

**UNIVERSIDAD DE LAS AMÉRICAS PUEBLA**

Escuela de Ciencias

Departamento de Ciencias Químico-Biológicas

**UDLAP**®

**Antibióticos como contaminantes en agua: una revisión  
sistemática de la literatura mundial**

Tesis que, para completar los requisitos del Programa de Honores presenta la  
estudiante

**Luis Eduardo Moctezuma Alejandro**

161924

**Químico Farmacéutico Biólogo**

**Dra. Lucila Isabel Castro Pastrana**

San Andrés Cholula, Puebla.

Primavera 2023

Hoja de firmas

Tesis que, para completar los requisitos del Programa de Honores presenta el  
estudiante **Luis Eduardo Moctezuma Alejandro**

**Director de Tesis**

---

**Dra. Lucila Isabel Castro Pastrana**

**Presidente de Tesis**

---

**Mónica Cerro López**

**Secretario de Tesis**

---

**José Luis Sánchez Salas**

## **(Propuesta de artículo a publicar)**

### **Resumen**

Los antibacterianos son una clase de fármacos que tienen por objetivo destruir o evitar la proliferación de bacterias, forman parte de los medicamentos más prescritos, aunque pocas veces se recetan de manera justificada siguiendo los lineamientos de tratamiento propuestos por organizaciones internacionales. El objetivo de esta revisión fue evidenciar la presencia de antibacterianos en agua. Se realizó una revisión sistemática cualitativa de estudios publicados en PubMed hasta el 27 de septiembre del 2022 según la metodología PRISMA incluyendo términos relacionados con contaminantes del agua, cuerpos de agua y antibacterianos según términos la clasificación de términos DeCS/MeSH y de acuerdo con los criterios de inclusión se cribaron 25 artículos de 11 países diferentes en Sudamérica, Europa, África y Asia. Se obtuvieron un total de 227 muestras pertenecientes a 10 familias de antibióticos (Sulfamidas, Quinolonas, Macrólidos, Tetraciclinas, Diaminopirimidinas, Lincosamidas, Betalactámicos, Poliésteres ionóforos, Anfenicoles y Glicopéptidos) las sulfonamidas (SA) fue la clase de antibióticos cuantificados mayormente con un 29.1% del total seguidas por las quinolonas (QA) con un total del 26.9%. El sulfametoxazol el fármaco más abundante con una concentración de  $5600 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  en Uganda seguido por la amoxicilina con una concentración de  $3336 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ . Estos resultados permiten dirigir numerosas investigaciones para minimizar el impacto ecológico, mejorar el tratamiento de agua, diseñar regulaciones y crear consciencia sobre el uso irracional de antibióticos para la instauración de programas de optimización de usos de antimicrobianos.

### **Abstract**

Antibacterial agents are a specific group of molecules that seek to destroy or avoid bacterial proliferation. These medications are amongst the most prescribed drugs regardless that they are usually not prescribed accordingly to international agencies' guidelines such as World Health Organization. This paper aims to state the presence of antibacterial agents in water reservoirs such as lakes, seas, rivers and drinking water. PRISMA methodology was used to write a systematic review accordingly to DeCS/MeSH terminology where 25 articles corresponding to 11 countries through South America, Europe, Asia, and Africa. A total of 227 samples from 10 different antibiotic classes were obtained (SA, QA, MA, TA, DNY, LA, BL, PI, AF, and GP). Sulfonamides were the largest quantified class with a total of 26.9% whereas quinolones were second largest with a total of 26.1%. Sulfamethoxazole was the highest antibiotic quantified with a concentration of  $5600 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ , whilst amoxicillin was the second most abundant with a concentration of  $3336 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ . These results allow the creation of guidelines to minimize ecological pollution, improve wastewater treatment and empower antimicrobial stewardship around the globe.

**Palabras clave (MeSH):** Agentes antibacterianos, Contaminantes del agua, Cuerpos de agua, Agua dulce, Agua salada.

### **Introducción**

El 70% de nuestro planeta está cubierto en agua, de ese total, el 97.5% es agua de mar y el 2.5% restante es agua dulce. Más del 99% del agua dulce en la tierra se encuentra distribuida en el subsuelo o congelada, y el remanente (0.3%) se encuentra en lagos o ríos (Mishra y Dubey, 2015). La contaminación de fármacos en agua no se había estudiado hasta mediados de la década de los noventa, generando consciencia de la situación en la comunidad científica por la presencia de estos medicamentos o sus metabolitos (Castro-Pastrana *et al.*, 2020).

La contaminación de ecosistemas acuáticos por fármacos se da mayoritariamente por el consumo de éstos; como contaminantes se abren camino a través de las aguas residuales desembocando en ríos, lagos o mares, llevando consigo metabolitos o compuestos inalterados (Chamkal *et al.*, 2022). Las actividades principales que contribuyen con la contaminación por antibióticos son la acuicultura y la ganadería, seguidas de los efluentes de las plantas de tratamiento de agua y finalmente de los del sector hospitalario, mismas que cuentan con procesos ineficientes, con baja o nula capacidad de remover los fármacos del agua (Maghsodian *et al.*, 2022).

Los antibacterianos son una clase de antimicrobianos que han sido considerados como unos de los mayores avances en la ciencia, ya que anteriormente era muy difícil tratar enfermedades que antes se consideraban incurables y mortales (Katzung y Trevor, 2017), en esta revisión el término antibiótico se referirá exclusivamente a antibacterianos. Todos los antibióticos actúan a través de dos mecanismos; inhibiendo el crecimiento o causando la muerte (Calvo y Martínez-Martínez, 2009).

Para su clasificación y orden la organización mundial de la salud ha creado un código llamado *Access, Watch Reserve* (OMS, 2021) que tiene como objetivo clasificar los antibióticos según su uso y los patrones de resistencia que se presentan contra ellos, a menudo, la categoría *Access* son medicamentos que se prescriben de manera empírica en la práctica clínica del día a día, mientras que la clasificación *Watch* comprende antibióticos que deben prescribirse solo bajo sospecha de bacterias sensibles a ese fármaco o que así esté estipulado en los algoritmos de tratamiento para ciertas enfermedades. Finalmente, los antibióticos de categoría *Reserve* son aquellos que se limitan únicamente al ámbito hospitalario y se utilizan en ocasiones cuando tratamientos previos han fallado o se identifica un microorganismos multirresistente. A continuación, se explicarán a detalles los mecanismos de acción de las clases de antibióticos encontradas, así como su clasificación AWaRe en los artículos incluidos en la revisión.

### Tetraciclinas

Las tetraciclinas (TA) son fármacos con actividad bacteriostática que se unen a la subunidad ribosomal 30s inhibiendo la entrada del RNA de transferencia al ribosoma y por ende deteniendo la síntesis proteica dentro de la célula bacteriana (Beauduy y Winston, 2019). Anteriormente se reportó la doxiciclina como el fármaco más utilizado de este grupo (Pérez-Trallero y Iglesias, 2003) y actualmente sigue formando parte de la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y en algunos casos se recomienda como antibiótico de primera línea como la doxiciclina, no obstante; la mayoría de esta clase de fármacos se consideran categoría *Watch* y unos cuantos como eravaciclina y minociclina de reserva en la clasificación AWaRe (OMS, 2021).

### Quinolonas

Las quinolonas (QA) son un grupo de fármacos que inhiben la síntesis el complejo de enzimas ADN girasa y ADN topoisomerasa IV que inhiben la replicación del ADN causando superhelicidad en el cromosoma bacteriano impidiendo los procesos de transcripción y traducción (Chávez-Jacobo *et al.*, 2015). La primera quinolona que se introdujo en el mercado fue el ácido nalidíxico en 1962 y se utiliza preferentemente para el tratamiento de infecciones por organismos gram negativos e infecciones del tracto genitourinario debido a que se excreta mayoritariamente por vía renal (Cué-Brugueras, Morejón-García, y Salup-Díaz, 2005).

Las QA se clasifican como agentes de amplio espectro y cuentan con una excelente biodisponibilidad oral del  $69 \pm 7\%$  (Drusano *et al.*, 1986). En un inicio, la efectividad contra

microorganismos era limitada, sin embargo; los avances en la ciencia han logrado generar QA con actividad hacia patógenos prioritarios ESKAPE [*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Enterobacter spp.*] (OMS, 2017). Estos antibióticos son considerados como Watch en la clasificación AWaRe (OMS, 2021), lo que significa que no son utilizados como tratamiento de primera línea en la práctica médica salvo que demuestre la sensibilidad del microorganismo a las QA. Algunos ejemplos de esto son el delafloxacino contra *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente (MRSA, por sus siglas en inglés) y el moxifloxacino contra anaerobios como las bacterias de la familia Enterobacteriaceae. También, se ha reportado un incrementado en el uso de QA como tratamiento de infecciones por *Mycobacterium spp.* aunque no se consideran como un agente antituberculoso (Yan y Bryant, 2022).

### Macrólidos

Los macrólidos (MA) son moléculas con actividad antibacteriana y antifúngica que actúan uniéndose a la subunidad 50s ribosomal interfiriendo con la síntesis proteica a través de su interacción con la enzima peptidiltransferasa inhibiendo el crecimiento de la cadena de aminoácidos (Patel, 2022). La eritromicina fue el primer fármaco descubierto de esta familia en 1967 (McKenna *et al.*, 2001). Se ha establecido su acción contra cocos y bacilos gram-positivos y gram-negativos y es por esto por lo que se les ha denominado antibióticos de amplio espectro (Mackenna *et al.*, 2001). Se han reportado diferentes clases de MA provenientes de especies marinas como *Hexabanchus sanguineus* (Uluapálidos), *Theonella swinhoei* (Swinhólidos) y *Reidispungia coreulea* (Reidispungiólidos), entre otros, cuyos mecanismos de acción difieren del mecanismo propuesto ya que estos actúan sobre los microtúbulos de actina, dañando al citoesqueleto, así como tienen efectos en la movilidad y citoquinesis causando muerte celular (Lenz *et al.*, 2021).

Al igual que las QA, todos los MA (azitromicina, claritromicina, eritromicina, fluritromicina, josamicina, etc.) han sido catalogados como antibióticos Watch en la clasificación AWaRe por lo que su uso debe ser con cautela en la práctica médica y sustentado con los algoritmos de tratamiento o pruebas de sensibilidad *in vitro* para evitar el desarrollo de cepas resistentes a QA.

### Sulfonamidas

Las sulfonamidas (SA) son otra familia de antibacterianos utilizados ampliamente en la práctica clínica y veterinaria. Las SA tienen una acción contra bacterias gram-positivas y algunas bacterias gram-negativas. Son análogos del ácido para-aminobenzóico (PABA) que es esencial en la síntesis de ácidos nucleicos. Mediante la inhibición de la enzima dihidropteroato sintetasa en la ruta del tetrahidrofolato (THF) por las SA, la bacteria es incapaz de replicar su ADN (Ovung y Bhattacharyya, 2021). Estos antibióticos pertenecen a la categoría Access en la clasificación AWaRe (OMS, 2021), lo que significa que se utilizan como antibióticos de primera elección para el tratamiento de infecciones bacterianas del tracto urinario, gastrointestinal, etc. (Werth, 2023).

Aunque a menudo se agrupa el trimetoprim con las SA debido a que poseen una actividad bacteriostática similar, su mecanismo de acción se explicará más adelante en la familia de las diaminopirimidinas.

### Betalactámicos

Los Betalactámicos (BL) son uno de los grupos más prescritos de fármacos; la penicilina fue el primer antibacteriano de esta familia descubierta en 1928 por Alexander Fleming (Tan y Tatsumura, 2015). Los BL se dividen en 4 grandes familias: penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos. Existe un quinto grupo que no posee actividad antibacteriana, pero inhiben a las serin-betalactamasas y comparten características químicas con el resto de las moléculas de esta familia (Pandey y Cascella, 2022). Todos los grupos poseen un anillo beta-lactámico que actúa como inhibidor de la enzima transpeptidasa deteniendo la síntesis del péptidoglicano, dañando la integridad de la célula bacteriana (Yip y Gerriets, 2022). Los betalactámicos generalmente poseen una buena actividad contra bacterias gram-positivas (Gómez, García-Vázquez y Hernández-Torres, 2015).

Debido a la naturaleza del mecanismo de acción del antibiótico, estos fármacos deben utilizarse con precaución en el sentido que ocasionan una liberación acelerada de endotoxina induciendo un aumento en la respuesta inflamatoria, es debido a esto que, en algunos casos, estos fármacos se administran de manera concomitante agentes antiinflamatorios para contrarrestar este efecto (Gómez, García-Vázquez y Hernández-Torres, 2015).

Aunado a esto, los betalactámicos se utilizan como antibióticos de primera línea en el tratamiento de infecciones bacterianas y es por esto por lo que la mayoría de los BL, excluyendo piperacilina/tazobactam (*Watch*), pertenecen a la categoría *Access* de la clasificación *AWaRe* (OMS, 2021)

### Diaminopirimidinas

Trimetoprim es el único antibacteriano que fue incluido en esta revisión perteneciente a la familia de las diaminopirimidinas (DNY) (Asociación Española de Pediatría, 2021). Este fármaco se administra de manera concomitante con SA y bloquea la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato generando así un mecanismo antimicrobiano sinérgico (Gleckman, Blagg y Joubert, 1981). Este antibiótico forma parte de la categoría *Watch* (OMS, 2021) y se utiliza para tratar un número extenso de infecciones comunes por *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, aunque también se utiliza en el tratamiento de infecciones como toxoplasmosis, nocardiosis e infecciones por *Pneumocystis jiroveci* (Katzung y Trevor, 2017).

### Lincosamidas

Las lincosamidas (LA) como lincomicina o clindamicina, son fármacos que actúan de manera similar a los MA inhibiendo la síntesis proteica uniéndose a la subunidad ribosomal 50s (Stahl, 2009). Spížek y Řezanka (2017) reportan que debido a las propiedades fisicoquímicas de estos fármacos, estos mismos se utilizan en la práctica clínica para tratar infecciones por bacterias gram-positivas; las bacterias gram-negativas muestran una resistencia intrínseca debido a su morfología, es por esto que, las LA no se recomiendan como tratamiento de primera línea según la clasificación *AWaRe* (OMS, 2021). Estos antibióticos son indicados para el tratamiento de infecciones por *S. aureus* y *S. pneumoniae* susceptibles, aunque también se ha reportado su uso en infecciones por *Plasmodium spp.*, *Mycoplasma sp.* y ciertas especies de Actinomicetos como *Mycobacterium spp.* (Asociación Española de Pediatría, 2020).

### Poliésteres ionóforos

Los poliésteres ionóforos (PI) son una subdivisión de los antimicrobianos poliésteres, normalmente se asocia su uso como antiparasitarios, aunque también se tiene actividad

contra bacterias por lo que se han incluido en esta revisión (Agencia Europea de Medicinas, 2013). Estos fármacos se utilizan únicamente en la ganadería y apicultura (Bertsch, 2020) y su uso en humanos no está autorizado por la FDA (Blain *et al.*, 2017). Este grupo de fármacos facilita el transporte de iones. Monensina produce un endoflujo de iones  $\text{Na}^+$ , mientras que lasalocid y salinomycin forman complejos con iones divalentes  $\text{Mg}^{2+}$  y  $\text{Ca}^{2+}$  y monovalentes como  $\text{K}^+$  y  $\text{Na}^+$ , respectivamente (Anadón y Martínez-Larrañaga, 1990).

Se deben tener consideraciones con estos fármacos ya que el cambio en la concentración de iones tiene implicaciones clínicas graves por la interacción con transportadores  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  o  $\text{K}^+/\text{H}^+$  que ocasionan acidosis metabólica. A su vez, se han documentado algunas interacciones de antibacterianos ionóforos como monensina con algunos macrólidos (oleandomicina) y sulfonamidas, que ocasionan síntomas de intoxicación como ataxia y paresia; la interacción de monensina con cloranfenicol inhibe el metabolismo enzimático hepático (Anadón y Martínez-Larrañaga, 1990).

### Anfenicoles

Los Anfenicoles (FN) son una familia de fármacos cuyo mecanismo de acción es muy parecido al de los MA y LA, actuando sobre la unidad ribosomal 50s en la célula bacteriana. A diferencia de los antibacterianos previamente mencionados, los fenicoles interactúan exclusivamente con el sitio A del ribosoma, mientras que las lincosaminas interactúan con los sitios A y P simultáneamente (Oong y Tadi, 2022).

A pesar de ser un grupo de moléculas con excelente actividad antibacteriana y su amplio espectro contra bacterias gram-positivas como gram-negativas, se relacionó el uso del cloranfenicol con anemia aplásica irreversible, supresión medular reversible relativa a la dosis y síndrome de Gray en neonatos, por lo que su uso ha estado prohibido en países como Estados Unidos desde la década de los noventa en uso humano y en la ganadería (Schwarz *et al.*, 2016). No obstante, el cloranfenicol se encuentra listado en la lista de medicamentos esenciales de la OMS y se le clasifica como un antibiótico *Access* o de primera línea (*AWaRe*) (OMS, 2021).

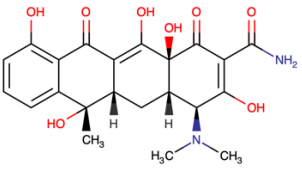
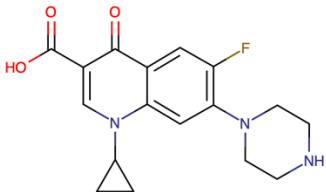
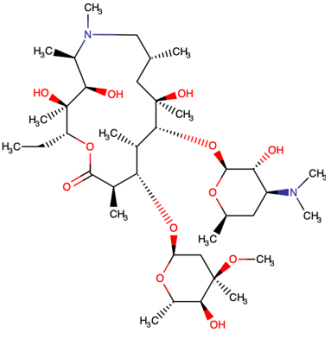
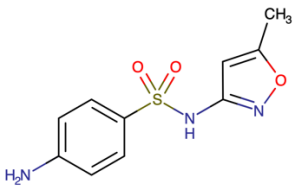
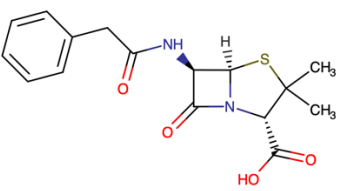
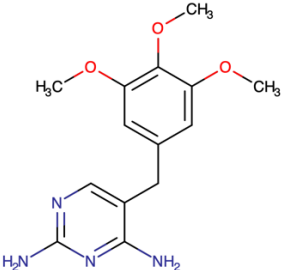
### Glicopéptidos

La familia de los glicopéptidos (GP) está representada únicamente por una molécula cuantificada en la revisión: vancomicina (García-Quetglas *et al.*, 2003). Los GP son péptidos de tamaño considerable con un mecanismo de acción similar al de los betalactámicos; inhibiendo la síntesis de la pared celular, a diferencia de los betalactámicos. La vancomicina interactúa con dímeros de D-alanil-D-alanina inhibiendo a la enzima transglicosilasa interrumpiendo el proceso de *cross-linking*, afectando a su vez la permeabilidad celular (Katzung y Trevor, 2017).

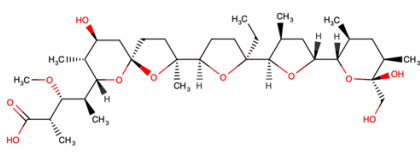
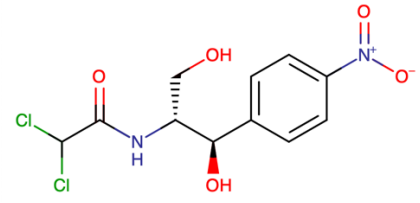
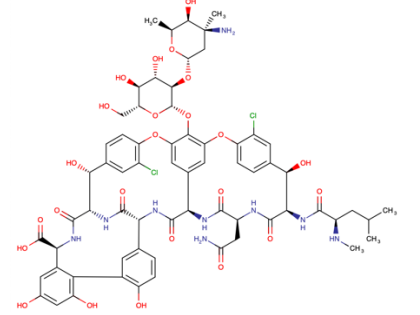
La vancomicina es un antibiótico que debido a sus consideraciones de administración su uso es casi, si no, exclusivamente de uso hospitalario. Pertenece a la lista esencial de medicamentos según la OMS (OMS, 2021) y se encuentra clasificado en la categoría *Watch* de la clasificación de la OMS *AWaRe*, lo que significa que no se utiliza como tratamiento de primera línea y su uso debe ser concomitante con otros antibacterianos de otras familias a menos de que se sospeche que el o los patógenos sean altamente sensibles a vancomicina (AEMPS, 2022).

A continuación, se presentan las clases de antibióticos previamente descritas y la estructura química de un representante por familia (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Resumen y ejemplos de la estructura química de un representante por familia de antibacterianos.

Familia	Mecanismo	Estructura química
Tetraciclinas	Inhibidores de la unidad ribosomal 30s.	 <p>Tetracyclina</p>
Quinolonas	Inhibidores del complejo ADN girasa/topoisomerasa.	 <p>Ciprofloxacino</p>
Macrólidos	Inhibidores de la unidad ribosomal 50s.	 <p>Azitromicina</p>
Sulfonamidas	Análogo de ácido <i>para</i> -aminobenzoico.	 <p>Sulfametoxazol</p>
Betalactámicos	Inhibidor de transpeptidasa bacteriana.	 <p>Bencilpenicilina</p>
Diaminopirimidin as	Inhibidor de tetrahidrofolato reductasa.	



Lincosamidas	Inhibidor de unidad ribosomal 50s.	Trimetoprim
Poliésteres Ionóforos	Promueve cambios en la concentración intercelular de iones.	 Monensina
Fenicoles	Inhibidor de unidad ribosomal 50s.	 Cloranfenicol
Glicopéptidos	Análogo de L-alanil-L-alanina.	 Vancomicina

Fuente: Elaboración propia. Referencia: Drugbank Online (s.f.).

Algunas de las implicaciones de la contaminación de cuerpos de agua con antibióticos se pueden ejemplificar con un estudio realizado por Adamek *et al.* (2022) donde se evaluó la toxicidad en laboratorio de un compuesto derivado de la degradación del sulfatiazol por el método de Fenton en *S. aureus* y *E. coli* y otras bacterias pertenecientes a microbiota de peces o crustáceos presentes en agua salada. Los derivados de la degradación resultaron ser más tóxicos para *Vibrio fischeri* que el compuesto inalterado, lo que nos permite plantear que tanto los antibióticos como los productos de degradación por procesos químicos en plantas de tratamiento de aguas o a través de biotransformación tienen la capacidad de modificar un ecosistema y es una de las razones por las cuales se deben monitorear las concentraciones de antibióticos.

Por otra parte, se conoce sobre el riesgo de resistencia a los antimicrobianos (RAM), ya que fue una advertencia hecha desde el descubrimiento de la penicilina alrededor de la década de los treinta. Actualmente, la cifra de defunciones por infecciones bacterianas resistentes es de aproximadamente 700,000 personas a nivel mundial al año, cifra que se espera incremente hasta 10 millones de manera anual para el 2050 (Allock *et al.*, 2018), tanto por infecciones adquiridas en la comunidad como por infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) (Angles, 2018).

Chereau *et al.* (2017) comentan sobre los factores principales que contribuyen en el de la resistencia a antimicrobianos y se dividen en tres niveles: el nivel humano, de ganadería o pesca y medioambiental. El uso de antibacterianos sin justificación o en concentraciones subóptimas contribuyen de forma significativa en la selección de cepas resistentes, de la misma manera que lo hace la transmisión de persona a persona o por infecciones asociadas

a la atención sanitaria. Aunado a esto, la descarga de antibióticos al medioambiente genera un riesgo importante al contaminar espacios que funcionan como reservorios de microorganismos que al entrar en contacto con el ser humano pueden tener implicaciones graves a la salud.

En un estudio realizado por Khan *et al.* (2019) se analizaron efluentes hospitalarios en diferentes niveles (ríos y plantas de tratamiento de aguas) donde se encontraron genes de resistencia provenientes de bacterias contra varios grupos de antibióticos, lo cual supone un riesgo importante ya que, a pesar de ser solo una parte del uso total de antimicrobianos, estos efluentes también pueden causar resistencia (Calisto, Gómez y Muñoz, 2018).

La contaminación por antibióticos se ha estudiado de manera más extensa en aguas de desecho, un ejemplo se encuentra en la investigación de los autores Mutuku, Gazdag y Melegh (2022) quienes realizaron una revisión donde reportaron la presencia de 27 antibacterianos en aguas residuales antes y después de someterse a una planta de tratamiento donde se reportaron cantidades elevadas de fármacos en los efluentes, como por ejemplo; concentraciones por encima de los 116 µg·L<sup>-1</sup> de amoxicilina (Groz *et al.*, 2013 y Azanu *et al.* 2018).

Si bien se han realizado estudios a gran escala de cuantificación de antibióticos en ríos (Wilkinson *et al.*, 2022), esta revisión incluyó también otros cuerpos de agua fresca y ya que solo existen revisiones sistemáticas del tema con enfoque en aguas residuales de efluentes hospitalarios o de plantas de tratamiento de agua, el objetivo de este trabajo fue realizar una revisión sistemática de la bibliografía mundial sobre la contaminación por antibióticos en cuerpos de agua dulce, agua salada y agua de subsuelo para crear conciencia de la situación actual de contaminantes con la finalidad de recopilar información que contribuya en el estudio de ecotoxicidad, generación de mecanismos de resistencia o patrones de consumo de antibióticos en el mundo.

## Metodología

### Diseño de estudio.

Se realizó una revisión sistemática cualitativa con la metodología PRISMA (Urrútia y Bonfill, 2010) incluyendo estudios que reportaron concentraciones de antibióticos en cuerpos de agua utilizando PubMed (Medline) como base de datos siendo la última fecha de búsqueda el 27 de septiembre del 2022. Se utilizó una fórmula de búsqueda basada en un listado exhaustivo de términos MeSH (*Medical Subject Headings*), los cuales se muestran en la **Tabla 2**. La búsqueda se restringió al periodo de 2012 a 2022 (10 años) y se seleccionaron únicamente los artículos que se encontraran completos de manera gratuita conforme a los criterios de inclusión/exclusión.

**Tabla 2.** Palabras clave DeCS/MeSH para la construcción de una estrategia sintáctica de búsqueda.

Términos DeCS/MeSH	Palabras clave
Relacionados con <b>CUERPOS DE AGUA</b>	Lakes, Rivers, Oceans and Seas, Saline, Waters, Water Wells, Water sources, Drinking Water, Seawater, Fresh Water, Groundwater.
Relacionados con <b>ANTIBACTERIANOS</b>	Antibacterial agents, Antitreponemal agents, Antitubercular agents, Beta, lactamase inhibitors, Leprostatic agents, Anti-infective agents, Urinary
Relacionados con <b>CONTAMINANTES DEL AGUA</b>	Water Pollutants, Chemical, Water Quality, Sea water pollution, Water discharge, Water pollution.

Fuente: Elaboración propia.

DeCS, Descriptores de Ciencias de la Salud.

MeSH, Medical Subject Headings.

**Selección de los estudios.**

Los criterios utilizados para la inclusión de los artículos fueron 1) estudios de presencia de antibióticos en un cuerpo de agua, 2) cuantificación de al menos un antibiótico y 3) en idioma español o inglés. Los criterios de exclusión fueron: solo *abstract* o resumen disponible, presencia de antibióticos en aguas residuales, no reportaban concentraciones de antibióticos, se trataba de condiciones simuladas o de antimicrobianos que fueran distintos a antibacterianos, no eran de libre acceso o que estuvieran escritos en un idioma que fuera diferente de español o inglés. Se creó una sintaxis de búsqueda como se muestra en la **Tabla 2**, obteniendo una fórmula final que se muestra en la **Tabla 3**, al sustituir los conceptos con los términos MeSH.

**Tabla 3.** Construcción sintáctica de la fórmula de búsqueda.

Conceptos	Términos	Estrategia sintáctica de búsqueda
<b>A</b>	Cuerpos de agua	((("Lakes"[Mesh]) OR ("Rivers"[Mesh]) OR ("Oceans and Seas" [Mesh]) OR ("Seawater"[Mesh]) OR ("Fresh Water" [Mesh]) OR ("Groundwater"[Mesh]) OR ("Drinking Water"[Mesh]) OR ("Water Wells"[Mesh]))
<b>B</b>	Agentes antibacterianos	((("Anti-bacterial agents"[Mesh]) OR ("Antitreponemal agents"[Mesh]) OR ("Antitubercular agents"[Mesh]) OR ("Beta lactamase inhibitors"[Mesh]) OR ("Leprostatic agents"[Mesh]) OR ("Anti infective agents, Urinary"[Mesh]))
<b>C</b>	Contaminantes de agua	((("Water Pollutants, Chemical"[Mesh]) OR ("Water Quality"[Mesh]) OR ("Water pollutions"[Mesh])
Búsqueda final		<b>(A AND (B AND C))</b>

Fuente: Elaboración propia.

A continuación, se presenta la fórmula final que fue utilizada en PubMed Medline para búsqueda de artículo a incluir en la revisión sistemática (**Tabla 4**).

**Tabla 4.** Fórmula de búsqueda

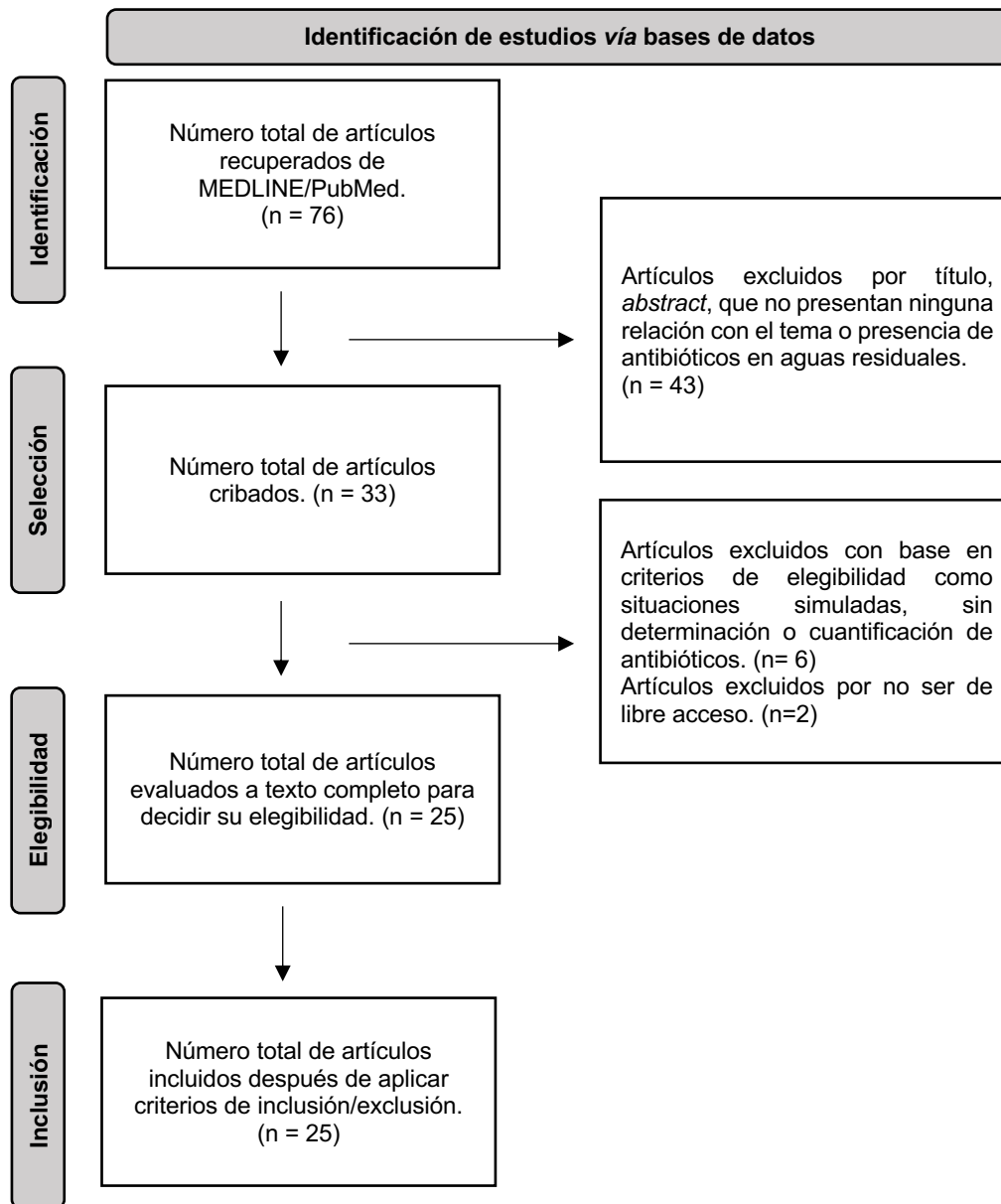
Fórmula final
((("Lakes"[Mesh]) OR ("Rivers"[Mesh]) OR ("Oceans and Seas" [Mesh]) OR ("Seawater"[Mesh]) OR ("Fresh Water" [Mesh]) OR ("Groundwater"[Mesh]) OR ("Drinking Water"[Mesh]) OR ("Water Wells"[Mesh])) AND (((("Anti-bacterial agents"[Mesh]) OR ("Antitreponemal agents"[Mesh]) OR ("Antitubercular agents"[Mesh]) OR ("Beta lactamase inhibitors"[Mesh]) OR ("Leprostatic agents"[Mesh]) OR ("Anti infective agents, Urinary"[Mesh])) AND ((("Water Pollutants, Chemical"[Mesh]) OR ("Water Quality"[Mesh]) OR ("Water pollution"[Mesh]))))

Fuente: Elaboración propia.

**Extracción y análisis de datos.**

Se conformó una base de datos en donde 2 investigadores discriminaron los artículos obtenidos en 3 rondas y se categorizaron en código semáforo como rojo, amarillo o verde si eran descartados, inciertos o incluidos en la revisión, respectivamente. La primera ronda se trató de una discriminación por título, la segunda por *abstract* o resumen y la tercera consistió en una revisión de texto completo en donde se llenó una hoja de extracción de datos para cada artículo para verificar que los criterios de elegibilidad se cumplieran. Finalmente, un tercer investigador revisó los datos y fungió como *tie breaker* para evitar sesgos. La extracción de datos se realizó de manera manual sin ayuda de ningún programa o software.

El proceso de obtención y selección de artículos se muestra en la **figura 1**.



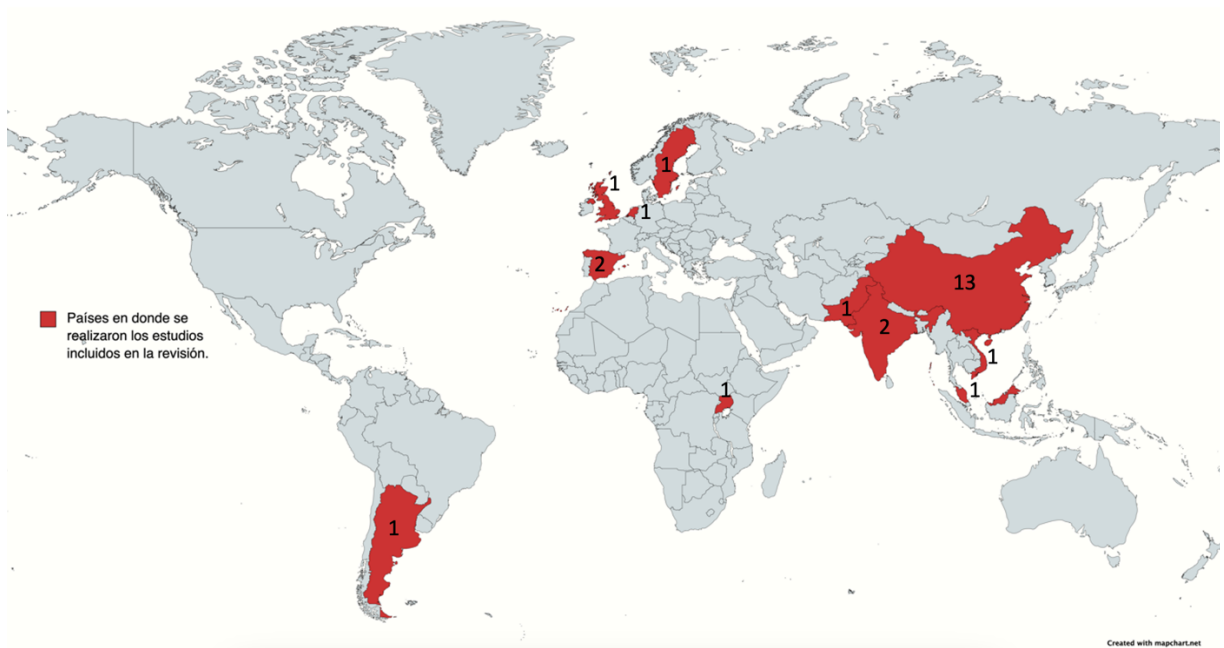
**Figura 1.** Diagrama de flujo PRISMA (Page *et al.*, 2021).

## Resultados

La búsqueda bibliográfica dio como resultado un total de 76 artículos, después de la eliminación de 51 artículos por no presentar alguna relación con el tema, reportar resultados exclusivamente en aguas residuales, reportar concentraciones de antimicrobianos diferentes a antibacterianos o no reportar ninguna cuantificación de antibacterianos. Se recuperaron un total de 31 artículos conforme a los criterios de inclusión y exclusión (figura 1), de los cuales se seleccionaron 25 para una revisión a texto completo. Se evaluaron las concentraciones reportadas de agentes antibacterianos.

Se utilizó PubMed como única base de datos para recabar los estudios analizados y recopilados en la revisión. Otras bases de datos como SCOPUS, SciELO o Google Scholar no permitieron concretar una búsqueda sistemática, debido a la complejidad de la fórmula de búsqueda con la terminología *MeSH*, por lo que se limitó su uso a la técnica de bola de nieve con estos motores de búsqueda para cribar artículos relevantes en la redacción del texto.

A continuación, en la Figura 2, se muestra un gráfico de la distribución de los países donde se realizaron los estudios incluidos (**Figura 2**).



**Figura 2.** Mapa de la distribución geográfica de los estudios incluidos en la revisión sistemática.  
Fuente: Elaboración propia.

\*Se indica la frecuencia de artículos por país con un número.

La distribución de los estudios incluidos en la revisión se divide de la siguiente manera: China (13), España (2), India (2), Inglaterra (1), Uganda (1), Suecia (1), Argentina (1), Vietnam (1), Países bajos (1), Malasia (1) y Pakistán (1). La mayoría de estos estudios se llevaron a cabo en cuerpos de agua dulce como ríos o lagos, 22 artículos obtuvieron sus muestras de ríos o lagos, 3 del subsuelo (Boy-Roura *et al.*, 2017; Kivits *et al.*, 2018 y Gros *et al.* 2021) un artículo del mar Amarillo en China (Zhang *et al.*, 2013).

No se incluyeron estudios que cumplieran con los criterios de inclusión provenientes de la mayor parte de África, América y Oceanía. En América se incluyó solamente un artículo que se centra en la ocurrencia de poliésteres ionóforos (Alonso *et al.*, 2019), no obstante; no se cuantificó ningún otro fármaco perteneciente a ninguna otra familia.

Los antibióticos que se cuantificaron en los estudios que se incluyeron en esta revisión, son tanto de uso humano como veterinario. Se dividieron en un total de 10 familias; beta-lactámicos, quinolonas, macrólidos, sulfonamidas, tetraciclinas, lincosamidas, poliésteres iónicos, fenicoles, diaminopirimidinas y glicopéptidos. La tabla 5 es un resumen de la prevalencia por familia de antibióticos cuantificados con la concentración máxima reportada y región por fármaco.

**Tabla 5.** Frecuencia de fármacos cuantificados por familia.

Familia	Número de muestras	Porcentaje por familia de antibiótico	Antibiótico con mayor concentración por familia	Región	Concentración máxima reportada [ng·L <sup>-1</sup> ]	Referencia
---------	--------------------	---------------------------------------	---	--------	--	------------

Sulfonamidas	66	29.1%	Sulfametoxazol	Lago Victoria, Uganda	5600	Nantaba <i>et al.</i> 2020
Quinolonas	61	26.9%	Ofloxacino	Río Kshipra, India	990	Hanna <i>et al.</i> , 2018
Macrólidos	40	17.6%	Eritrocimina·H <sub>2</sub> O	Lago Guchenghu, China	2450	Wang <i>et al.</i> 2018
Tetraciclinas	28	12.3%	Clortetraciclina	Lago Honghu, China	1431.33	Han <i>et al.</i> 2018
Diaminopirimidinas	9	4.0%	Trimetoprim	Río Mekong, Vietnam	300	Nguyen Dang Giang <i>et al.</i> 2015
Lincosamidas	8	3.5%	Lincomicina	Suzhou, China	447	Yang <i>et al.</i> 2020
Betalactámicos	6	2.6%	Amoxicilina	Lago Skudai, Malasia	3336	Ott <i>et al.</i> 2021
Poliésteres ionóforos	4	1.8%	Monensina	Río Saladillo, Argentina	1233	Alonso <i>et al.</i> 2019
Anfenicoles	4	1.8%	Florfenicol	Lago Guchenghu, China	248	Wang <i>et al.</i> 2018
Glicopéptidos	1	0.44%	Vancomicina	Suzhou, China	165	Yang <i>et al.</i> 2020
Total	227					

Fuente: Elaboración propia.

La clase de fármacos con mayor número de muestras analizadas fueron las sulfonamidas, representando el 29.1% del total de los agentes antibacterianos cuantificados; enseguida, se encuentra la cuantificación de quinolonas, macrólidos y tetraciclinas con un total de 26.9%, 17.6% y 12.3%, respectivamente. El resto de los antibióticos que se cuantificaron fueron las diaminopirimidinas (trimetoprim) con 4.0% del total, posteriormente el grupo de las lincosamidas con un 3.5%, los betalactámicos con un 2.6%, poliésteres ionóforos y anfenicoles con un 1.8% cada uno y, finalmente, los glicopéptidos con un 0.44% del total de las muestras analizadas en el conjunto de estudios incluidos en esta revisión.

La metodología de análisis que se utilizó en todos los estudios fue tomando una alícuota que se almacenó en un recipiente una determinada profundidad de entre 0.5 – 2 m, excepto el agua de subsuelo que se extrajo el agua con bombas con un promedio de 1 – 2 metros de la superficie. Éstas se almacenaron temporalmente a 4 °C y de manera indefinida a –20 °C. La cuantificación y caracterización de antibióticos se realizó por cromatografía de alta eficacia acoplada a espectrómetro de masas (MS-HPLC).

### Tetraciclinas

En la **tabla 6** se muestran las concentraciones obtenidas para las tetraciclinas, por región geográfica.

**Tabla 6.** Concentraciones de tetraciclinas (TA) encontradas en cuerpos de agua dulce.

Tetraciclina	Región	Concentración máxima reportada [ng·L <sup>-1</sup> ]	Referencia
<b>Tetraciclinas</b>			
Doxiciclina	Osona, España	2400	Gros <i>et al.</i> , 2021

	Suzhou, China	493	Yang <i>et al.</i> , 2020
	Río Ravi, Pakistán	300	Khan <i>et al.</i> , 2013
	Berkshire, Inglaterra	31.7	Singer <i>et al.</i> , 2014
	Río Jiyun, China	11.8	Zhang <i>et al.</i> , 2014
Oxitetraciclina	Lago Honghu, China	2199.5	Han <i>et al.</i> , 2018
	Río Ravi, Pakistán	1100	Khan <i>et al.</i> , 2013
	Suzhou, China	321	Yang <i>et al.</i> , 2020
	Lago Victoria, Uganda	300	Nantaba <i>et al.</i> , 2020
	Río Jiyun, China	100	Zhang <i>et al.</i> , 2014
	Río Weihe, China	87.8	Li <i>et al.</i> , 2018
	Osona, España	67	Gros <i>et al.</i> , 2021
	Berkshire, Inglaterra	45.6	Singer <i>et al.</i> , 2014
	Lago Ebinur, China	15.9	Wang <i>et al.</i> , 2021
	Anqing, China	13.5	Chen <i>et al.</i> , 2021
Clortetraciclina	Lago Honghu, China	1431.3	Han <i>et al.</i> , 2018
	Osona, España	365	Gros <i>et al.</i> , 2021
	Río Jiyun, China	40.6	Zhang <i>et al.</i> , 2014
	Río Weihe, China	26.8	Li <i>et al.</i> , 2018
Tetraciclina	Lago Honghu, China	701.9	Han <i>et al.</i> , 2018
	Suzhou, China	584	Yang <i>et al.</i> , 2020
	Anqing, China	225	Chen <i>et al.</i> , 2021
	Osona, España	140	Gros <i>et al.</i> , 2021
	Lago Victoria, Uganda	70	Nantaba <i>et al.</i> , 2020
	Río Ravi, Pakistán	50	Khan <i>et al.</i> , 2013
	Río Jiyun, China	11	Zhang <i>et al.</i> , 2014
	Lago Ebinur, China	4.8	Wang <i>et al.</i> , 2021
Minociclina	Río Weihe, China	12.4	Li <i>et al.</i> , 2018

Fuente: Elaboración propia.

Chen *et al.* (2021) reportaron concentraciones de tetraciclina hasta de  $225 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ , esto en cuerpos de agua cercanos a PTAR, las concentraciones de antibióticos en granjas y tierra destinada a la agricultura fueron menores a las esperadas por la naturaleza de las actividades que se desarrollan en la localidad, no obstante, la tetraciclina fue el antibiótico cuantificado en mayor proporción, aunque la clase de las TA solamente representó un 36.8% del total de las muestras.

Li *et al.*, (2018) cuantificaron altos niveles de oxitetraciclina en zonas cercanas a pocilgas, debido a que este antibiótico se utiliza ampliamente en la práctica veterinaria, mientras que, minociclina y clortetraciclina se cuantificaron en mayores cantidades en muestras provenientes de eflujos de zonas urbanas, que, aun así, fueron cuantificadas en cantidades notablemente menores que oxitetraciclina.

En un estudio que realizaron Han *et al.* (2018) se correlacionó la presencia de oxitetraciclina con la taxonomía y composición funcional del microbioma en el lago Honghu, China.

Asimismo, se reportaron concentraciones medias de  $647.292 \pm 999.907 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  (n=5) para doxiciclina, tetraciclina  $223.35 \pm 277.58 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  (n=8), oxitetraciclina  $425.02 \pm 703.87 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  (n=10), clortetraciclina  $465.93 \pm 662.30 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  (n=4) y minociclina con una concentración promedio de  $12.34 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  (n=1). El fármaco cuantificado con mayor frecuencia (26%) fue oxitetraciclina en 5 países y 10 localidades diferentes mientras que la minociclina se encontró en cantidades bajas y solamente en una ocasión (4%) (Li *et al.* 2018).

## Quinolonas

En la **tabla 7** se muestran de manera detallada la presencia de QA por región.

**Tabla 7.** Cuantificación de quinolonas (QA) en agua dulce.

Antimicrobiano	Región	Concentración máxima reportada [ng·L <sup>-1</sup> ]	Referencia	
<b>Quinolonas</b>				
Ciprofloxacino	Lago Skudai, Malasia	705	Ott <i>et al.</i> , 2021	
	Fluvià, España	298	Boy-Roura <i>et al.</i> , 2017	
	Río Ravi, Pakistán	110	Khan <i>et al.</i> , 2013	
	Lago Honghu, China	106.15	Han <i>et al.</i> , 2018	
	Anqing, China	99.5	Chen <i>et al.</i> , 2021	
	Suzhou, China	90.5	Yang <i>et al.</i> , 2020	
	Río Haihe, China	84.9	Lei <i>et al.</i> , 2019	
	Lago Baiyangdian, China	60.3	Li <i>et al.</i> , 2012	
	Berkshire, Inglaterra	46.67	Singer <i>et al.</i> , 2014	
	Lago Guchenghu, China	46.5	Wang <i>et al.</i> , 2018	
	Lago Victoria, Uganda	41	Nantaba <i>et al.</i> , 2020	
	Río Jiyun, China	24.8	Zhang <i>et al.</i> , 2014	
	Linköping, Suecia	15.8	Berglund <i>et al.</i> , 2014	
	Reserva Qinshitan, China	6.2	Huang <i>et al.</i> , 2020	
	Ofloxacino	Lago Ebinur, China	2.22	Wang <i>et al.</i> , 2021
Río Kshipra, India		990	Hanna <i>et al.</i> , 2018	
Río Haihe, China		374	Lei <i>et al.</i> , 2019	
Suzhou, China		195	Yang <i>et al.</i> , 2020	
Lago Honghu, China		103.15	Han <i>et al.</i> , 2018	
Río Jiyun, China		102	Zhang <i>et al.</i> , 2014	
Río Ravi, Pakistán		96	Khan <i>et al.</i> , 2013	
Lago Baiyangdian, China		32.6	Li <i>et al.</i> , 2012	
Anqing, China		24.5	Chen <i>et al.</i> , 2021	
Fluvià, España		18.2	Boy-Roura <i>et al.</i> , 2017	
Sonning, Inglaterra		17	Singer <i>et al.</i> , 2014	
Lago Skudai, Malasia		13	Ott <i>et al.</i> , 2021	
Lago Ebinur, China		11.64	Wang <i>et al.</i> , 2021	
Río Kshipra, India		660	Hanna <i>et al.</i> , 2018	
Norfloxacino		Suzhou, China	556	Yang <i>et al.</i> , 2020
	Río Haihe, China	188	Lei <i>et al.</i> , 2019	
	Lago Baiyangdian, China	156	Li <i>et al.</i> , 2012	
	Anqing, China	48.6	Chen <i>et al.</i> , 2021	
	Fluvià, España	48	Boy-Roura <i>et al.</i> , 2017	
	Río Ravi, Pakistán	38	Khan <i>et al.</i> , 2013	
	Wheatley, Inglaterra	27.33	Singer <i>et al.</i> , 2014	
	Lago Victoria, Uganda	26	Nantaba <i>et al.</i> , 2020	
	Lago Ebinur, China	19.6	Wang <i>et al.</i> , 2021	
	Reserva Qinshitan, China	5	Huang <i>et al.</i> , 2020	
	Enrofloxacino	Río Haihe, China	184	Lei <i>et al.</i> , 2019
		Lago Baiyangdian, China	156	Li <i>et al.</i> , 2012
		Río Mekong, Vietnam	81	Nguyen Dang Giang <i>et al.</i> , 2015
		Suzhou, China	67.3	Yang <i>et al.</i> , 2020
		Fluvià, España	63	Boy-Roura <i>et al.</i> , 2017
Anqing, China		43.6	Chen <i>et al.</i> , 2021	
Río Jiyun, China		13.41	Zhang <i>et al.</i> , 2014	
Lago Skudai, Malasia		13	Ott <i>et al.</i> , 2021	
Reserva Qinshitan, China		6	Huang <i>et al.</i> , 2020	
Río Ravi, Pakistán		1.8	Khan <i>et al.</i> , 2013	



	Lago Ebinur, China	0.1	Wang <i>et al.</i> , 2021
Ácido Nalidíxico	Río Ravi, Pakistán	120	Khan <i>et al.</i> , 2013
Danofloxacino	Fluvià, España	68	Boy-Roura <i>et al.</i> , 2017
Levofloxacino	Río Ravi, Pakistán	86	Khan <i>et al.</i> , 2013
	Lago Victoria, Uganda	29	Nantaba <i>et al.</i> , 2020
Enoxacino	Lago Victoria, Uganda	51	Nantaba <i>et al.</i> , 2020
	Río Ravi, Pakistán	6.4	Khan <i>et al.</i> , 2013
Ácido Pipemídico	Fluvià, España	29	Boy-Roura <i>et al.</i> , 2017
Sarafloxacino	Lago Baiyangdian, China	28.2	Li <i>et al.</i> , 2012
Fleroxacino	Lago Baiyangdian, China	6.35	Li <i>et al.</i> , 2012
Orbifloxacino	Fluvià, España	5.2	Boy-Roura <i>et al.</i> , 2017
Pefloxacino	Río Ravi, Pakistán	3.8	Khan <i>et al.</i> , 2013
Ácido Oxolínico	Fluvià, España	2.3	Boy-Roura <i>et al.</i> , 2017

Fuente: Elaboración propia.

En un estudio realizado por Chen *et al.* (2021) se determinó que las QA representaban el 50.82% del total de los antibióticos cuantificados en aguas de la ciudad de Anqing, China y se hallaron en un 10% de las muestras en una variedad de localidades desde efluentes de PTAR, agua destinada a la agricultura, acuicultura, etc. En el río Kshipra, India se observó una tendencia estacional de norfloxacino y ofloxacino registrando una relación significativa según la estación (otoño), localidad y años en los que se tomó la muestra (Hanna *et al.*, 2018).

Huang *et al.* (2020) relacionaron la concentraciones de QA con parámetros del agua, por ejemplo, ciprofloxacino con se relaciona de manera negativa con la concentración total de fósforo en el medio (TP), mientras que norfloxacino se relaciona positivamente con el pH y la turbidez del agua, esto debido a que el pH es un factor importante que afecta la morfología de las QA (Fu *et al.*, 2017 citado en Huang *et al.*, 2020) todo esto como producto de eutrofización. El ciprofloxacino se relacionó con la taxonomía y la composición funcional del microbioma de zonas poco impactadas del lago Honghu (Han *et al.*, 2018).

En muestras de agua subterránea en España se determinó por Boy-Roura *et al.*, (2017) que los antibióticos más abundantes fueron las fluoroquinolonas a pesar de su elevado coeficiente de sorción a sólidos, estos fármacos son de uso común tanto en la medicina humana como en la veterinaria y su presencia en mantos acuíferos se relaciona con las cantidades elevadas de antibióticos que se desechan al medio ambiente.

La presencia de enrofloxacino fue mayor en el río Mekong, Vietnam durante los meses de abril a julio con cantidades superiores a  $12 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  representando el 90% de las muestras totales, mientras que fuera de estos meses casi no se cuantificó enrofloxacino (Nguyen Dang Giang *et al.*, 2015). Se determinó que la concentración promedio de ofloxacino en el río Ebinur en China fue de  $29.69 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  y se cuantificó en el 100% de las muestras (Wang *et al.*, 2021).

Se cuantificaron 14 quinolonas diferentes en un total de 61 muestras. La QA cuantificada con mayor frecuencia fue ciprofloxacino (15%) en 6 países diferentes en Asia, África y Europa, a su vez fue el fármaco de la familia de las quinolonas con mayor abundancia con una concentración promedio de  $115 \pm 178 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  (n=12) y una concentración máxima de  $705 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  en el Río Skudai al sur de la península malaya en Malasia (Ott *et al.* 2021), mientras que 8 QA (ácido nalidíxico, ácido oxolínico, ácido pipemídico, fleroxacino, danofloxacino, pefloxacino, orbifloxacino y sarafloxacino) se cuantificaron solamente un 2% (n=1).

La concentración media de las QA restantes encontradas fueron las siguientes: Norfloxacino  $101 \pm 162 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  (n=11), ofloxacino  $82.34 \pm 108 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  (Ott *et al.* 2021), enrofloxacino  $57.2 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  (n=11), levofloxacino  $57.5 \pm 40 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  (n=2) y enoxacino  $28.7 \pm 31.5 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  (n=2), ácido nalidíxico  $120 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  (n=1), danofloxacino  $68 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  (n=1), ácido

pipemídico 29 ng·L<sup>-1</sup> (n=1), sarafloxacino 28.2 ng·L<sup>-1</sup> (n=1), fleroxacino 6.4 ng·L<sup>-1</sup> (n=1), orbifloxacino 5.2 ng·L<sup>-1</sup> (n=1), pefloxacino 3.8 ng·L<sup>-1</sup> (n=1) y ácido oxolínico 2.3 ng·L<sup>-1</sup> (n=1).

### Macrólidos

En la **tabla 8** se muestran de manera detallada la presencia de QA por región.

**Tabla 8.** Cuantificación de macrólidos (MA) en agua dulce y salada.

Antimicrobiano	Región	Concentración máxima reportada [ng·L <sup>-1</sup> ]	Referencia
<b>Macrólidos</b>			
Eritromicina·H <sub>2</sub> O	Lago Guchenghu, China	2450	Wang <i>et al.</i> , 2018
	Lago Ebinur, China	285.7	Wang <i>et al.</i> , 2021
	Río Haihe, China	227	Lei <i>et al.</i> , 2019
	Río Skudai, Malasia	167	Ott <i>et al.</i> , 2021
	Suzhou, China	129	Yang <i>et al.</i> , 2020
	Anqing, China	29.5	Chen <i>et al.</i> , 2021
	Mar Amarillo, China	6.7	Zhang <i>et al.</i> , 2013
Eritromicina	Berkshire, Inglaterra	448.3	Singer <i>et al.</i> , 2014
	Río Ravi, Pakistán	310	Khan <i>et al.</i> , 2013
	Lago Baiyangdian, China	121	Li <i>et al.</i> , 2012
	Lago Victoria, Uganda	66	Nantaba <i>et al.</i> , 2020
Roxitromicina	Río Haihe, China	235	Lei <i>et al.</i> , 2019
	Río Chenab, Pakistán	180	Khan <i>et al.</i> , 2013
	Lago Baiyangdian, China	155	Li <i>et al.</i> , 2012
	Suzhou, China	60.5	Yang <i>et al.</i> , 2020
	Lago Ebinur, China	21.1	Wang <i>et al.</i> , 2021
	Anqing, China	1.2	Chen <i>et al.</i> , 2021
	Mar Amarillo, China	0.26	Zhang <i>et al.</i> , 2013
	Lago Guchenghu, China	0.2	Wang <i>et al.</i> , 2018
Leucomicina	Río Haihe, China	194	Lei <i>et al.</i> , 2019
	Lago Guchenghu, China	8	Wang <i>et al.</i> , 2018
Claritromicina	Berkshire, Inglaterra	153.3	Singer <i>et al.</i> , 2014
	Lago Guchenghu, China	76.2	Wang <i>et al.</i> , 2018
	Canal Lahore, Pakistán	46	Khan <i>et al.</i> , 2013
	Río Ravi, Pakistán	37	Khan <i>et al.</i> , 2013
	Río Skudai, Malasia	27	Ott <i>et al.</i> , 2021
	Linköping, Suecia	8.4	Berglund <i>et al.</i> , 2014
	Anqing, China	7.9	Chen <i>et al.</i> , 2021
	Mar Amarillo, China	0.51	Zhang <i>et al.</i> , 2013
Tilosina	Río Haihe, China	121	Lei <i>et al.</i> , 2019
	Suzhou, China	10.4	Yang <i>et al.</i> , 2020
	Lago Baiyangdian, China	1.88	Li <i>et al.</i> , 2012
Azitromicina	Lago Victoria, Uganda	60	Nantaba <i>et al.</i> , 2020
	Río Haihe, China	37.3	Lei <i>et al.</i> , 2019
	Berkshire, Inglaterra	33.3	Singer <i>et al.</i> , 2014
	Río Skudai, Malasia	28	Ott <i>et al.</i> , 2021
	Lago Guchenghu, China	24.2	Wang <i>et al.</i> , 2018
	Río Ravi, Pakistán	21	Khan <i>et al.</i> , 2013
	Fluvià, España	13	Boy-Roura <i>et al.</i> , 2017
	Mar Amarillo, China	0.39	Zhang <i>et al.</i> , 2013
Espiramicina	Lago Baiyangdian, China	2.92	Li <i>et al.</i> , 2012
Josamicina	Lago Baiyangdian, China	0.9	Li <i>et al.</i> , 2012

Fuente: Elaboración propia.

La eritromicina fue el antibiótico cuantificado en mayor frecuencia en un estudio realizado en las aguas del río Támesis en Inglaterra, su cuantificación fue mayor en el periodo tardío e interpandémico de la pandemia por influenza A(H1N1) en 2010 – 2011. Se hallaron concentraciones mayores a 400 ng·L<sup>-1</sup> en sitios de alto impacto donde la eritromicina correspondía a más del 50% de los antibióticos detectados, y no se observó una tendencia que disminuyera en periodos posteriores (Singer *et al.*, 2014).

Wang *et al.* (2018) realizaron un estudio en donde se cuantificaron los antibióticos en el lago Guchenghu en China. Entre sus hallazgos se encontró que los MA se encontraron en un 100% de las muestras y la eritromicina fue el antibiótico cuantificado en mayor proporción y se observó que durante los meses del verano y otoño la concentración de estos incrementaba de manera significativa hasta 2450 ng·L<sup>-1</sup>.

Según el estudio realizado por Li *et al.* (2012) se determina que el lago Baiyangdian no es un cuerpo de agua altamente contaminado, ya que las concentraciones halladas fueron menores a las medidas en el mar Bohai en China y se pueden observar las correspondientes a MA en la **tabla 8**. Se observó que durante el invierno las concentraciones de MA en el río Ebinur componían el 52% del total de los antibióticos cuantificados (Wang *et al.*, 2021)

A excepción de la leucomicina, todos los fármacos que se cuantificaron en los estudios recopilados han sido aprobados tanto para uso veterinario como uso humano (Pyörälä *et al.*, 2014). La espiramicina fue el primer antibiótico de la familia de los MA destinado al tratamiento veterinario (Prescott y Taylor, 2008) y según Pyörälä *et al.* (2014) otros MA como eritromicina, gamitromicina, tilmicosina, tilosina y tivalosina se utilizan de manera preferente en la práctica veterinaria ya que se ha declarado una familia de antibióticos de uso crítico por la Asociación Mundial para la Salud Animal (OIE) (Colligton *et al.*, 2009). Según la EMA/CVMP/SAGAM (2011) estos medicamentos se utilizan tanto como profiláctico, metafiláctico y promotores del crecimiento, y no se diferencia el uso en animales pequeños de compañía o en el ganado.

Los fármacos cuantificados en mayor proporción fueron azitromicina, eritromicina·H<sub>2</sub>O y roxitromicina en un 20% (n=8) cada uno, y el segundo macrólido cuantificado con mayor frecuencia fue eritromicina y eritromicina·H<sub>2</sub>O (n=4, n=7) respectivamente 10% y 18%, lo cual lo haría el fármaco cuantificado con una frecuencia del 28% de clasificarse juntos, mientras que espiramicina y josamicina fueron fármacos ambos cuantificados un 3% (n=1).

Los MA cuantificados presentan las siguientes concentraciones medias: Eritromicina·H<sub>2</sub>O 470.7 ± 878.5 ng·L<sup>-1</sup> (n=7), eritromicina 236 ± 175.8 ng·L<sup>-1</sup> (n=4), leucomicina 101±131.5 ng·L<sup>-1</sup> (n=2), roxitromicina 81 ± 14.1 ng·L<sup>-1</sup> (n=8), claritromicina 44.54875 ± 50.4 ng·L<sup>-1</sup> (n=8), tilosina 44 ± 66.4 ng·L<sup>-1</sup> (n=3), azitromicina 27 ± 17.7 ng·L<sup>-1</sup> (n=8), espiramicina 2.92 ng·L<sup>-1</sup> (n=1) y josamicina 0.9 ng·L<sup>-1</sup> (n=1).

## Sulfonamidas

En la **tabla 9** se muestran de manera detallada la presencia de SA por región.

**Tabla 9.** Cuantificación de sulfonamidas (SA) en agua dulce y salada.

Antimicrobiano	Región	Concentración máxima reportada [ng·L <sup>-1</sup> ]	Referencia
<b>Sulfonamidas</b>			
Sulfametoxazol	Lago Victoria, Uganda	5600	Nantaba <i>et al.</i> , 2020
	Río Kshipra, India	4600	Hanna <i>et al.</i> , 2018
	Río Ravi, Pakistán	2700	Khan <i>et al.</i> , 2013
	Río Skudai, Malasia	1933	Ott <i>et al.</i> , 2021
	Lago Honghu, China	254.9	Han <i>et al.</i> , 2018
	Río Mekong, Vietnam	239	Nguyen Dang Giang <i>et al.</i> , 2015
	Río Jiyun, China	230	Zhang <i>et al.</i> , 2014

	Suzhou, China	194	Yang <i>et al.</i> , 2020
	Lago Baiyangdian, China	156	Li <i>et al.</i> , 2012
	Runnymede, Inglaterra	46	Singer <i>et al.</i> , 2014
	Jiulong, China	38.05	Ou <i>et al.</i> , 2015
	Shaanxi, Río Weihe, China.	34.2	Duan <i>et al.</i> , 2022
	Fluvià, España	29	Boy-Roura <i>et al.</i> , 2017
	Lago Guchenghu, China	21.7	Wang <i>et al.</i> , 2018
	Oostrum, Países bajos	18	Kivits <i>et al.</i> , 2018
	Osona, España	12	Gros <i>et al.</i> , 2021
	Lago Ebinur, China	11.5	Wang <i>et al.</i> , 2021
	Mar Amarillo, China	8.3	Zhang <i>et al.</i> , 2013
Sulfadiazina	Lago Guchenghu, China	654	Wang <i>et al.</i> , 2018
	Lago Baiyangdian, China	505	Li <i>et al.</i> , 2012
	Río Jiyun, China	385.7	Zhang <i>et al.</i> , 2014
	Lago Honghu, China	322.5	Han <i>et al.</i> , 2018
	Río Haihe, China	184	Lei <i>et al.</i> , 2019
	Río Mekong, Vietnam	108	Nguyen Dang Giang <i>et al.</i> , 2015
	Suzhou, China	60.5	Yang <i>et al.</i> , 2020
	Río Ravi, Pakistán	46	Khan <i>et al.</i> , 2013
	Jiulong, China	40.8	Ou <i>et al.</i> , 2015
	Anqing, China	5.7	Chen <i>et al.</i> , 2021
	Shaanxi, Río Weihe, China.	2.6	Duan <i>et al.</i> , 2022
	Ede, Países bajos	1.5	Kivits <i>et al.</i> , 2018
	Lago Ebinur, China	0.56	Wang <i>et al.</i> , 2021
	Mar Amarillo, China	0.36	Zhang <i>et al.</i> , 2013
Sulfamonometoxina	Río Jiyun, China	450	Zhang <i>et al.</i> , 2014
	Suzhou, China	75.8	Yang <i>et al.</i> , 2020
	Río Haihe, China	65.9	Lei <i>et al.</i> , 2019
	Lago Baiyangdian, China	23.1	Li <i>et al.</i> , 2012
	Jiulong, China	9	Ou <i>et al.</i> , 2015
	Shaanxi, Río Weihe, China.	1.3	Duan <i>et al.</i> , 2022
Sulfametoxidiazina	Río Jiyun, China	387	Zhang <i>et al.</i> , 2014
	Jiulong, China	9.1	Ou <i>et al.</i> , 2015
Sulfamerazina	Lago Honghu, China	141.5	Han <i>et al.</i> , 2018
	Anqing, China	27.4	Chen <i>et al.</i> , 2021
Sulfametazina	Jiulong, China	138.7	Ou <i>et al.</i> , 2015
	Lago Victoria, Uganda	50	Nantaba <i>et al.</i> , 2020
	Río Skudai, Malasia	39	Ott <i>et al.</i> , 2021
	Lago Baiyangdian, China	16.1	Li <i>et al.</i> , 2012
	Osona, España	15	Gros <i>et al.</i> , 2021
	Ede, Países bajos	12.6	Kivits <i>et al.</i> , 2018
	Shaanxi, Río Weihe, China.	0.76	Duan <i>et al.</i> , 2022
	Lago Ebinur, China	0.49	Wang <i>et al.</i> , 2021
Sulfadimidina	Lago Honghu, China	118.8	Han <i>et al.</i> , 2018
	Mar Amarillo, China	0.16	Zhang <i>et al.</i> , 2013
Sulfapiridina	Lago Baiyangdian, China	85	Li <i>et al.</i> , 2012
	Jiulong, China	17.9	Ou <i>et al.</i> , 2015
	Shaanxi, Río Weihe, China.	2.11	Duan <i>et al.</i> , 2022
Sulfaquinoxalina	Suzhou, China	75.3	Yang <i>et al.</i> , 2020
	Río Jiyun, China	13.9	Zhang <i>et al.</i> , 2014

	Shaanxi, Río Weihe, China.	1.84	Duan <i>et al.</i> , 2022
Sulfadoxina	Jiulong, China	63.2	Ou <i>et al.</i> , 2015
Sulfaclopiridazina	Jiulong, China	51.5	Ou <i>et al.</i> , 2015
Sulfacetamida	Jiulong, China	26.2	Ou <i>et al.</i> , 2015
	Lago Victoria, Uganda	13	Nantaba <i>et al.</i> , 2020
	Mar Amarillo, China	0.12	Zhang <i>et al.</i> , 2013
Sulfadimetoxina	Anqing, China	2.3	Chen <i>et al.</i> , 2021
Sulfatiazol	Lago Baiyangdian, China	1.4	Li <i>et al.</i> , 2012
	Mar Amarillo, China	0.17	Zhang <i>et al.</i> , 2013

Fuente: Elaboración propia.

La selección de los pozos de los que se tomaron las muestras en las regiones de Utrecht, Gelderland, Noord-Brabant y Limburg en Países Bajos, se realizó de manera estratégica en zonas donde hay una filtración proveniente de centros de ganadería porcina sin drenajes en la cercanía, lo cual permitió que Kivits *et al.*, (2018) cuantificaran principalmente SA provenientes de uso veterinario, como sulfametoxazol, sulfadiazina y sulfametazina. Así mismo, Boy-Roura *et al.* (2017) hallaron que el sulfametoxazol fue el antibiótico más abundante en un manto acuífero ubicado en la provincia catalana con concentraciones superiores a 200 ng·L<sup>-1</sup>. Asimismo, Gros *et al.* (2021) relacionaron positivamente la presencia SA con la concentración de nitrógeno total (TN), TP y compuestos alifáticos.

Nguyen Dang Giang *et al.*, (2015) determinaron un patrón estacional para SA como sulfametoxazol y sulfadiazina siendo entre los meses de mayo y noviembre en el río Mekong, Vietnam, con mayor abundancia. Por otra parte, en el lago Guchenghu se observó que el sulfametoxazol y sulfadiazina se encontraban en mayores cantidades durante los meses de verano y otoño con niveles de 17.6 ng·L<sup>-1</sup> y 654 ng·L<sup>-1</sup>, respectivamente (Wang *et al.*, 2018). Se observó que durante el verano las concentraciones de SA en el río Ebinur componían el 63.4% del total de los antibióticos cuantificados (Wang *et al.*, 2021).

Sulfametoxazol fue el fármaco cuantificado mayor número de veces (n=14) 27%, y a su vez fue el fármaco con mayor concentración reportada de la familia de las SA con una concentración máxima de 5600 ng·L<sup>-1</sup> en el lago Victoria en Uganda (Nantaba *et al.*, 2020). Las SA que se cuantificaron con menor frecuencia fueron sulfadimetoxina, sulfaclopiridazina y sulfadoxina con una frecuencia de 2% (n=1) y las concentraciones mínimas obtenidas fue para sulfacetamida 0.12 ng·L<sup>-1</sup> (Ou *et al.*, 2015) y sulfatiazol de 0.17 ng·L<sup>-1</sup> (Zhang *et al.*, 2013).

Las concentraciones promedio de las SA cuantificadas fueron sulfametoxazol 640 ± 1439.9 ng·L<sup>-1</sup> (n=18), sulfadiazina 165 ± 215.7 ng·L<sup>-1</sup> (n=14), sulfamonometoxina 104 ± 172.1 ng·L<sup>-1</sup> (n=6), sulfametoxidiazina 198 ± 267.2 ng·L<sup>-1</sup> (n=2), sulfamerazina 84 ± 80.7 ng·L<sup>-1</sup> (n=2), sulfametazina 34 ± 45.7 ng·L<sup>-1</sup> (n=8), sulfadimidina 59 ± 83.9 ng·L<sup>-1</sup> (n=2), sulfapiridina 35 ± 43.9 ng·L<sup>-1</sup> (n=3), sulfaquinoxalina 30.4 ± 39.4 ng·L<sup>-1</sup> (n=3), sulfadoxina 63.18 ng·L<sup>-1</sup> (n=1), sulfaclopiridazina 51.54 ng·L<sup>-1</sup> (n=1), sulfacetamida 13 ± 13.0 ng·L<sup>-1</sup> (n=3), sulfadimetoxina 2.31 ng·L<sup>-1</sup> (n=1), sulfatiazol 0.78 ± 0.86 ng·L<sup>-1</sup> (n=2).

### Beta-lactámicos

En la **tabla 10** se muestran de manera detallada la presencia de BL por región.

**Tabla 10.** Cuantificación de Beta-lactámicos (BL) en agua dulce.

Antimicrobiano	Región	Concentración máxima reportada [ng·L <sup>-1</sup> ]	Referencia
<b>Penicilinas</b>			
Amoxicilina	Río Skudai, Malasia	3336	Ott <i>et al.</i> , 2021

	Río Haihe, China	119	Lei <i>et al.</i> , 2019
Ampicilina	Río Skudai, Malasia	17	Ott <i>et al.</i> , 2021
<b>Cefalosporinas</b>			
Cefalexina	Suzhou, China	60.5	Yang <i>et al.</i> , 2020
Cefotaxima	Charvil, Inglaterra	50	Singer <i>et al.</i> , 2014
	Río Ravi, Pakistán	16	Khan <i>et al.</i> , 2013

Fuente: Elaboración propia.

Ott *et al.* (2021) comentan que no se observaron tendencias estacionales en la descarga de betalactámicos en el río Skudai en Malasia. Se observó que la amoxicilina fue el antibiótico cuantificado mayormente y esto debido a que en 2014 se determinó que era el antibiótico más prescrito en Malasia (Sivasampu *et al.*, 2016). Las implicaciones de la presencia constante de betalactámicos se relacionan con la exposición de las bacterias a estos fármacos por la generación de mecanismos de resistencia.

Dentro de la familia de los betalactámicos, se cuantificaron únicamente penicilinas y cefalosporinas. La cefalosporina cuantificada con mayor frecuencia y con una concentración más alta fue amoxicilina con una concentración de  $3336 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  (Ott *et al.*, 2021) y una frecuencia de 33% (n=2), una concentración promedio de  $1727.5 \pm 2274.8 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ . Ampicilina fue el segundo fármaco más cuantificado con una concentración de  $17 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  (Ott *et al.*, 2021) y una frecuencia del 17% (n=1), ambas penicilinas se cuantificaron mayoritariamente en el lago Skudai, Malasia. Las cefalosporinas cuantificadas fueron cefalexina con una concentración única de  $60.5 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  (n=1) (Yang *et al.*, 2020) y cefotaxima con un promedio de  $33 \pm 24 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  (Khan *et al.*, 2013) y una frecuencia del 33% (n=2).

En la **tabla 11** se muestran de manera detallada la presencia de varios antibacterianos por región.

**Tabla 11.** Cuantificación de varios antibióticos en agua dulce y salada.

Antimicrobiano	Región	Concentración máxima reportada [ng·L <sup>-1</sup> ]	Referencia
<b>Diaminopirimidinas</b>			
Trimetoprim	Río Mekong, Vietnam	300	Nguyen Dang Giang <i>et al.</i> , 2015
	Río Haihe, China	222	Lei <i>et al.</i> , 2019
	Berkshire, Inglaterra	112.9	Singer <i>et al.</i> , 2014
	Lago Victoria, Uganda	89	Nantaba <i>et al.</i> , 2020
	Linköping, Suecia	46.6	Berglund <i>et al.</i> , 2014
	Río Skudai, Malasia	26	Ott <i>et al.</i> , 2021
	Anqing, China	20	Chen <i>et al.</i> , 2021
	Lago Guchenghu, China	17.1	Wang <i>et al.</i> , 2018
	Mar Amarillo, China	16.6	Zhang <i>et al.</i> , 2013
<b>Lincosamidas</b>			
Lincomicina	Suzhou, China	447	Yang <i>et al.</i> , 2020
	Río Ravi, Pakistán	250	Ali Khan <i>et al.</i> , 2013
	Río Skudai, Malasia	21	Ott <i>et al.</i> , 2021
	Lago Guchenghu, China	4.4	Wang <i>et al.</i> , 2018
	Ede, Países bajos	2.5	Kivits <i>et al.</i> , 2018
Clindamicina	Linköping, Suecia	17.8	Berglund <i>et al.</i> , 2014
	Anqing, China	6.4	Chen <i>et al.</i> , 2021
	Río Skudai, Malasia	4	Ott <i>et al.</i> , 2021
<b>Poliésteres ionóforos</b>			
Monensina	Río Saladillo, Argentina	1233	Alonso <i>et al.</i> , 2019
	Lago Guchenghu, China	328	Wang <i>et al.</i> , 2018

Lasalocida	Río Uruguay, Argentina	337	Alonso <i>et al.</i> , 2019
Salinomicina	Río Saladillo, Argentina	187	Alonso <i>et al.</i> , 2019
<b>Anfenicoles</b>			
Florfenicol	Lago Guchenghu, China	248	Wang <i>et al.</i> , 2018
	Río Haihe, China	148	Lei <i>et al.</i> , 2019
Cloranfenicol	Río Haihe, China	153	Lei <i>et al.</i> , 2019
	Río Skudai, Malasia	8	Ott <i>et al.</i> , 2021
<b>Glicopéptidos</b>			
Vancomicina	Suzhou, China	165	Yang <i>et al.</i> , 2020

Fuente: Elaboración propia.

De las familias de antibacterianos que se muestran en la **tabla 11**, el fármaco cuantificado en mayor proporción fue trimetoprim con una concentración promedio de  $94 \pm 102 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ , esto hace también que las diaminopirimidinas hayan sido la familia cuantificada con mayor frecuencia en esta categoría (35%; n=9). Por otra parte, el fármaco que mostró mayor abundancia fue monensina con una concentración máxima de  $1233 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  (Alonso *et al.*, 2019) y una concentración promedio de  $780 \pm 639.9 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  (n=2). Las lincosamidas fueron el segundo grupo con mayores concentraciones máximas con una concentración de lincomicina de  $447 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  (Yang *et al.*, 2020), posteriormente trimetoprim con  $300 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  (Nguyen Dang Giang *et al.*, 2015). Los fármacos con menores concentraciones fueron cloranfenicol con  $8 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  y clindamicina con  $4 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  (Ott *et al.*, 2021). Vancomicina fue cuantificado en una sola ocasión con una concentración de  $165 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  (Yang *et al.*, 2020).

En un estudio realizado por Wang *et al.* 2018 determinó que antibióticos como la monensina, floranfenicol y lincosamina que mostraban una tendencia siendo cuantificados en mayores cantidades durante el verano. Asimismo, Alonso *et al.* (2019) relacionaron la estrecha presencia de PI, debido a que se utilizan de manera concomitante en la práctica veterinaria. Monensina fue hallado mayoritariamente en la región de Gualeguay debido a que se trata de una zona de donde se llevan a cabo múltiples actividades de ganadería, y lasalocida es un antibiótico con tendencia a fotólisis por lo que no se encontraron concentraciones mayores a  $187 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  en la región pampeana en Argentina.

De la familia de las LA, ambos fármacos cuantificados están autorizados para su uso veterinario en la Unión Europea (Pyörälä *et al.*, 2014). La clindamicina se ha adoptado extensamente a través de toda la EU para su uso en animales, mientras que la lincomicina se ha indicado únicamente para animales pequeños que no se utilicen para la producción de alimentos.

## Discusión

La revisión incluyó todos los artículos recopilados según los criterios de inclusión disponibles en la plataforma de PubMed Medline, sin embargo; se pudieron haber omitido artículos que fueran relevantes para la investigación y que estuvieran disponibles únicamente en otras bases de datos, estos fueron descartados debido a que la complejidad de la fórmula no fue compatible con algunos motores de búsqueda como SCOPUS o SciELO. Asimismo, artículos que no sean de acceso gratuito que contengan información relevante no se incluyeron de acuerdo con los criterios de inclusión, por lo que lo aquí mostrado no engloba la situación absoluta de la contaminación de antibióticos en cuerpos de agua.

Anteriormente, se han realizado estudios de cuantificación de antibióticos en América como Nieto-Juárez *et al.* (2021) en donde se analizaron 17 antibióticos en aguas de eflujo de plantas de tratamiento de aguas (PTAR) en Perú, y en Nigeria donde se cuantificaron

tetraciclinas en eflujo de PTAR (Oyeniran *et al.*, 2021) estos evidencian la presencia de antibióticos en cuerpos de agua en países que no fueron incluidos la revisión debido a que el enfoque de este artículo no se centra en aguas residuales, pero que aportan al entendimiento general de la ocurrencia de antibióticos en agua.

Aunque hoy en día es muy común que la venta de antibióticos se encuentre regulada, en Latinoamérica la restricción de la venta de antibióticos sin receta médica comenzó hasta el año 1999, en Chile, y fue escalando poco a poco a lo largo de los años, posteriormente fueron Colombia y Venezuela los que siguieron las restricciones parciales, ya que en Venezuela solamente se controlaba la venta de 3 clases de antibióticos; MA, QA y Cefalosporinas de tercera generación (BL), no se demostró una disminución en el consumo de antibióticos una vez que los datos fueron analizados salvo en algunas ciudades. Los últimos países en sumarse a la venta de antibióticos con prescripción fue Brasil y México en 2010 (Santa-Ana-Tellez *et al.*, 2013)

En México, después de la pandemia por influenza A(H1N1), se emitió un acuerdo en el diario oficial de la federación en donde se estipuló que debido a la alta prescripción de antibióticos de manera injustificada antes de la pandemia y la tasa de complicaciones de durante la pandemia por automedicación con antibióticos todos los antibióticos deberán ser dispensados únicamente contra una receta médica que así lo justifique (Secretaría de Salud México, 2010).

En Europa y en Estados Unidos, se han introducido legislaciones que tienen como objetivo reducir el uso de los antibióticos veterinarios, prohibiendo su dispensación sin prescripción médica con el fin de reducir su uso profiláctico, metafiláctico y como adyuvantes de crecimiento (Centro de medicina veterinaria, 2022, Simjee e Ippolito, 2022). Estas legislaciones tendrán repercusiones positivas a mediano plazo promoviendo la disponibilidad de antibióticos veterinarios, evitar la resistencia antibacterianos, registrar el uso de antibióticos y sobre todo disminuir las concentraciones de antibióticos en aguas residuales.

La familia de antibióticos que se cuantificó un mayor número de veces fueron las SA, se cuantificaron un 29.1% del total y el sulfametoxazol fue el antibiótico que se encontró en mayores cantidades, junto con los betalactámicos, estos fármacos se catalogan como Access en la clasificación AWaRe y por las tendencias de prescripción se comprende que las SA hayan sido los fármacos más abundantes. No obstante, los betalactámicos representaron un 2.6% del total y al ser primera línea en un gran número de infecciones se esperaba que su presencia fuera mayor. Es posible que las muestras de betalactámicos se hayan degradado por el pH de las aguas residuales que causan hidrólisis ácida en el anillo betalactámico que se discutirá más adelante (Turner *et al.*, 2022).

La presencia de betalactámicos se puede estimar de manera indirecta por la presencia de genes codificantes para serin-betalactamasas o metalo-betalactamasas. En un estudio realizado por Khan *et al.* (2019) se hallaron genes codificantes para 4 clases de betalactamasas en efluentes de PTAR, estos perfiles permiten modificar los patrones de prescripción de esta familia de antibióticos para asegurar que el tratamiento siga teniendo la eficacia necesaria.

El resto de los antibióticos pertenecientes a las familias de TA, MA, QA, DNY, etc., pertenecen a la categoría *Watch* de la categoría AWaRe, estos componen la mayoría de los antibióticos cuantificados en esta revisión. La presencia de los antibióticos *Watch* fue mayor a la de medicamentos *Access*, esta tendencia debería estar invertida ya que los antibióticos *Watch* necesitan un fundamento en la literatura o pruebas de laboratorio para poder administrarse y deberían estar presentes en cuerpos de agua en menor proporción que aquellos medicamentos *Access*.



Para este artículo no se encontraron estudios que cuantificaran algún antibiótico perteneciente a la categoría *Reserve*, sin embargo; debido a que estos medicamentos se utilizan de último recurso, de manera exclusiva en el sector hospitalario y a su reciente ingreso al mercado es probable no se hayan incluido en los estudios correspondientes. Es de suma importancia resaltar que estos antibióticos solamente se administran en situaciones específicas y monitoreadas para asegurar su efecto farmacológico, ya que se ha registrado ninguna o poca resistencia a estos hasta el momento.

La familia de antibióticos destinada exclusivamente para el uso veterinario cuantificada en el artículo fueron los poliésteres (monensina, lasalocida y salinomicina), estos son tóxicos para el ser humano y han sido prohibidos en la medicina humana (Blain *et al.*, 2017).

La European Medicines Agency (EMA) (*s.f.*) creó una clasificación similar a AWaRe con la finalidad de racionalizar el uso de antibióticos en humanos, el Grupo de Expertos Ad Hoc en Asesoramiento sobre Antimicrobianos (AMEG) dividió en cuatro categorías el uso de antibióticos veterinarios según la importancia o trascendencia que tengan estos en el tratamiento de infecciones en humanos. La categoría A (Evitar) se trata de antibióticos que no están autorizados para su uso veterinario salvo en ocasiones puntuales y en animales de compañía, su uso en animales productores de alimento está prohibido (EMA, 2019), algunos ejemplos de estos son aztreonam (BL monobactámicos), piperacilin-tazobactam (BL-carboxipenicilina e inhibidor de betalactamasas), linezolid (oxazolidinona) que corresponden a los antibióticos clasificados como *Reserve* (OMS, 2021). La categoría B (Limitar) son antibióticos que su uso es limitado debido a que son antibióticos importantes en el tratamiento de infecciones por microorganismos resistentes y se utilizan en la práctica veterinaria cuando los fármacos de categoría C y D hayan sido ineficaces, como danofloxacino, enrofloxacino, norfloxacino, orbifloxacino, etc. (QA) y cefalosporinas de tercera y cuarta generación combinadas con inhibidores de betalactamasas como cefoperazona, cefovecina y cefquinoma que no fueron tampoco cuantificadas por estudios incluidos en la revisión.

Posteriormente se encuentran los antibióticos pertenecientes a la clase C (Precaución), estos se utilizan cuando no hay alternativas a los fármacos de categoría D y que también existen diferentes opciones de tratamiento para humanos, ejemplos de esta categoría son: cloranfenicol, floranfenicol, etc., (FN), lincomicina (LA), cefalexina (BL-cefalosporina) y diversos miembros de la familia de los MA como (eritromicina, azitromicina, tilosina, etc.), un grupo importante que no se cuantificó en los estudios incluidos en la revisión pero pertenece a la categoría C es la clase de los aminoglucósidos (amikacina, gentamicina, tobramicina, etc.) (EMA, *s.f.*). Estos fármacos en su mayoría pertenecen a la categoría *Watch* de la OMS y de acuerdo con los resultados obtenidos podemos ver que estas categorías, ya sea que pertenezcan a las EMA u OMS, son las que más utilizadas según los patrones de lo observado en los resultados del artículo. Finalmente, en la categoría D (Prudencia) se engloban todos los fármacos que se deben utilizar siempre que sea necesario desde el punto de vista médico y se recomienda su uso siempre como tratamientos de primera línea, en esta categoría se agrupan el resto de los fármacos que son usados tanto para la medicina humana y veterinaria como penicilinas (BL), clortetracilina, doxiciclina, tetraciclina, etc. (TA), y un número grande sulfonamidas; grosso modo se puede decir que esta categoría AMEG engloba a todos los antibióticos *Access*.

La cuantificación del consumo de antimicrobianos destinados al uso humano se realiza a través del método ATC/DDD (Anatómico, Terapéutico, Químico/ Dosis Diaria Definida), que fue propuesto por la OMS y permite determinar cuánto se está consumiendo de un antibiótico sin importar la presentación o dosificación de este a partir de dosis diarias

definidas establecidas en adultos. Existen varias condiciones que se deben cumplir: se debe tratar de un antibiótico sistémico (J), que sea un antibiótico de uso humano y que la evaluación se realice en pacientes adultos, no pediátricos. Un ejemplo de esto fue un estudio realizado por Collado *et al.* (2015) en donde se observó que en 2012 el ciprofloxacino presentaba niveles de 4.27 DDD/100 estancias (J01MA02 DDD Parenteral = 0.8 g), lo que indica que ciprofloxacino I.V. era el antibiótico más utilizado de esta familia, seguido de levofloxacino I.V. 1.91 DDD/100 estancias (J01MA12, DDD Parenteral = 0.5 g). Esto es consistente con los resultados obtenidos en la **tabla 7** siendo levofloxacino el fármaco cuantificado con mayor abundancia y en mayor proporción, lo que permite comprender la mayor presencia de esa QA.

La clasificación ATC tiene un homólogo destinado para antibióticos veterinarios que, aunque no permite determinar el consumo de manera exacta como lo hace el sistema ATCDDD para medicamentos humanos, existe una clasificación que permite homologar los antibióticos veterinarios (ATCvet) que se utiliza con la finalidad intercambiar datos de farmacovigilancia, mejorar los métodos para comprar antibióticos y facilitar a los médicos veterinarios en la práctica diaria (OMS, 2022).

Se han realizado esfuerzos para disminuir el uso de antibióticos de uso veterinario en el mundo. Un artículo publicado por Mulchandani *et al.* (2023) se comparó de manera retrospectiva el uso estimado de antibióticos en años recientes. En 2018 se calculó un uso de 76 704 toneladas, mientras que en 2020 se estimó un total de 99 502 toneladas, según la WOA se había observado un decremento en el uso de antibióticos entre los años 2016 – 2018 que repuntó en años posteriores y se espera que para el 2030 haya un incremento del 8%, correspondiente a 104 472 toneladas.

Kivits *et al.* 2018 reportaron el uso de antibióticos veterinarios en diferentes regiones de Países Bajos, no obstante; no encontraron cantidades detectables (< LOD) de TA en mantos acuíferos mientras que Gros *et al.* (2021) hallaron concentraciones elevadas de doxiciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina y tetraciclina en agua de subsuelo en Osona, España. La presencia de contaminantes en agua de subsuelo está regida por muchos factores como la solubilidad del fármaco, sus propiedades de adsorción a materia orgánica y sedimento y las propiedades de la tierra en la región. Las TA tienen un coeficiente de sorción muy alto que las hace prácticamente inmóviles ( $K_{d,solid} = 2,060 \text{ L}\cdot\text{Kg}^{-1}$ ), su aparición en agua de subsuelo es menos común que en tierra o sedimento (Tolls, 2001). Debido a esto, la presencia o ausencia de estos fármacos en estos estudios no siempre reflejan un estado situacional actual o reciente ya que Kivits *et al.* 2018 hallaron sulfametazina ( $0.43 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ) y sulfametoxazol (<LOQ) en Oostrum y Ede, Países bajos, respectivamente, a pesar de su prohibición en 2006 (Comisión Europea, 2005).

Kivits *et al.* (2018) reportan concentraciones de sulfametoxazol y sulfadiazina en agua de subsuelo de ciertas provincias de Países Bajos y Gros *et al.* (2021) y Boy-Roura *et al.* (2017) reportaron concentraciones de sulfametoxazol y sulfametazina en la región catalana del territorio español. El coeficiente de sorción a sólidos ( $K_{d, solid}$ ) es bajo a pH neutro y ligeramente ácido de  $1.0 - 3.1 \text{ L}\cdot\text{Kg}^{-1}$  (Tolls, 2001), por lo que la mayoría de estos fármacos se encontraron en ríos, lagos y mares, mientras que en mantos acuíferos la mayoría de los fármacos de esta familia se encontró por debajo de los límites de detección.

De la familia de los MA eritromicina fue encontrada por diferentes autores en su forma anhidra (Eritromicina·H<sub>2</sub>O), la cual es un producto de degradación y como compuesto inalterado (Wang *et al.* 2018). Estas concentraciones se obtuvieron principalmente de cuerpos de agua que reciben descargas de zonas urbanas, aunque en menor proporción para la acuicultura (Wang *et al.* 2018). En un estudio realizado por Pan y Yau (2021) estudiaron

la relación estacional con la presencia de MA en aguas residuales en diferentes cinco localidades, en sus hallazgos reportaron que la presencia de MA incrementa durante los meses de otoño y disminuye en primavera, los promedios señalados son menores a los que se reportan en la *tabla 8*, y esto se debe a muchos factores, pero principalmente que se trataba de agua que no había sometida a ningún método de remoción de antibióticos.

En cuanto a los betalactámicos son unos de los grupos más extensos utilizados en la práctica clínica, sin embargo; fueron unas de las familias menos cuantificadas. Se conoce de la abundancia de estos antimicrobianos en agua y se ha estimado su presencia por su relación con genes de resistencia codificantes para betalactamasas (grupo A, B, C y D *bla*) en bacterias de aguas residuales (Khan *et al.*, 2019). En un estudio realizado por Turner *et al.* (2022) comentan sobre la susceptibilidad a hidrólisis de los BL (valor *h-Woodward*), donde valores mayores significan mayor susceptibilidad a ser hidrolizado, siendo las cefalosporinas ( $> 0.50 \text{ \AA}$ ) los fármacos más propensos a la degradación (*h-Woodward*) donde el cual es un parámetro mientras que el grupo de las penicilinas y carbapenémicos ( $< 0.14 \text{ \AA}$ ) muestran menor susceptibilidad a este fenómeno. La degradación de estos fármacos puede estar relacionada con el bajo número de muestras recuperadas con algún tipo de betalactámicos y gracias a esto se deben encontrar maneras de medir la presencia de BL a través de métodos directos con mayor sensibilidad e indirectos como lo es la cuantificación de genes de resistencia, que muestran de manera confiable la concentración de algún fármaco en un periodo de tiempo pero se permitirá estimar la presencia de estos antibacterianos en ciertas regiones.

Por otra parte, debido a los efectos secundarios asociados la vancomicina cuando se administra por la vía oral, su uso es preferente por la vía parenteral siendo infusión intravenosa la más utilizada (Patel, 2022). Las concentraciones de vancomicina encontradas en Suzhou, China (Yang *et al.*, 2020) se pueden relacionar exclusivamente con el uso hospitalario porque un fármaco que se utilice de manera común en la práctica veterinaria, ya que solo se ha documentado su uso en animales un número contado de veces como en un estudio por DeStefano *et al.* (*s.f.*) donde entre 2013-2017 se analizaron los casos únicamente 7 gatos y 29 perros a los cuales se les administró vancomicina.

Todos los fármacos cuantificados en esta revisión se encuentran en concentraciones mayores a los niveles esperados en cuerpos de agua, que deberían ser nulos, sin embargo; ninguno de estos se encuentra en una concentración cercana a mínima para ejercer su efecto antibiótico en bacterias (concentración mínima inhibitoria), lo cual ocasiona presión selectiva sobre bacterias que a través de procesos de transformación, transducción o conjugación adquieren mecanismos de resistencia de bacterias en el medio.

Se ha relacionado que la presencia de *int11* con la contaminación del medio ambiente y se ha asociado con genes que confieren resistencia contra metales pesados, desinfectantes y antibióticos (Gillings *et al.*, 2015). Se ha demostrado que la abundancia es proporcional al nivel de contaminación y aunque es un gen ubicuo, se encuentra en cantidades mayores en zonas urbanas o rurales que tienen un alto impacto antropogénico que en zonas con rurales donde las actividades humanas no son tan comunes (Piergiacomo *et al.*, 2020). Esto permite determinar el impacto en la población bacteriana para entender más a fondo las tendencias en transformación en la naturaleza ante la presencia de antibióticos.

Es necesario clarificar que la resistencia a antibióticos y en general a antimicrobianos no se limita a los cuerpos de agua, sino que también a quienes habitan en ellos. Un estudio estudió la ocurrencia de bacterias (*Vibrio spp.*, *Acromonas sp.* y *Swehanella putrefaciens*) resistentes a diferentes antibióticos en especies marinas (cefalópodos, gasterópodos y peces) y se encontraron cepas de *Vibrio alginolyticus*, *V. parahaemolyticus* y *V. cholerae* a

9, 4 y 4 antibióticos respectivamente. Según Martínez *et al.* (2003), más del 90% de las bacterias encontradas en agua son resistentes a más de un antibiótico,

Los antibióticos llegan al agua como productos inalterados o metabolitos que en algunos casos poseen actividad farmacológica, para evitar la contaminación química de cuerpos de agua, estas aguas residuales deben someterse a diferentes procesos en PTAR. Huang *et al.* (2021) realizaron una revisión en donde evaluaron algunos de los métodos más comunes en PTAR para el tratamiento de antibióticos. A pesar de que se han desarrollado métodos físicos como BAF (filtro aireado biológico), SBR (reactores biológicos secuenciales) con tasas de eficiencia de remoción mayores al 90%, y métodos químicos como oxidación electroquímica, peroxidación (UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y reacción de Fenton con una eficiencia superior al 95%, el remanente que no se degrada ejerce efectos tóxicos en especies marinas o genera resistencia bacteriana.

Aunado a esto, se han desarrollado métodos nanotecnológicos, con un enfoque sustentable y verde, como métodos de remoción de contaminantes y tóxicos de cuerpos de agua. Khatoon *et al.* (2018) desarrollaron nanopartículas de plata a partir de *Ocimum sanctum* que demostró tener actividad quimiocatalítica con la capacidad de remover impurezas del agua y también tienen propiedades antimicrobianas que fueron probadas en *E. coli* y *Candida albicans*.

Está documentado que algunas quinolonas QA (ciprofloxacino, norfloxacino) son tóxicas para un número de especies marinas y a menudo tienen efectos tóxicos mayores en organismos superiores (eucariontes), que en procariontes (Lu *et al.*, 2019). Esto quiere decir que mientras las bacterias se adaptan fácilmente a la presencia de estos antibióticos, la población de ciertos organismos como algas, plankton y peces se ve afectada. Un ejemplo de esto, fueron estudios realizados por Pan *et al.* (2019) y Lu *et al.* (2019), en donde se evaluó la afección de norfloxacino y ciprofloxacino en la especie de alga *Scenedesmus quadricauda* y *Chlorella pyrenoidosa*, respectivamente, y se concluyó que la presencia de estos antibióticos inhibían preferente el crecimiento de organismos eucariotas por la supresión de los genes relacionados con la replicación, transcripción y traducción.

Un estudio en lago Laizhou, China calculó el riesgo del consumo prolongado de ciertos antibióticos que se ingieren a través de la dieta, como peces destinados para consumo humano, donde se determinó que para algunos antibióticos como enrofloxacino, claritromicina, tuvieron índices de toxicidad (HQ por su siglas en inglés *hazard quotient*) de 0.07 y 0.04 (urbano y rural) y 0.01, respectivamente. (HQ < 0.01 riesgo despreciable, HQ ≥ 0.01 riesgo moderado y HQ > 0.05 riesgo alto (Vragovic *et al.*, 2011)) lo cual supone un riesgo de moderado a alto para aquellos que consumen pescado del lago Laizhou, sin embargo; no se describieron los efectos adversos que presentaron (Liu *et al.*, 2017). Adicionalmente, en un estudio realizado en Anqing, China se determinó el riesgo ecotoxicológico de 16 antibióticos, de los cuales 7 exhiben un potencial mayor debido a las concentraciones elevadas en las que se encuentran, en particular ciprofloxacino, enrofloxacino, ofloxacino, tetraciclina y eritromicina (Chen *et al.*, 2021). Por lo que es importante determinar si la exposición crónica en cantidades pequeñas puede generar efectos tóxicos similares a los efectos adversos cuando se administran en dosis establecidas o se encuentran por debajo del rango de LOAEL (por sus siglas en inglés *lowest observed adverse effect level*), como: ototoxicidad y nefrotoxicidad en el caso de los aminoglucósidos (Fu *et al.*, 2021, López-Novoa, *et al.*, 2011) o sulfametoxazol que se une de manera covalente a los residuos de cisteína causando toxicidad en el tejido (Liu *et al.*, 2017).

## Conclusiones

En esta revisión se incluyeron estudios que aportan a la comprensión del estado actual de la contaminación de cuerpos de agua dulce, subsuelo y salada por agentes antimicrobianos evidenciando la concentración de los antibióticos previamente mencionados y enlistados, así como efectos ecotoxicológicos y su relación con la aparición o selección de ARGs. En total se cuantificaron 227 antibióticos pertenecientes a 10 familias. Actualmente, estos agentes antibacterianos ahora se encuentran monitoreados y regulados por diferentes asociaciones, pero no siempre fue así y muchos años se consideró su uso como *over the counter* o se indicaban de manera no justificada. Dicha situación ocasionó un incremento de su presencia en agua llevando consigo implicaciones ecotoxicológicas e incrementando la resistencia antimicrobiana.

Es de vital importancia continuar con la implementación de programas de optimización de uso de antimicrobianos y realizar un llamado a las autoridades para incrementar las regulaciones en el uso veterinario, también se debe continuar con el monitoreo de las concentraciones de antimicrobianos tanto en cuerpos de agua naturales, como en aguas negras.

También, se denotó que la presencia de antibióticos no se limita a los cuerpos de agua y estos pueden estar presentes en otros organismos que consume el ser humano por lo que se debe hacer hincapié en el control de calidad y microbiológico de alimentos que consuman o habiten aguas contaminadas con antibióticos ya que pueden ser vectores importantes de zoonosis o reservorios de resistencia a antimicrobianos o tener efectos importantes de toxicidad de pongan en riesgo la vida de los consumidores.

A su vez, se debe trabajar en la activación y mejora de métodos efectivos para el tratamiento de aguas residuales ya que éstos no logran degradar por completo los antibacterianos y al llegar estas descargas a cuerpos de agua que son utilizados para actividades económicas o consumo humano podrían generar problemas tanto de salud como relacionadas a las actividades que se utilizan, como ganadería o agricultura.

En México es importante monitorear la presencia de estos fármacos con más detenimiento ya que no se incluyeron estudios que cuantificaran antibióticos en cuerpos de agua, no por la ausencia de estos, sino porque no se encontró ninguno según los criterios de inclusión. La presencia de estos fármacos representa un problema para la salud de aquellos que se exponen a ellos y que también contribuyen al deterioro de ecosistemas acuáticos y las actividades económicas que dependen de ello.

## **Bibliografía**

- ACUERDO por el que se determinan los lineamientos a los que estará sujeta la venta y dispensación de antibióticos, Secretaría de Salud, México, DOF, 27-05-2010. [citado 27-03-2023] Disponible en versión HTML en [https://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5144336&fecha=27/05/2010#gsc.tab=0](https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5144336&fecha=27/05/2010#gsc.tab=0)
- Adamek, E., Masternak, E., Sapińska, D., & Baran, W. (2022). Degradation of the Selected Antibiotic in an Aqueous Solution by the Fenton Process: Kinetics, Products and Ecotoxicity. *International journal of molecular sciences*, 23(24), 15676. <https://doi.org/10.3390/ijms232415676>.
- Allcock, S., Young, E.H., Holmes, M., Gurdasani, D., Dougan, G., Sandhu, M.S. *et al* (2017). Antimicrobial resistance in human populations: challenges and opportunities. *Glob Health Epidemiol Genomics.*; 2: e4.
- Alonso, L.L., Demetrio, P.M., Capparelli, A.L., Marino, D.J.G. (2019) Behavior of ionophore antibiotics in aquatic environments in Argentina: The distribution on different scales in water courses and the role of wetlands in depuration *Environ. Int.* 2019 Dec;133 (Pt A):105144. doi: 10.1016/j.envint.2019.105144. Epub 2019 Oct 25.
- Anadón A. y Martínez-Larrañaga, M.R. (1990) Interacciones tóxicas con ionóforos. *XXVII Symposium de la Sección Española de la WPSA, Barcelona*, 15-17.

- Angles, E. (2018). Uso racional de antimicrobianos y resistencia bacteriana: ¿hacia dónde vamos?. *Revista Medica Herediana*, 29(1), 3-4.
- Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios | AEMPS (2023) FICHA TECNICA VANCOMICINA PFIZER 1000 mg POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION EFG. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73785/FT\\_73785.html#5-1-propiedades-farmacodin-micas](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73785/FT_73785.html#5-1-propiedades-farmacodin-micas)
- Agencia Europea de Medicinas (2013) Kexxtone: monensina. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kexxtone-epar-summary-public\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kexxtone-epar-summary-public_es.pdf)
- Azanu, D., Stylishave, B., Darko, G., Weisser, J. J. y Abaidoo, R. C. (2018). Occurrence and risk assessment of antibiotics in water and lettuce in Ghana. *Science of the Total Environment*, 622, 293-305.
- Azithromycin: Uses, Interactions, Mechanism of Action* | DrugBank Online. (n.d.). DrugBank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00207>
- Benzylpenicillin: Uses, Interactions, Mechanism of Action* | DrugBank Online. (n.d.). DrugBank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01053>
- Berglund, B., Fick, J., Lindgren, P.E. (2015) Urban wastewater effluent increases antibiotic resistance gene concentrations in a receiving northern European river. *Environ Toxicol Chem.* 2015 Jan;34(1):192-6. doi: 10.1002/etc.2784. Epub 2014 Dec 9.
- Bertsch, G. (2020, February 23). *Resistencia a los coccidios, nuevas estrategias de control.* Engormix. <https://www.engormix.com/avicultura/articulos/resistencia-coccidios-nuevas-estrategias-t44911.htm>
- Blain, M., Garrard, A., Poppenga, R. H., Chen, B. C., Valento, M., & Gittinger, M. H. (2017). Survival After Severe Rhabdomyolysis Following Monensin Ingestion. *Journal of Medical Toxicology*, 13(3), 259–262. <https://doi.org/10.1007/s13181-017-0616-6>
- Boy-Roura, M., Mas-Pla, J., Petrovic, M., Gros, M., Soler, D., Brusi, D., Menció, A. (2018) Towards the understanding of antibiotic occurrence and transport in groundwater: Findings from the Baix Fluvià alluvial aquifer (NE Catalonia, Spain). *Sci Total Environ.* 2018 Jan 15;612:1387-1406. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.09.012. Epub 2017 Sep 25.
- Calisto Ulloa, N., Gómez Fuentes, C. y Muñoz, P. (2018, December). Resistencia a antibióticos en bacterias recolectadas en agua de mar en las proximidades de bases antárticas. In *Anales del Instituto de la Patagonia* (Vol. 46, No. 3, pp. 29-39). Universidad de Magallanes.
- Calvo, J., & Martínez-Martínez, L. (2009). Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 27(1), 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.11.001>
- Castro-Pastrana, L. I., Palacios-Rosas, E., Toledo-Wall, M. L. y Cerro-López, M. (2020). Worldwide Occurrence, Detection, and Fate of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Water. *The Handbook of Environmental Chemistry*, 55–82. [https://doi.org/10.1007/698\\_2020\\_542](https://doi.org/10.1007/698_2020_542).
- Chamkal, N., Lhlou, I., Bandadi, L. y Ounine, K. (2022). Hospital Antibiotics Usage: Environmental Hazard and Promotion of Antibiotic Resistant Bacteria. *Annali di igiene : medicina preventiva e di comunita*, 34(3), 266–278. <https://doi.org/10.7416/ai.2021.2459>
- Chávez-Jacobo, V., Ramírez-Díaz, M., Silva-Sánchez, J y Cervantes, C. (2015) RESISTENCIA BACTERIANA A QUINOLONAS: DETERMINANTES CODIFICADOS EN PLÁSMIDOS. *REB* 34(1): 4-9, 2015. Recuperado de sitio web: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2015/reb151b.pdf>
- Chen, H., Zheng, W., Shen, X., Zhang, F., Zhou, X., Shen, J. y Lu, M. (2021) Occurrence, Distribution, and Ecological Risk Assessment of Antibiotics in Different Environmental Media in Anqing, Anhui Province, China. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Jul 30;18(15):8112. doi: 10.3390/ijerph18158112.
- Chereau, F., Opatowski, L., Tourdjman, M. y Vong, S. (2017). Risk assessment for antibiotic resistance in South East Asia. *Bmj*, 358.
- Centro para medicina veterinaria. (2022, May 2). *Timeline of FDA Action on Antimicrobial Resistance.* U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/animal-veterinary/antimicrobial-resistance/timeline-fda-action-antimicrobial-resistance>
- Chloramphenicol: Uses, Interactions, Mechanism of Action* | DrugBank Online. (n.d.). DrugBank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00446>
- Ciprofloxacin: Uses, Interactions, Mechanism of Action* | DrugBank Online. (n.d.). DrugBank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00537>
- Collado, R., Losa, J.E., Álvaro, E.A., Toro, P., Moreno, L. y Pérez, M. (2015) Evaluación del consumo de antimicrobianos mediante DDD/100 estancias versus DDD/100 altas en la implantación de

- un Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos. *Rev Esp Quimioter* 2015;28(6): 317-321. <https://seq.es/seq/0214-3429/28/6/collado.pdf>
- Collignon P., Powers J.H., Chiller T.M., Aidara-Kane A. y Aarestrup F.M. (2009) World Health Organization ranking of antimicrobials according to their importance in human medicine: A critical step for developing risk management strategies for the use of antimicrobials in food production animals. *Clinical Infectious Diseases*, 49 pp. 132-141.
- Cué Brugueras, M., Morejón García, M. y Salup Díaz, R. (2005). Actualidad de las quinolonas. *Revista Cubana de Farmacia*, 39(1), 1. Recuperado en 01 de marzo de 2023, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152005000100011&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152005000100011&lng=es&tlng=es).
- DeStefano, I.M., Wayne, A.S., Rozanski, E.A., Babyak, J.M. (s.f.) *Vancomicina administrada parenteralmente en 29 perros y 7 gatos (2003-2017) | Vets & Clinics*. <https://vetsandclinics.com/es/vancomicina-administrada-parenteralmente-en-29-perros-y-7-gatos>
- Diwan, V., Hanna, N., Purohit, M., Chandran, S., Riggi, E., Parashar, V., Tamhankar, A.J., Stålsby, Lundborg, C. (2018) Seasonal Variations in Water-Quality, Antibiotic Residues, Resistant Bacteria and Antibiotic Resistance Genes of *Escherichia coli* Isolates from Water and Sediments of the Kshipra River in Central India. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Jun 17;15(6):1281. doi: 10.3390/ijerph15061281.
- Drusano, G. L., Standiford, H. C., Plaisance, K., Forrest, A., Leslie, J., y Caldwell, J. (1986). Absolute oral bioavailability of ciprofloxacin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 30(3), 444–446. <https://doi.org/10.1128/AAC.30.3.444>
- Duan, L., Yang, S., Sun, Y., Ye, F., Jiang, J., Kou, X., Yang, F. (2022) Spatial and Temporal Distribution Characteristics and Potential Risks of Sulfonamides in the Shaanxi Section of the Weihe River. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jul 15;19(14):8607. doi: 10.3390/ijerph19148607.
- European Medicines Agency (2020) Clasificación de los antibióticos para uso en animales para un uso prudente y responsable. <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/overview/antimicrobial-resistance/advice-impacts-using-antimicrobials-animals#related-information-materials-section>
- Fu, X., Wan, P., Li, P., Wang J., Guo, S., Zhang, Y., An, Y., Ye, C., Liu, Z., Gao, J., Yang, J., Fan, J. y Chai, R. (2021) *Mechanism and Prevention of Ototoxicity Induced by Aminoglycosides*. *Front. Cell. Neurosci.* 15:692762. doi: 10.3389/fncel.2021.692762
- García-Quetglas, E., Azanza, J. R., Sádaba, B., y Gil-Aldea, I. (2003). Farmacología de antimicrobianos utilizados en el tratamiento de las infecciones graves por bacterias grampositivas. *Revista Espanola De Quimioterapia*, 16(3), 277–288. <http://dadun.unav.edu/bitstream/10171/27543/1/Rev%20Esp%20Quimioter%202003.277.pdf>
- Gillings, M. R., Gaze, W. H., Pruden, A., Smalla, K., Tiedje, J. M., & Zhu, Y. (2015). Using the class 1 integron-integrase gene as a proxy for anthropogenic pollution. *The ISME Journal*, 9(6), 1269–1279. <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.226>
- Gleckman, R., Blagg, N., y Joubert, D. W. (1981). Trimethoprim: mechanisms of action, antimicrobial activity, bacterial resistance, pharmacokinetics, adverse reactions, and therapeutic indications. *Pharmacotherapy*, 1(1), 14–20. <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1981.tb03548.x>
- Gómez, J., García-Vázquez E. y Hernández-Torres, A. (2015) Los betalactámicos en la práctica clínica. *Rev Esp Quimioter* 2015;28(1): 1-9. <https://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/gomez.pdf>
- Gros, M., Catalán, N., Mas-Pla, J., Čelić, M., Petrović, M., Farré, M.J. (2021) Groundwater antibiotic pollution and its relationship with dissolved organic matter: Identification and environmental implications. *Environ Pollut*. 2021 Nov 15;289:117927. doi: 10.1016/j.envpol.2021.117927. Epub 2021 Aug 7.
- Gros, M., Rodríguez-Mozaz, S., y Barceló, D. (2013). Rapid analysis of multiclass antibiotic residues and some of their metabolites in hospital, urban wastewater and river water by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-linear ion trap tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1292, 173-188.
- Han, M., Dsouza, M., Zhou, C., Li, H., Zhang, J., Chen, C., Yao, Q., Zhong, C., Zhou, H., Gilbert, J.A., Wang, Z., Ning, K. (2019) Agricultural Risk Factors Influence Microbial Ecology in Honghu Lake. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2019 Feb;17(1):76-90. doi: 10.1016/j.gpb.2018.04.008. Epub 2019 Apr 23.
- Hanna, N., Purohit, M., Diwan, V., Chandran, S.P., Riggi, E., Parashar, V., Tamhankar, A.J., Lundborg, C.S. (2020) Monitoring of Water Quality, Antibiotic Residues, and Antibiotic-Resistant

- Escherichia coli in the Kshipra River in India over a 3-Year Period. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Oct 22;17(21):7706. doi: 10.3390/ijerph17217706.
- Huang, A., Yan, M., Lin, J., Xu, L., Gong, H., & Gong, H. (2021). A Review of Processes for Removing Antibiotics from Breeding Wastewater. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(9), 4909. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094909>
- Huang, L., Mo, Y., Wu, Z., Rad, S., Song, X., Zeng, H., Bashir, S., Kang, B., Chen, Z. (2020) Occurrence, distribution, and health risk assessment of quinolone antibiotics in water, sediment, and fish species of Qingshitan reservoir, South China. *Sci Rep*. 2020 Sep 25;10(1):15777. doi: 10.1038/s41598-020-72324-9.
- Katzung, B. G., & Trevor, A. J. (2017). *Basic and Clinical Pharmacology 14E*. McGraw-Hill Education / Medical.
- Khan, G.A., Berglund, B., Khan, K.M., Lindgren, PE., Fick, J. (2013) Occurrence and abundance of antibiotics and resistance genes in rivers, canal and near drug formulation facilities--a study in Pakistan. *PLoS One*. 2013 Jun 28;8(6): e62712. doi: 10.1371/journal.pone.0062712. Print 2013.
- Khan, F.A.; Söderquist, B. y Jass, J. (2019). Prevalence and Diversity of Antibiotic Resistance Genes in Swedish Aquatic Environments Impacted by Household and Hospital Wastewater. *Frontiers in Microbiology*, 10(), 688–. doi:10.3389/fmicb.2019.00688
- Kivits, T., Broers, H.P., Beeltje, H., van Vliet, M., Griffioen, J. (2018) Presence and fate of veterinary antibiotics in age-dated groundwater in areas with intensive livestock farming. *Environ Pollut*. 2018 Oct; 241:988-998. doi: 10.1016/j.envpol.2018.05.085. Epub 2018 Jun 20.
- Lei, K., Zhu, Y., Chen, W., Pan, H.Y., Cao, Y.X., Zhang, X., Guo, B.B., Sweetman, A., Lin, C.Y., Ouyang, W., He, M.C., Liu, X.T. (2019) Spatial and seasonal variations of antibiotics in river waters in the Haihe River Catchment in China and ecotoxicological risk assessment. *Environ Int*. 2019 Sep; 130:104919. doi: 10.1016/j.envint.2019.104919. Epub 2019 Jun 18.
- Lenz, K. D., Klosterman, K. E., Mukundan, H. y Kubicek-Sutherland, J. Z. (2021). Macrolides: From Toxins to Therapeutics. *Toxins*, 13(5), 347. <https://doi.org/10.3390/toxins13050347>
- 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*. 2012 Nov;89(11):1307-15. doi: 10.1016/j.chemosphere.2012.05.079. Epub 2012 Jun 12.
- Li, Y., Fang, J., Yuan, X., Chen, Y., Yang, H., Fei, X. (2018) Distribution Characteristics and Ecological Risk Assessment of Tetracyclines Pollution in the Weihe River, China. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Aug 22;15(9):1803. doi: 10.3390/ijerph15091803.
- Lincomicina | Asociación Española de Pediatría*. (n.d.). <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/lincomicina>
- Liu, S., Zhao, H., Lehmler, H. J., Cai, X., & Chen, J. (2017). Antibiotic Pollution in Marine Food Webs in Laizhou Bay, North China: Trophodynamics and Human Exposure Implication. *Environmental science & technology*, 51(4), 2392–2400. <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b04556>
- Lu, T., Zhu, Y., Ke, M., Peijnenburg, W. J., Zhang, R., Tingzhang, W., Chen, J., & Qian, H. (2019). Evaluation of the taxonomic and functional variation of freshwater plankton communities induced by trace amounts of the antibiotic ciprofloxacin. *Environment International*, 126, 268–278. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.02.050>
- Maghsodian, Z., Sanati, A. M., Mashifana, T., Sillanpää, M., Feng, S., Nhat, T. y Ramavandi, B. (2022). Occurrence and Distribution of Antibiotics in the Water, Sediment, and Biota of Freshwater and Marine Environments: A Review. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 11(11), 1461. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11111461>
- McKenna, S., Evans, G. y Canadian Infectious Disease Society Antimicrobial Agents Committee (2001). Macrolides: A Canadian Infectious Disease Society position paper. *The Canadian journal of infectious diseases = Journal canadien des maladies infectieuses*, 12(4), 218–231. <https://doi.org/10.1155/2001/657353>
- Mishra, R. y Dubey, S. (2015) Fresh water availability and it's global challenge. Watershed management for sustainable development. *Int J Eng Sci Invention Res Dev* 2(6):351–407
- Monensin: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online*. (n.d.). DrugBank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB11430>
- Mulchandani R, Wang Y, Gilbert M, Van Boeckel TP (2023) Global trends in antimicrobial use in food-producing animals: 2020 to 2030. *PLOS Glob Public Health* 3(2): e0001305. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0001305>
- Mutuku, C., Gazdag, Z. y Melegh, S. (2022). Occurrence of antibiotics and bacterial resistance genes in wastewater: resistance mechanisms and antimicrobial resistance control approaches. *World*



- journal of microbiology & biotechnology*, 38(9), 152. <https://doi.org/10.1007/s11274-022-03334-0>
- Nantaba, F., Wasswa, J., Kylin, H., Palm, W.U., Bouwman, H., Kümmerer, K. (2020) Occurrence, distribution, and ecotoxicological risk assessment of selected pharmaceutical compounds in water from Lake Victoria, Uganda. *Chemosphere*. 2020 Jan; 239:124642. doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.124642. Epub 2019 Aug 26.
- Nguyen Dang Giang, C., Sebesvari, Z., Renaud, F., Rosendahl, I., Hoang Minh, Q., Amelung, W. (2015) Occurrence and Dissipation of the Antibiotics Sulfamethoxazole, Sulfadiazine, Trimethoprim, and Enrofloxacin in the Mekong Delta, Vietnam. *PLoS One*. 2015 Jul 2;10(7):e0131855. doi: 10.1371/journal.pone.0131855. eCollection 2015.
- Nieto-Juárez, J. I., Torres-Palma, R. A., Botero-Coy, A. M., & Hernández, F. (2021). Pharmaceuticals and environmental risk assessment in municipal wastewater treatment plants and rivers from Peru. *Environment International*, 155, 106674. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106674>
- Oong G, C. y Tadi, P. (2022) Chloramphenicol. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls.
- Ott, A., O'Donnell, G., Tran, N.H., Mohd Haniffah, M.R., Su, J.Q., Zealand, A.M., Gin, K.Y., Goodson, M.L., Zhu, Y.G., Graham, D.W. (2021) Developing Surrogate Markers for Predicting Antibiotic Resistance "Hot Spots" in Rivers Where Limited Data Are Available. *Environ Sci Technol*. 2021 Jun 1;55(11):7466-7478. doi: 10.1021/acs.est.1c00939. Epub 2021 May 17.
- Ou, D., Chen, B., Bai, R., Song, P., Lin, H. (2015) Contamination of sulfonamide antibiotics and sulfamethazine-resistant bacteria in the downstream and estuarine areas of Jiulong River in Southeast China. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2015 Aug;22(16):12104-13. doi: 10.1007/s11356-015-4473-z. Epub 2015 Apr 16.
- Ovung, A., y Bhattacharyya, J. (2021). Sulfonamide drugs: structure, antibacterial property, toxicity, and biophysical interactions. *Biophysical reviews*, 13(2), 259–272. <https://doi.org/10.1007/s12551-021-00795-9>
- Oyeniran, D., Sogbanmu, T. O., & Adesalu, T. A. (2021). Antibiotics, algal evaluations and subacute effects of abattoir wastewater on liver function enzymes, genetic and haematologic biomarkers in the freshwater fish, *Clarias gariepinus*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 212, 111982. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.111982>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Patel, P. H. (2022b, August 18). *Macrolides*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551495/>
- Patel, S. (2022, September 21). *Vancomycin*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459263/?report=classic>
- Pan, Y., Liu, C., Li, F., Zhou, C., Yan, S., Dong, J., ... Duan, C. (2017). *Norfloxacin disrupts Daphnia magna -induced colony formation in Scenedesmus quadricauda and facilitates grazing*. *Ecological Engineering*, 102, 255–261. doi:10.1016/j.ecoleng.2017.02.0
- Pandey, N. y Cascella, M. (2022). In: StatPearls [Internet]. Beta Lactam Antibiotics. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5453>
- Pham, T., Ziora, Z. M., & Blaskovich, M. a. T. (2019). Quinolone antibiotics. *Med Chem Comm*, 10(10), 1719–1739. <https://doi.org/10.1039/c9md00120d>
- Prescott, M., & Taylor, M. D. (2008). Every Citizen a Carbon Trader? *World Policy Journal*. <https://doi.org/10.1162/wopj.2008.25.1.19>
- Pyörälä, S., Baptiste, K. E., Catry, B., Van Duijkeren, E., Greko, C., Moreno, M. A., Pomba, M. C. M. F., Rantala, M., Ruzauskas, M., Sanders, P., Threlfall, E. J., Torren-Edo, J., & Törneke, K. (2014). Macrolides and lincosamides in cattle and pigs: Use and development of antimicrobial resistance. *Veterinary Journal*, 200(2), 230–239. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.02.028>
- Santa-Ana-Tellez, Y., Mantel-Teeuwisse, A. K., Dreser, A., Leufkens, H. G. M., & Wirtz, V. J. (2013). Impact of Over-the-Counter Restrictions on Antibiotic Consumption in Brazil and Mexico. *PLOS ONE*, 8(10), e75550. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075550>
- Stahl, J. (2009). Lincosamidas. *EMC - Tratado De Medicina*, 13(4), 1–4. [https://doi.org/10.1016/s1636-5410\(09\)70527-6](https://doi.org/10.1016/s1636-5410(09)70527-6).
- Schwarz, S., Shen, J., Kadlec, K., Wang, Y., Michael, G. B., Feßler, A. T., y Vester, B. (2016). Lincosamides, Streptogramins, Phenicol, and Pleuromutilins: Mode of Action and

- Mechanisms of Resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(11), a027037. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027037>
- Simjee, S., & Ippolito G. (2022). European regulations on prevention use of antimicrobials from January 2022. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*, 44, e000822. <https://doi.org/10.29374/2527-2179.bjvm000822>
- Singer, A.C., Järhult, J.D., Grabic, R., Khan, G.A., Lindberg, R.H., Fedorova, G., Fick, J., Bowes, M.J., Olsen, B., Söderström, H. (2014) Intra- and inter-pandemic variations of antiviral, antibiotics and decongestants in wastewater treatment plants and receiving rivers. *PLoS One*. 2014 Sep 25;9(9): e108621. doi: 10.1371/journal.pone.0108621. e Collection 2014.
- Sivasampu, S.; Yasmin Farhana, A.; Ong, S.; Goh, P.; Noor Hisham, A. (2016) National Medical Care Statistics Primary Care 2014; *National Clinical Research Centre*: Kuala Lumpur.
- Spížek, J., & Řezanka, T. (2017). Lincosamides: Chemical structure, biosynthesis, mechanism of action, resistance, and applications. *Biochemical Pharmacology*, 133, 20–28. doi: 10.1016/j.bcp.2016.12.001
- Sulfamethoxazole: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online*. (n.d.). DrugBank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01015>
- Tan, S. Y. y Tatsumura, Y. (2015). Alexander Fleming (1881-1955): Discoverer of penicillin. *Singapore medical journal*, 56(7), 366–367. <https://doi.org/10.11622/smedj.2015105>
- Tetracycline: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online*. (n.d.). DrugBank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00759>
- Tolls, J. (2001). Sorption of Veterinary Pharmaceuticals in Soils: A Review. *Environmental Science & Technology*, 35(17), 3397–3406. <https://doi.org/10.1021/es0003021>
- Trimethoprim: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online*. (n.d.). DrugBank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00440>
- Trimetoprim | Asociación Española de Pediatría*. (n.d.). <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/trimetoprim>
- Turner, J., Muraoka, A., Bedenbaugh, M., Childress, B., Pernot, L., Wiencek, M., & Peterson, Y. K. (2022). The Chemical Relationship Among Beta-Lactam Antibiotics and Potential Impacts on Reactivity and Decomposition. *Frontiers in microbiology*, 13, 807955. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.807955>
- Urrútia, G. y Bonfill, X. (2010). Declaración prisma: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clínica*, 135(11), 507–511.
- Vancomycin: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online*. (n.d.). DrugBank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00512>
- Vragović, N., Bažulić, D., & Njari, B. (2011). Risk assessment of streptomycin and tetracycline residues in meat and milk on Croatian market. *Food and Chemical Toxicology*, 49(2), 352–355. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.11.006>
- Wang, W., Gum X., Zhou L., Chen H., Zeng Q., Maom Z. (2018) Antibiotics in Crab Ponds of Lake Guchenghu Basin, China: Occurrence, Temporal Variations, and Ecological Risks. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Mar 19;15(3):548. doi: 10.3390/ijerph15030548.
- Wang, Y., Lu, S., Liu, X., Chen, J., Han, M., Wang, Z., Guo, W. (2021) Profiles of antibiotic resistance genes in an inland salt-lake Ebinur Lake, Xinjiang, China: The relationship with antibiotics, environmental factors, and microbial communities. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021 Sep 15; 221:112427. doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.112427. Epub 2021 Jun 23.
- Werth, B. J. (2023, February 6). *Sulfonamidas*. Manual MSD Versión Para Profesionales. <https://www.msmanuals.com/es-mx/professional/enfermedades-infecciosas/bacterias-y-f%C3%A1rmacos-antibacterianos/sulfonamidas>.
- Wilkinson, J. E., Boxall, A. B., Kolpin, D. W., Leung, K. M., Lai, R. W. S., Galbán-Malagón, C., Adell, A. D., Mondon, J., Metian, M., Marchant, R., Bouzas-Monroy, A., Cuni-Sanchez, A., Coors, A., Carriquiriborde, P., Rojo, M., Gordon, C. P., Cara, M., Moermond, M., Luarte, T., . . . Teta, C. (2022). Pharmaceutical pollution of the world's rivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 119(8). <https://doi.org/10.1073/pnas.2113947119>
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2023). ATC classification index with DDDs. Oslo, Norway 2022.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2022). Purpose of the ATCvet system. Oslo, Norway 2022.
- Yan, A. y Bryant, EE. (Updated). Quinolones. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557777/>
- Yang, J., Huang, Y., Chen, Y., Hassan, M., Zhang, X., Zhang, B., Gin, K.Y., He, Y. (2020) Multi-phase distribution, spatiotemporal variation and risk assessment of antibiotics in a typical urban-rural

- watershed. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2020 Dec 15; 206:111156. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.111156. Epub 2020 Aug 28.
- Yip. D.W, Gerriets V. (2022). Penicillin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554560/>
- Zhang, R., Tang, J., Li, J., Zheng, Q., Liu, D., Chen, Y., Zou, Y., Chen, X., Luo, C., Zhang, G. (2013) Antibiotics in the offshore waters of the Bohai Sea and the Yellow Sea in China: occurrence, distribution and ecological risks. *Environ Pollut.* 2013 Mar; 174:71-7. doi: 10.1016/j.envpol.2012.11.008. Epub 2012 Dec 14.
- Zhang, X., Li, Y., Liu, B., Wang, J., Feng, C., Gao, M., Wang, L. (2014) Prevalence of veterinary antibiotics and antibiotic-resistant *Escherichia coli* in the surface water of a livestock production region in northern China. *PLoS One.* 2014 Nov 5;9(11):e111026. doi: 10.1371/journal.pone.0111026. eCollection 2014.