparus aurata*. Tese de Doutoramento apresentada à Faculdade de Ciências da Universidade do Porto. 387 pp.
- Bobrowska-Korcza, B., Stawarska, A., Szterk, A., Ofiara, K., Czerwonka, M., & Giebułtowicz, J. (2021). Determination of Pharmaceuticals, Heavy Metals, and

- Oxysterols in Fish Muscle. *Molecules* (Basel, Switzerland), 26(5), 1229.
<https://doi.org/10.3390/molecules26051229>
- Breithaupt H. A cause without a disease. *EMBO reports* 2004; 5:16-18.
- Bridges JW, Bridges O. (2004). Integrated risk assessment and endocrine disrupters. *Toxicology*; 205:11-15.
- Bulton, A. (1999). An overview of river health assessment: philosophies, practice, problems and prognosis, *Freshwater Biology*, 41, 469-479.
- Candelaria, T. (2014). Emerging contaminants in water: pharmaceutical residues. Universidad Militar de Nueva Granada. SSN 1900-4699 • Volumen 10 • Número 1 • 80-101 pp.
- Carvalho, I.T., Santos, L. (2016). Antibiotics in the aquatic environments: a review of the European scenario. *Environ International* 94:736-75pp.
- Ceballos, G. (2009). Zonas críticas y de alto riesgo para la conservación de la biodiversidad de México. En *Capital de México*, vol. II: Estado de conservación y tendencias de cambio, CONABIO. 575-600 pp.
- CEMDA, FEA. (2006). El agua en México, lo que todas y todos debemos saber. https://biblioteca.semarnat.gob.mx/janium/Documentos/Cecadesu/Libros/a_guamexico_cemda.pdf
- Chávez, A., Maya, C., Gibson, R., Jiménez, B. (2011) The removal of microorganisms and organic micropollutants from wastewater during infiltration to aquifers after irrigation of farmland in the Tula Valley, Mexico, *Environ Pollution*, 159, 1354-1362.
- Cowx, I., Collares P. (2002). Freshwater fish conservation: options for the future. En: Collares-Pereira, M.J., Cowx, I.G., Coehlo, M.M. (Eds) *Conservation of freshwater fishes: options for the future*. Fishing News Books, Blackwell Science, Oxford, 443-452 pp.
- Damià, L., B. y López de A., M. (2000). Contaminación y calidad química del agua: el problema de los contaminantes emergentes. Fundación Nueva Cultura del Agua PANEL CIENTÍFICO-TÉCNICO DE SEGUIMIENTO DE LA POLÍTICA DE

- AGUAS Convenio Universidad de Sevilla-Ministerio de Medio Ambiente
Instituto de Investigaciones Químicas y Ambientales-CSIC (Barcelona).
- Daughton, C., Ternes, Thomas A. (1999). Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Agents of Subtle Change?. *Environmental Health Perspectives*. 107(6):907-938pp.
- Del Arco, C. (1997). Farmacocinética. Metabolismo de los fármacos. En: Flórez, J., Armijo, J.A., Mediavilla, A. Eds. *Farmacología Humana*. 3ª Ed. Barcelona: Masson. 73-85pp.
- Du, B., Haddad, S., Luek, A., Scott, W., Saari, G., Burket, B. (2016). Bioaccumulation of human pharmaceuticals in fish across habitats of a tidally influenced urban bayou. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 35, 966-974pp.
- Dudgeon, D., Arthington, A., Gessner, M., Kawabata, Z., Knowler, D., Lévêque, C., Sullivan, C. (2005). Biodiversidad de agua dulce: importancia, amenazas, estado y desafíos de conservación. *Revisiones biológicas*, 81 (02), 163pp.
- Duncan, J., Lockwood, J. (2001) Extinction in a field of bullets: a search for causes in the decline of the world's freshwater fishes, *Biological Conservation*, 102, 97-105 pp.
- Durán-Álvarez, J., Becerril-Bravo, E., Silva-Castro, V., Jiménez, B., Gibson, R. (2009) The analysis of a group of acidic pharmaceuticals, carbamazepine, and potential endocrine disrupting compounds in wastewater irrigated soils by gas chromatography-mass spectrometry, *Talanta*, 78, 1159-1166.
- Eggen, T., Moeder, M., y Arukwe, A., (2010). Municipal landfill leachates: A significant source for new and emerging pollutants. *Science of the Total Environment*. Vol. 408. N° 21. 5147-5157pp.
- Elorriaga, Y., Marino, D., Carriquiriborde, P. y Ronco, A. (2012). Contaminantes Emergentes: Productos farmacéuticos en el medio ambiente. VII Congreso de medio Ambiente. La Plata, Argentina. Disponible desde internet en: <http://congresos.unlp.edu.ar/index.php/CCMA/7CCMA/paper/view/932>.

- Errecalde, C., Prieto, G., Ruiz, L. (1999) Farmacología de los antibióticos macrolidos: Avances y perspectivas. Monografías de Medicina Veterinaria, Vol.19, N (1 y 2) 1997 - 1999pp.
- Escudero M. Sensibilidad Química Múltiple, Enfermedad Ambiental Emergente. Rev enferm CyL 2010; 2:26-40pp.
- Esposito, A., Fabrizi, L., Lucchetti, D., Marvasi, L., Coni, E., & Guandalini, E. (2007). Orally administered erythromycin in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): residues in edible tissues and withdrawal time. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 51(3), 1043–1047pp. <https://doi.org/10.1128/AAC.01002-06>
- EU, Commission Implementing Decision (EU) 2015/495 establishing a watch list of substances for Union-wide monitoring in the field of water policy pursuant to Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council., in 2015
- Fent, K., Weston, Ana C. (2006). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology*. Vol. 76. 122-59pp.
- Gao, J., Shi, Y., Li, W., Niu, H., Liu, J. (2012). Occurrence of antibiotics in eight sewage treatment plants in Beijing, China, *Chemosphere* 86: 665–671pp.
- Gerzabek, M., H., Barceló, D., Bellin, A., Rijnaarts, H., H., Slob, A., Darmendrail, D., Fowler, H., J., Négrel, P., Frank, E., Grathwohl, P., Kuntz, D., Barth, J., A. (2007). The integrated project Aqua-Terra of the EU sixth framework lays foundations for better understanding of river sediment soil ground water systems. *Journal of Environmental Management*. Vol. 84. 237–43pp.
- Gibson, R., Becerril-Bravo, E., Silva-Castro, V., Jiménez, B. (2007) Determination of acidic pharmaceuticals and potential endocrine disrupting compounds in wastewaters and spring waters by selective elution and analysis by gas chromatography-mass spectrometry, *Journal of Chromatography A*, 1169, 31-39pp.
- Gibson, R., Durán-Álvarez, J., León Estrada, K., Chávez, A., Jiménez, B. (2010) Accumulation and leaching potential of some pharmaceuticals and potential

- endocrine disruptors in soils irrigated with wastewater in the Tula Valley, Mexico, *Chemosphere*, 81 (11), 1437-1445pp.
- Gleick, P. (1996). Water resources. In *Encyclopedia of Climate and Weather* (ed. S. H. Schneider), pp. 817-823. Oxford University Press, New York, USA.
- González-Pleiter, M., Gonzalo, S., Rodea-Palomares, I., Leganés, F., Rosal, R., Boltes, K., Marco, E., Fernández-Piñas, F. (2013). Toxicity of five antibiotics and their mixtures towards photosynthetic aquatic organisms: implications for environmental risk assessment. *Water Research* 47:2050-2064pp.
- Grenni, V., Ancona, A., Barra C. (2018). Ecological effects of antibiotics on natural ecosystems: a review, *Microchemical Journal* 136 (2018) 25-39pp.
- Harrison, P. (2001). Endocrine disrupters and human health. *British Medical Journal*. 223:1317-1318pp.
- Hernando, M.D., Mezcuca, M., Fernandez-Alba, A.R., Barceló, D. (2006). Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments. *Talanta*. 69, 334pp.
- Herrero, O., Pérez, J., M., Fernández, F., P., Carvajal, L., L., Peropadre, A., Hazen, M., J. (2012). Toxicological evaluation of three contaminants of emerging concern by use of the *Allium cepa* test. *Mutation Research*. Vol. 743. 20-24pp. (2012). Toxicological evaluation of three contaminants of emerging concern by use of the *Allium cepa* test. *Mutation Research*. Vol. 743. 20-24pp.
- Ho, Y., Mckay, G. (1998). Sorption of dye from aqueous solution by peat. *Chemical Engineering Journal* 70 : 115-124pp.
- Humphries P., Winemiller K. (2009). Historical impacts on river fauna, shifting baselines, and challenges for restoration. *BioScience*, 59(8): 673-684pp.
- Jemec, A., Drobne, D., Tisler, T. (2010), Biochemical biomarkers in environmental studies—lessons learnt from enzymes catalase, glutathione S-transferase and cholinesterase in two crustacean species. *Environmental Science and Pollution Research* 17(3):571-581pp.

- Jimenez, C. (2011). Contaminantes orgánicos emergentes en el ambiente: productos farmacéuticos. financiado por el fondo para el Desarrollo de la Investigación de la Corporación Universitaria Lasallista. Grupo de Investigación Aplicada al Medio Ambiente (GAMA). Facultad de Ingeniería. Corporación Universitaria Lasallista. Caldas-Antioquia-Colombia.
- Jobling, S. and Tyler C. (2003) Endocrine disruption in wild freshwater fish* Pure and Applied Chemistry., Vol. 75, No. 11-12, 2219-2234 pp.
- Jobling, S., Noylan, M., Tyler, C., Brighty, G., Sumpter, J. (1998). Widespread sexual disruption in wild fish. *Environmental Science & Technology*. 32, 2498-2506pp.
- Johnson, A.C., Keller, V., Dumont. E., Sumpter, J.P. (2015). Assessing the concentrations and risks of toxicity from the antibiotics ciprofloxacin, sulfamethoxazole, trimethoprim and erythromycin in European rivers. *Science of the Total Environment* 511:747-755pp.
- Jones, O. A., Voulvoulis, N., Lester, J.N. (2001). *Environmental Toxicology*. Human pharmaceuticals in the aquatic environment a review. 22(12):1383-94pp. Kim, H.Y., Lee I.S., Oh, J.E. (2017). Human and veterinary pharmaceuticals in the marine environment including fish farms in Korea. *Science of the Total Environment*. 579, 940-949.
- Kolpin, D., W., Furlong, E., T., Meyer, M., T., Thurman, E., M., Zaugg, S., D., Barber, L., B., Buxton, H., T. (2002). Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999-2000: a national reconnaissance. *Environmental Science and Technology*. Vol. 36. 1202-1211pp.
- Kümmerer, K. (2001). Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources da review. *Chemosphere*. Vol. 45. 957-969pp.
- Kümmerer, K. (2011). Emerging contaminants. *Treatise on Water Science* 3, 69-87pp.
- Lapworth, D., Baran, N., Stuart, M., & Ward, R. (2012). Emerging organic contaminants in groundwater: A review of sources, fate and occurrence. *Environmental Pollution*, 163, 287-303pp.

- Li, W., Shi, Y., Gao, L., Liu, J., Cai, Y. (2012). Occurrence of antibiotics in water, sediments, aquatic plants, and animals from Baiyangdian Lake in North China. *Chemosphere*. 89(11):1307-1315pp.
- Lin, L. J., Wong, M.-H. (2013). Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs): A review on environmental contamination in China, *Environment International*, Volume 59. Pages 208-224, ISSN 0160-4120.
- Liu, B.Y., Nie, X.P., Liu, W.Q., Snoeijs, P., Guan, C., Tsui, M.T.K. (2011). Toxic effects of erythromycin, ciprofloxacin and sulfamethoxazole on photosynthetic apparatus in *Selenastrum capricornutum*. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 74(4):1027-1035pp.
- Liu, J., Cai, Y., Lu, G., Dan, X., Wu, D., Yan, Z. (2017). Interaction of erythromycin and ketoconazole on the neurological, biochemical and behavioral responses in crucian carp *Environmental Toxicology and Pharmacology* 55, 14-19pp.
- Liu, J., Lu, G., Cai, Y., Wu, D., Yan, Z., Wang, Y. (2017b). Modulation of erythromycin-induced biochemical responses in crucian carp by ketoconazole. 24:5285-5292 pp.
- Liu, J., Lu, G., Ding, J., Zhang, Z., Wang, Y. (2014). Tissue distribution, bioconcentration, metabolism, and effects of erythromycin in crucian carp (*Carassius auratus*). *Science of the Total Environment*. 490:914-920pp.
- Liu, L., Wu, W., Zhang, J., Lv, P., Xu, L., Yan, Y. (2018). Progress of research on the toxicology of antibiotic pollution in aquatic organisms. *Acta ecological*. 38:36-41pp.
- Lu, H., Zou, W., Chai, P., Wang, J., & Bazinet, L. (2016). Feasibility of antibiotic and sulfate ions separation from wastewater using electrodialysis with ultrafiltration membrane. *Journal of Cleaner Production*, 112, Part 4, 3097-3105.
- Lundberg, G., Kottelat, M., Smith, G., Stiassny, M., & Gill, A. (2000). So many fishes, so little time: an overview of recent ichthyological discovery in continental waters. *Annals of the Missouri Botanical Gardens* 87, 26-62pp.

- Magurran, A., Deacon, A., Moyes, F., Shimadzu, H., Dornelas, M., Phillip, D., & Ramnarine, I. (2018). Divergent biodiversity change within ecosystems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115, 1843–1847.
- Managaki, J., Murata, S., Takada, H., Tuyen, B., Chiem, N., (2007). Distribution of macrolides, sulfonamides, and trimethoprim in tropical waters: ubiquitous occurrence of veterinary antibiotics in the Mekong Delta, *Environmental Science & Technology*. 41: 8004–8010pp.
- Mills, L., J., Chichester C. (2005). Review of evidence: Are endocrine disrupting chemicals in the aquatic environment impacting fish populations?. 2005; 343:1-34pp.
- Murray, K.,E., Thomas, S.,M. y Bodour, A., A. (2010). Prioritizing research for trace pollutants and emerging contaminants in the freshwater environment. *Environmental Pollution*. Vol. 158. 3462–3471pp.
- Myers R., Worm B. (2003). Rapid worldwide depletion of predatory fish communities. *Nature*; 423(6937): 280-283. DOI:10.1038/nature01610
- Nelson, J.S. (1994). *Fishes of the world*, New York, John Wiley and Sons.
- Nie, X., P., Liu, B., Y., Yu, H., J., Liu, W., Q., Yang, Y., F. (2013). Toxic effects of erythromycin, ciprofloxacin and sulfamethoxazole exposure to the antioxidant system in *Pseudo kirchneriella subcapitata*. *Environmental Pollution*. 172:23–32
- NORMA Oficial Mexicana NOM-073-ECOL-1994, Que establece los límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales a cuerpos receptores provenientes de las industrias farmacéutica y farmoquímica de receptores provenientes de las industrias farmacéutica y farmoquímica.
- Oberdorff, T., Pont, D., Hugueny, B., Porcher, J. (2002). Development and validation of a fish-based index for the assessment of 'river health' in France, *Freshwater Biology*, 47, 1720-1734 pp
- Ondarza, M.,P., Haddad P.,S., Avigliano, E., Miglioranza, S.,K., Brooks,W. (2019). Pharmaceuticals, illicit drugs and their metabolites in fish from Argentina: Implications for protected areas influenced by urbanization. *Science of the Total*

- Environment. 1;649:1029-1037pp. Page, L., y Burr, B. 1991. Freshwater Fishes. Houghton Mifflin Company. Illinois University. 63 pp.
- Pal, A., Gin, K., Y., Lin, A., Y., Reinhard, M. (2010). Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: review of recent occurrences, sources, fate and effects. Science of the Total Environment. Vol. 408. 6062–6069pp.
- Paller, M. (1995). Relationships among number of fish species sampled, reach length surveyed, and sampling effort in South Carolina coastal plain streams, North American Journal of Fisheries Management, 15, 110-120 pp.
- Periti, P., Mazzei, T., Min, E. (1992). Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. Clinical Pharmacokinetics. 23(2):106–131pp.
- Petrovic, M., Gonzalez, S., Barceló, D. (2003). Análisis and removal of emerging contaminants in wastewater and drinking water. Trends in Analytical Chemistry . 22, 685pp.
- Petrovic, M., Hernando, M., D., Díaz-Cruz, M., S., Barceló, D., J. (2005). Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the analysis of pharmaceutical residues in environmental samples: a review. Journal of Chromatography A. 2005 Mar 4;1067(1-2):1-14pp.
- Radinger, J., Britton, J., Carlson, S., Magurran, A., Alcaraz-Hernández, J., Almodóvar, A., García-Berthou, E. (2019). Effective monitoring of freshwater fish. Fish and Fisheries. Volume20, Issue4. 729-747pp.
- Rai, B.K., Bhutia, D., Pal, J. (2014). Cytochrome P450 3A and its role in metabolism of erythromycin by hepatic microsomes of Indian major carps, *Labeorohita* (ham.), *Catlacatla* (ham.) and *Cirrhinus mrigala* (ham.) International Journal of Fisheries and Aquatic Studies. 2(1):113–117pp.
- Rapport, D., Bohm, G., Buckingham, D., Cairns, J., Costanza, R., Karr, J., Dekruif, H., Levins, R. McMichael, A., Nielsen, N., Whitford, W. (1999). Ecosystem health: the concept, the ISEH, and the important tasks ahead, Ecosystem Health, 5, 82-90 pp.

- Renuka, S., Umamaheswari, S., Shobana, C., Ramesh, M., & Poopal, R. K. (2018). Response of antioxidants to semisynthetic bacteriostatic antibiotic (erythromycin) concentrations: A study on freshwater fish. *Acta Ecológica Sinica*. Volume 39, Issue 2, April 2019, 166-172pp.
- Rocco, L., Peluso, C., Stingo, V. (2011). Micronucleus test and comet assay for the evaluation of zebrafish genomic damage induced by erythromycin and lincomycin. *Environmental Toxicology*. 27:598-604pp.
- Rodrigues, S., Antunes, S., Correia, A. T. (2018). Toxicity of erythromycin to *Oncorhynchus mykiss* at different biochemical levels: detoxification metabolism, energetic balance, and neurological impairment. *Environmental Science and Pollution Research*. 26, 227-239pp.
- Rodrigues, S., Antunes, S., Nunes, B., Correia, A. (2019). Efectos histopatológicos del antibiótico eritromicina en las especies de peces de agua dulce *Oncorhynchus mykiss*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 181: 1-10pp.
- Sierra, R. (2011). *Calidad del Agua, Evaluación y diagnóstico*. Medellín Colombia: Ediciones de la U. 457pp
- Smith, E.M., Iftikar, F.I., Higgins, S., Irshad, A., Jandoc, R., Lee, M., Wilson, J.Y. (2012). In vitro inhibition of cytochrome P450-mediated reactions by gemfibrozil, erythromycin, ciprofloxacin and fluoxetine in fish liver microsomes. *Aquatic Toxicology*. 109:259-266pp.
- Swartz, C., Reddy, S., Benotti, M., Yin, H., Barber, L., Brownawell, B., Rudel, R. (2006). Steroid estrogens, nonylphenoethoxylate metabolites, and other wastewater contaminants in groundwater affected by a residential septic system on Cape Cod, MA. *Environmental Science and Technology*. Vol. 40.. 4894-4902pp.
- Taborda, D. A. A., de J Rodríguez, B., & Agudelo, B. A. D. (2012). Disrupción endocrina en peces. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*, 25(2), 312-323pp.

- Trujillo-Jimenez, P., y Castro-Lara, M. (2009). Dieta de la carpa *Notropis moralesi* (pisces: *Cyprinidae*) en el río Amacuzac, Morelos, México. *Revista de Biología Tropical* 57: 195-209 pp.
- UICN (2008). Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza. La biodiversidad de agua dulce - un recurso escondido y amenazado. Comisión de Sobrevivencia de Especies.
- Uribe-Visoso R., Vázquez del Mercado-Arribas. (2017). La Huella Hídrica de México. Instituto Mexicano de Tecnología del Agua, Jiutepec, Morelos, México. 255 pp.
- Vandana Shiva. (2003). Las guerras del agua: privatización, contaminación y lucro. Edit. siglo XXI. 16-18pp.
- Vandecum, (2014). Equipo de redacción de IQB (Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica - ANMAT - Argentina).
- Velásquez, A. (2005). Factores que afectan la absorción de los medicamentos en niños. *Revista Mexicana de Pediatría*. 72(3):148-153pp.
- Velázquez, V., Vega, C. (2004). Los peces como indicadores del estado de salud de los ecosistemas acuáticos. *CONABIO. Biodiversitas* 57:12-15pp.
- Wan, J., Guo, P., Peng, X., Wen, K. (2015). Effect of erythromycin exposure on the growth, antioxidant system and photosynthesis of *Microcystis flosaquae*. *Journal of Hazardous Materials*. 283:778-786pp.
- Wang, H., Yuan, X., Wu, Y., Zeng, G., Dong, H., Chen, X., Peng, L. (2016). *In situ* synthesis of In₂S₃@MIL125(Ti) core-shell microparticle for the removal of tetracycline from wastewater by integrated adsorption and visible-light-driven photocatalysis. *Applied Catalysis B: Environmental*, 186, 19-29pp.
- Waring, R., Harris, R. (2005). Endocrine disrupters: A human risk?. *Molecular and Cellular Endocrinology*; 244:2-9pp.

- Watanabe, N., Bergamaschi, A., Loftin, A., Meyer, T. (2010). Use and environmental occurrence of antibiotics in free stall dairy farms with manure forage fields. *Environmental Science and Technology*. Vol. 44. 6591-6600pp.
- Yang, J., Song, W., Lin, H., Wang, W., Du, L., Xing, W. (2018). Antibiotics and antibiotic resistance genes in global lakes: a review and meta-analysis. *Environment International*.116: 60-73pp.
- Zhang, R., Yu, K., Li, A., Wang, Y., Pan, C., Huang, X. (2019) Antibiotics in coral reef fishes from the South China Sea: Occurrence, distribution, bioaccumulation, and dietary exposure risk to human, *Science of the Total Environment*. 20;704:135288pp.
- Zuccato, E., Calamari, D., Natangelo, M. (2000). Presence of therapeutic drugs in the environment. *Res Lett* 355(9217):1789-1790pp.
- Zuccato, E., Castiglioni, S., Fanelli, R., Reitano, G., Bagnati, R., Chiabrando, C., Pomati, F., Rossetti, C., Calamari, D. (2006). Pharmaceuticals in the environment in Italy: causes, occurrence, effects and control. *Environmental Science and Pollution Research* 13(1):15-21pp.

Cuernavaca, Morelos a 6 de mayo de 2021

**COMISIÓN DE SEGUIMIENTO DE LA
ESPECIALIDAD EN GESTIÓN INTEGRAL DE RESIDUOS
P R E S E N T E**

COMO MIEMBRO DEL JURADO REVISOR DE TESINA, HAGO DE SU CONOCIMIENTO QUE DESPUES DE HABER ANALIZADO LA TESINA QUE, PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN GESTIÓN INTEGRAL DE RESIDUOS, DE LA ESTUDIANTE C. **ITZELT TORRES GARDUÑO**, CON NÚMERO DE MATRÍCULA **10034048**, BAJO EL TÍTULO “ANÁLISIS DEL EFECTO DE LA ERITROMICINA (CONTAMINANTE EMERGENTE) EN ÓRGANOS DE PECES.”, CONSIDERO QUE EL DOCUMENTO REÚNE LOS REQUISITOS ACADÉMICOS PARA SU DEFENSA ORAL EN EL EXAMEN, POR LO TANTO, EMITO MI VOTO APROBATORIO.

AGRADEZCO DE ANTEMANO LA ATENCIÓN QUE SE SIRVA PRESTAR A LA PRESENTE.

A T E N T A M E N T E
Por Una Humanidad Culta



DRA. MA. DE LOURDES ACOSTA URDAPILLET A
PROFESOR INVESTIGADOR
CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS



Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

MA DE LOURDES ACOSTA URDAPILLET A | Fecha:2021-05-06 10:03:48 | Firmante
ZA,jpLYPucXfsjV7i3uin1X5ery2/e0BzDayxwLNCKr/Vq4ZKrhzBy0pQI3ITFEIwjqnuZbLWTp5mCnBVVIPP4K0varDjCjQlqCxsCZsBPu8qLrITVnGd4qL7UlnMo42+IK/IV/tOhF/eSI
ZZjpO6i6kWM36IEImGWqF6PIDINr2ksa3TUILJ9xg45QTn7JrFrzyNaLVEj2lFegLptquabOP+O11DOjBeth74er7nvl4zY66KNGEa7mbSENp/qrO59m/+SzZpL8tt7ukzkyTMB9EoN/Zn
GShvePs0pEIVNGOe+H0507uqQ+pPpDotDIOD6inDSwdnaWdoyixw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



x5aFX

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/Tgk3GATZjNg4AeH3U322Bm|cnEOBSjW>



Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023

Cuernavaca, Morelos a 05 de mayo de 2021

**COMISIÓN DE SEGUIMIENTO DE LA
ESPECIALIDAD EN GESTIÓN INTEGRAL DE RESIDUOS
P R E S E N T E**

COMO MIEMBRO DEL JURADO REVISOR DE TESINA, HAGO DE SU CONOCIMIENTO QUE DESPUES DE HABER ANALIZADO LA TESINA QUE, PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN GESTIÓN INTEGRAL DE RESIDUOS, DE LA ESTUDIANTE C. **ITZELT TORRES GARDUÑO**, CON NÚMERO DE MATRÍCULA **10034048**, BAJO EL TÍTULO “ANÁLISIS DEL EFECTO DE LA ERITROMICINA (CONTAMINANTE EMERGENTE) EN ÓRGANOS DE PECES.”, CONSIDERO QUE EL DOCUMENTO REÚNE LOS REQUISITOS ACADÉMICOS PARA SU DEFENSA ORAL EN EL EXAMEN, POR LO TANTO, EMITO MI **VOTO APROBATORIO**.

AGRADEZCO DE ANTEMANO LA ATENCIÓN QUE SE SIRVA PRESTAR A LA PRESENTE.

A T E N T A M E N T E
Por Una Humanidad Culta

DRA. MAURA TÉLLEZ TÉLLEZ



Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRONICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

MAURA TELLEZ TELLEZ | Fecha:2021-05-05 20:25:01 | Firmante
ASmw/3UAAbalZk4s1jwS2vNIO9QN7rgH1gm7AXeSLHnpgjKHnGhzMTI2tpKZt1gW6eFO39oBfAJQQcytZ5z+7vFsdrrfF5ljxMnV6fVW4UBEJX3WfNbdTwqG/WaPBn6zi+XeXX9uK
KV6qM7Lsz2wQqHCsZehraEyhI7DvZokikyDBeM1pkAsn5TXCJvqeAvOMxGOS2gQbzZFUsMY4VeEgzPXwZ4rVJzoPSrAM81oA2P0D7NNiv39uB4Rmu3UVycUIR+BO9a5FQ
4IKJXoQKjeJNlQILQJlQIn+EzULaMK0bdf/YC67JknfuyZWmtso9i6qWMtjNXYcELLGajxZQ--

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



ICKAu8

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/EntIRSnXGMz4Uqmi2HB5RILw9ETogypd>



Una universidad de excelencia

RECTORIA
2017-2023

Cuernavaca, Morelos a 04 de mayo de 2021

**COMISIÓN DE SEGUIMIENTO DE LA
ESPECIALIDAD EN GESTIÓN INTEGRAL DE RESIDUOS
P R E S E N T E**

COMO MIEMBRO DEL JURADO REVISOR DE TESINA, HAGO DE SU CONOCIMIENTO QUE DESPUES DE HABER ANALIZADO LA TESINA QUE, PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN GESTIÓN INTEGRAL DE RESIDUOS, DE LA ESTUDIANTE C. **ITZELT TORRES GARDUÑO**, CON NÚMERO DE MATRÍCULA **10034048**, BAJO EL TÍTULO “ANÁLISIS DEL EFECTO DE LA ERITROMICINA (CONTAMINANTE EMERGENTE) EN ÓRGANOS DE PECES.”, CONSIDERO QUE EL DOCUMENTO REÚNE LOS REQUISITOS ACADÉMICOS PARA SU DEFENSA ORAL EN EL EXAMEN, POR LO TANTO, EMITO MI **VOTO APROBATORIO**.

AGRADEZCO DE ANTEMANO LA ATENCIÓN QUE SE SIRVA PRESTAR A LA PRESENTE.

A T E N T A M E N T E
Por Una Humanidad Culta

M. en I. Ariadna Zenil Rodríguez



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

ARIADNA ZENIL RODRIGUEZ | Fecha:2021-05-04 23:06:03 | Firmante
eRnTF7wifEOv4AOV/Aur3y/623AztizeU4h75dpJXYNBZ7wtmMveC4KQDfdb1WtvO5sxjOXTqapdz69b5qHDzxiCb3Q72tBlaYTyo7jIK7yRxecyG9J21EqY6Hh6e6iv47SAFMmr+3zR87oO6dS6013F4d81G2oOFNddwulcWTQ8MLu/DwGz/1K7z45tUzIP5CTfINcZouEMadyIlo2g75LTcx19qgdSeK+64pBzRlxtX117oOPgv3J5CgZ+yPdVYBNwvl/ep1E5ZdhVFEGyukcFhwPmyrnpYpdsyeUICtNBUDLTgmzo5Agzppro5ZgLSFNLFk/NcxLTPkuBw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



49xTOh

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/dbUTblEQge57ivYlphpcuySUg6DFE3hj>



Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023

Cuernavaca, Morelos, a 06 de mayo de 2021.

**COMISIÓN DE SEGUIMIENTO DE LA
ESPECIALIDAD EN GESTIÓN INTEGRAL DE RESIDUOS
P R E S E N T E**

COMO MIEMBRO DEL JURADO REVISOR DE TESINA, HAGO DE SU CONOCIMIENTO QUE DESPUES DE HABER ANALIZADO LA TESINA QUE, PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN GESTIÓN INTEGRAL DE RESIDUOS, DE LA ESTUDIANTE C. **ITZELT TORRES GARDUÑO**, CON NÚMERO DE MATRÍCULA **10034048**, BAJO EL TÍTULO “ANÁLISIS DEL EFECTO DE LA ERITROMICINA (CONTAMINANTE EMERGENTE) EN ÓRGANOS DE PECES.”, CONSIDERO QUE EL DOCUMENTO REÚNE LOS REQUISITOS ACADÉMICOS PARA SU DEFENSA ORAL EN EL EXAMEN, POR LO TANTO, EMITO MI VOTO **APROBATORIO**.

AGRADEZCO DE ANTEMANO LA ATENCIÓN QUE SE SIRVA PRESTAR A LA PRESENTE.

A T E N T A M E N T E
Por Una Humanidad Culta

DRA. ELSAH ARCE URIBE
(Firma electrónica)



Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

ELSAH ARCE URIBE | Fecha:2021-05-06 21:47:08 | Firmante
B4IhIV10Za0OLoq71d1oDtmLBifysHs9XisV17mibNJ8IXKQpolaN5GYP/vJguhHKg/gfZ4T+8Gy0DVoARdDYNzI4yd3tZlnO9CB39YpU5SRt6LZZjcd0WvwOqUKqVHZf6Vyu/h4FZr2UxLZqr982WbU781xW7FPFh1kS/kDv1/D3MhW/OxlfzNV1xfV/FEPQRSrbjGqKVZkZJJOCdD7x8PH2f2yhW7I26majNECrB0TclsYguth3C7QQAzuUuRMtN6LcAcQiQ9WB2ysyinzpDLwuxT1IQkK935WNWtk7YxbZC+aEWBhixV5eR/FwkNVWPcDk/f6DKatxOYMXajg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



Zx51gv

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/AU0VY4bQUd6EScpnkcdWJkURtjD5qPYg>



Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023

Cuernavaca, Morelos a 03 de mayo de 2021

**COMISIÓN DE SEGUIMIENTO DE LA
ESPECIALIDAD EN GESTIÓN INTEGRAL DE RESIDUOS
P R E S E N T E**

COMO MIEMBRO DEL JURADO REVISOR DE TESINA, HAGO DE SU CONOCIMIENTO QUE DESPUES DE HABER ANALIZADO LA TESINA QUE, PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN GESTIÓN INTEGRAL DE RESIDUOS, DE LA ESTUDIANTE C. **ITZELT TORRES GARDUÑO**, CON NÚMERO DE MATRÍCULA **10034048**, BAJO EL TÍTULO “ANÁLISIS DEL EFECTO DE LA ERITROMICINA (CONTAMINANTE EMERGENTE) EN ÓRGANOS DE PECES.”, CONSIDERO QUE EL DOCUMENTO REÚNE LOS REQUISITOS ACADÉMICOS PARA SU DEFENSA ORAL EN EL EXAMEN, POR LO TANTO, EMITO MI VOTO APROBATORIO.

AGRADEZCO DE ANTEMANO LA ATENCIÓN QUE SE SIRVA PRESTAR A LA PRESENTE.

ATENTAMENTE

Por Una Humanidad Culta

Dr. Jorge Antonio Guerrero Alvarez
Profesor investigador
jguerrero@uaem.mx



Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

JORGE ANTONIO GUERRERO ALVAREZ | Fecha:2021-05-03 21:00:25 | Firmante
ZvAVk4A4cmgtItYYQaWQVSDUbR+FFmHTR02Kza4XM0I2roycWSKle3RPWkI42bL8deI3PIU7SAFhPQW++SqqDWFYJUxKVtyxnRXBwUVr+WANYI2/E1KS/NT4IE8IYe5TI8
eTkhkuNWzPg87FIUI65+qpZWtaEhV9LbXKIbUQq6Jq+Ik3a89HNspJijMvXcGU8mBSm3oCzt3O02DowxPzAVTHIQRJ7OslqO3ZmrhNvRc3/v+45N4HqfLe99Yhkv7dlbSCR3K
23QYGvOY8Bkvp2pm/QnUfrSwaEPzk0KJ6JJGEhqaJOQFdEgJxAGzMh8ELKN2ogKdh50GkWG==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[PmsMI0](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/aCoa1N0ctmYHwHxpimlIW83FYx8UMoWF>



Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023