

CONTRIBUCIONES SELECTAS EN ECOTOXICOLOGÍA Y QUÍMICA AMBIENTAL



Editado por:

Leobardo Manuel Gómez Oliván
Hariz Islas Flores
Patricia Ramírez Romero
Marcela Galar Martínez
Juan Carlos Sánchez Meza
Xochitl Guzmán García
Guadalupe Barrera Escorcía
José Luís Zavala Aguirre
Eloy Gasca Pérez
Octavio Dublán García



AMEQA

Contribuciones Selectas en Ecotoxicología y Química Ambiental

Fotografía de portada: Leopoldo I. Flores. 2021.

Primera edición, 2021.

Publicación arbitrada por el Comité Científico de AMEQA.

© AMEQA

www.ameqa.org

Asociación Mesoamericana de Ecotoxicología y Química Ambiental.

Rio Parral 65

Paseos de Churubusco

Iztapalapa

CP09030

Ciudad de México, México

ISBN- 978-607-99510-0-9

Reservados todos los derechos. No se permite la reproducción total o parcial de esta obra, ni su incorporación a un sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio (electrónico, mecánico, fotocopia, grabación u otros) sin autorización previa y por escrito de los titulares del copyright. La infracción de dichos derechos puede constituir un delito contra la propiedad intelectual. Se autoriza la reproducción del contenido de esta obra, siempre y cuando se cite la fuente.

Hecho en México / Made in Mexico

CONTRIBUCIONES SELECTAS EN ECOTOXICOLOGÍA Y QUÍMICA AMBIENTAL

Editado por:

Leobardo Manuel Gómez Oliván

Hariz Islas Flores

Patricia Ramírez Romero

Marcela Galar Martínez

Juan Carlos Sánchez Meza

Xochitl Guzmán García

Guadalupe Barrera Escorcía

José Luís Zavala Aguirre

Eloy Gasca Pérez

Octavio Dublán García



AMEQA

ÍNDICE

TOMO 1

Foto de Portada por Leopoldo I. Flores. 2021.

	Página
Prólogo	2
Índice	4
Capítulo 1. EFFECTO DE LAS PRECIPITACIONES ATÍPICAS EN EL CONTENIDO DE NITRÓGENO EN <i>Thalassia testudinum</i> . Dilian Anguas-Cabrera, Karla Camacho-Cruz, Ma. Concepción Ortiz-Hernández, Alberto Sánchez.	7
Capítulo 2. ACUMULACIÓN DE FÓSFORO EN SEDIMENTOS DE LA ZONA LITORAL DEL LAGO TOCHAC, HIDALGO, MÉXICO . Agustín de Jesús Quiroz Flores, María Guadalupe Miranda Arce.	26
Capítulo 3. RESPUESTAS DE LOS OCTOCORALES ANTE LA EUTROFIZACIÓN DE LAS ZONAS MARINO-COSTERAS: REVISIÓN Y SÍNTESIS . Néstor Rey-Villiers, Alberto Sánchez, Patricia González-Díaz.	39
Capítulo 4. OCURRENCIA, DESTINO, DETECCIÓN Y EFECTOS TÓXICOS DE ANTIBIÓTICOS EN AMBIENTES ACUÁTICOS . Edgar David González-González, Leobardo Manuel Gómez-Oliván, Marcela Galar-Martínez, Hariz Islas-Flores, María Dolores Hernández-Navarro.	67
Capítulo 5. IMPACTO ECOTOXICOLÓGICO DEL 17α-ETINILESTRADIOL (EE2) EN AMBIENTES ACUÁTICOS . Alejandro Mejía-García, Leobardo Manuel Gómez Oliván.	92
Capítulo 6. DESTINO, OCURRENCIA Y EFECTOS TÓXICOS DE EDULCORANTES ARTIFICIALES, UN NUEVO TIPO DE CONTAMINANTES EMERGENTES . Livier Mireya Sánchez Aceves, Leobardo Manuel Gómez-Oliván, Hariz Islas-Flores, Marcela Galar-Martínez.	118
Capítulo 7. PLAGUICIDAS Y CÁNCER EN BAJA CALIFORNIA: REVISIÓN SISTEMÁTICA (1950-2016) . María Evarista Arellano García , Olivia Torres Bugarín, Marco Antonio García Zárate, Ana Erika Ruiz Arellano .	151
Capítulo 8. EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD DE CONTAMINANTES AMBIENTALES MEDIANTE EL ENSAYO FETAX . Itzayana Pérez-Alvarez, Hariz Islas-Flores, Leobardo Manuel Gomez-Oliván, Germán Chamorro Cevallos.	175
Capítulo 9. DETERMINACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DE CYP1A EN PECES PLANOS EN EL SURESTE DEL GOLFO DE MÉXICO . Wendy Donaji Nicolás-González, Isajav Rivas-Reyes, Mayra Alejandra Cañizares-Martínez, Mercedes Quintanilla-Mena, Victoria Patiño-Suárez, Marcela Del Río-García, Omar Zapata-Pérez, Carlos Puch-Hau.	206
Capítulo 10. CAMBIOS EPIGENÉTICOS POSIBLEMENTE ASOCIADOS CON LA PRESENCIA DE CONTAMINANTES EN PECES DEL NOROESTE DEL GOLFO DE	230

MÉXICO: NIVELES DE METILACIÓN GLOBAL DEL ADN. Mercedes Quintanilla-Mena, Isajav Rivas-Reyes, Alejandra Cañizares-Martínez, Victoria Patiño-Suárez, Marcela Del Río-García, Carlos Puch-Hau.

Capítulo 11. **GENES BIOMARCADORES DE CONTAMINANTES:** 257

UNA VISIÓN DESDE EL LABORATORIO DE BIOTECNOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA MOLECULAR, CINVESTAV, MÉRIDA, MÉXICO. María Victoria Patiño-Suárez, Mayra Alejandra Cañizares-Martínez, Mercedes Quintanilla-Mena, Marcela Del Río-García, Isajav Rivas-Reyes, Omar Zapata-Pérez, Carlos Puch-Hau.

Capítulo 12. **LA CONTAMINACIÓN DE SUELOS POR HIDROCARBUROS EN** 286

MÉXICO: EFECTOS EN EL AMBIENTE Y LA SALUD HUMANA. Alejandro Islas-García, Arely Vergara-Castañeda, Laura Martino-Roaro, Adriana Benitez Rico, Tomás Chávez-Miyauchi.

Capítulo 13. **BIORREMEDIACIÓN DE SUELOS DE LA LAGUNA DE SAN JUAN,** 317

ASCENSIÓN, CHIHUAHUA Y SU EVALUACIÓN EN PLANTAS DE *Solanum lycopersicum*. Marisela Yadira Soto-Padilla, Jorge Deciderio Carrillo-Méndez, Edith Flores-Tavizón, Luis Gerardo Bernadac-Villegas, Sergio Saúl-Solís, Miguel Domínguez-Acosta, Felipe Adrián Vázquez Galvez.

Capítulo 14. **ESTADO ACTUAL DE LA CONTAMINACIÓN COSTERA DE** 344

LATINOAMÉRICA POR COMPUESTOS ORGÁNICOS DE ESTAÑO. Russell Giovanni Uc Peraza , Victor Hugo Delgado-Blas ,Gilberto Fillmann.

Capítulo 15. **EVALUACIÓN DE LA EFICIENCIA BIOLÓGICA DE FILTROS A BASE** 373

DE ARCILLA UTILIZADOS EN LA REMOCIÓN DE ARSÉNICO EN AGUA. Luis Bernadac-Villegas, Alba Corral-Avitia, Leobardo Gómez-Oliván, Dora Solís-Casados, Marisela Soto-Padilla.

Capítulo 16. **VARIABLES NO CONSIDERADAS EN UNA EXTRACCIÓN** 491

CONTINUA Y SU INFLUENCIA EN DIAGNÓSTICOS AMBIENTALES DE SUELOS CONTAMINADOS CON HIDROCARBUROS. Carlos M. Morales-Bautista· José del C. Méndez-Moreno· Alejandra E. Espinoza de los Monteros R· Carolina G. Martínez-Chávez

Capítulo 17. **EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD LISOSOMAL Y NADO** 512

CONTRACORRIENTE EN *MACROBRACHIUM SP.* EXPUESTOS A SEDIMENTOS CONTAMINADOS CON DIÉSEL Y BIODIÉSEL. Alma Diana Arellano Mondragón, Patricia Ramírez Romero, Guadalupe Barrera Escorcia, Xenia Mena Espino.

Capítulo 18. **OCURRENCIA, DESTINO, DETECCIÓN Y EFECTOS TÓXICOS DE** 540

QUINOLONAS EN AMBIENTES ACUÁTICOS. Jonathan Ricardo Rosas-Ramírez, Hariz Islas-Flores, Leobardo Manuel Gómez-Oliván.

Capítulo 19. **EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD DEL BIODIÉSEL EN** 573

RENACUAJOS DE RANA TORO *Lithobates catesbeianus* (Shaw, 1802). Claudia Verónica De La Cruz Moreno, Guadalupe Barrera Escorcia, Patricia Ramírez Romero , Xenia Mena Espino, Héctor Barrera Villa Zevallos.

Capítulo 20. **DETERMINACIÓN DE UNA CEPA SILVESTRE DE *PLANKTOTHRIX*** 601

AGARDII PRODUCTORA DE SAXITOXINA PROCEDENTE DE LA LAGUNA DE ZUMPANGO, ESTADO DE MÉXICO. Luis A. Rodríguez-Guerrero, Víctor M. Luna-Pabello.

Capítulo 21. EFFECTO REPROTÓXICO Y TRANSGENERACIONAL DEL HERBICIDA DICAMBA EN EL MODELO BIOLÓGICO <i>Drosophila melanogaster</i>. Mendoza-Ortiz Eva Daniela, Ramos-Morales Patricia.	619
Capítulo 22. <i>Drosophila</i>, ORGANISMO MODELO PARA LA EVALUACIÓN DE DAÑO REPROTOXICO Y TRANSGENERACIONAL. Evangelista-Casimiro Rubi, Ramos-Morales Patricia.	645
Capítulo 23. MORFOLOGÍA Y ALTERACIONES EN CÉLULAS SANGUÍNEAS EN PECES DE TECOLUTLA, VER., MANANTLÁN, JAL. Y VALLE DE BRAVO, EDO DE MÉX. Brian Real-Huescas, José Roberto Jerónimo-Juárez, Misael Hernández-Díaz, Irma Hernández-Calderas, Fernando M. Matadamas-Guzmán, Patricia Ramírez-Romero, Xochitl Guzmán-García.	678
Capítulo 24. EFFECTO REPROTÓXICO Y TRASGENERACIONAL INDUCIDO POR EL ÁCIDO 2,4-DICLOROFENOXIACÉTICO (2,4-D) EN <i>Drosophila melanogaster</i>. Edgar Alberto Ragde Gutiérrez Álvarez, Patricia Ramos Morales.	704
Capítulo 25. EFFECTOS TÓXICOS Y POTENCIAL DE BIORREMOCION DEL COLORANTE AZO "ROJO CONGO" POR DOS MICROALGAS CLOROFÍCEAS. Aldo Azael Chávez Vargas, Miriam Azucena Hernández Zamora, Felipe Fernando Martínez Jerónimo.	727
Capítulo 26. EFFECTO REPROTÓXICO DEL TRICLOSAN EN DOS LÍNEAS DE <i>Drosophila melanogaster</i>. Sergio Daniel Parra Barrera, Adriana Muñoz Hernández, Patricia Ramos Morales.	756
Capítulo 27. ESTRÉS GENOTÓXICO DEL METIL METANO SULFONATO EN HEMBRAS Y MACHOS DE <i>D. MELANOGASTER</i>: UNA RESPUESTA DIFERENCIAL EN BIOMARCADORES REPROTÓXICOS. Estefania Arroyo Jilote, Patricia Ramos Morales.	780
Capítulo 28. ANOMALÍAS MACROSCÓPICAS POR EXPOSICIÓN A METALES PESADOS EN LARVAS DE ANFIBIOS ANUROS. David Ramiro Aguillón Gutiérrez.	810
Capítulo 29. EVALUACIÓN FISCOQUÍMICA, MICROBIOLÓGICA Y TOXICOLÓGICA DE LA DEGRADACIÓN AMBIENTAL DEL CAUCE DEL RÍO BALSAS, REGION TIERRA CALIENTE DE GUERRERO. Lubybed Escobar Sarabia, Diana Pérez de Jesús, Francisco Zavala Hernández, Maribel Ramírez Orozco.	834
Capítulo 30. CONCENTRACIONES DE METALES EN LA POBLACIÓN DE LA TORTUGA LORA <i>Lepidochelys kempii</i> QUE ANIDA EN EL SANTUARIO PLAYA DE RANCHO NUEVO, TAMAULIPAS, MÉXICO. Alma Delia Nava Montes, Patricia Ramírez Romero.	855

Capítulo 18

OCURRENCIA, DESTINO, DETECCIÓN Y EFECTOS TÓXICOS DE QUINOLONAS EN AMBIENTES ACUÁTICOS

Jonathan Ricardo Rosas-Ramírez ^a

Hariz Islas-Flores ^a

Leobardo Manuel Gómez-Oliván ^a

^a Laboratorio de Toxicología Ambiental, Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México. Paseo Colón, intersección con Paseo Tolloca s/n, Colonia Residencial Colón, C.P. 50120, Toluca, Estado de México, México.

^ajon_rick@hotmail.com.

Resumen

En la actualidad el consumo de antibióticos de la familia de las quinolonas (Q's) y fluoroquinolonas (FQ'S) es muy importante en el tratamiento de enfermedades infecciosas, por lo que su fabricación, uso y desecho tienen un gran impacto a nivel mundial. Este grupo de antibióticos no sólo se emplean en medicina clínica, también son utilizados en mayores cantidades y concentraciones en veterinaria, agricultura, acuicultura y sector forestal, por lo que su uso es muy amplio.

Esta revisión reunió información sobre el consumo de antibióticos de las Q's y FQ's en unidades de Dosis Diaria Definida (DDD) y Unidades Estándar (UE) principalmente, por cada 1,000 habitantes, de acuerdo a lo reportado por la Red Europea de Vigilancia de Consumo de Antibióticos (ESAC-Net) y por la base de datos IQVIA MIDAS (EE UU), respectivamente.

Se detectó que la ocurrencia de este grupo de antibióticos se lleva a cabo en aguas superficiales, subterráneas, municipales y residuales principalmente, en los países donde se ha reportado un mayor consumo de estos fármacos. Debido en su mayoría a descargas municipales, industriales y hospitalarias.

Así mismo se reunió información importante sobre efectos toxicológicos identificados principalmente en fauna y microbiota de medios acuáticos.

Dada la relevancia de estos hallazgos, este escrito pretende ampliar el conocimiento acerca del efecto negativo que las Q's y FQ's pueden provocar al medio ambiente, generando consecuencias para la salud humana y animal, así como concientizar que, debido a su elevado consumo, su ocurrencia y destino en medios acuáticos cada vez es mayor, por lo que se requerirá de estudios más amplios y detallados para implementar futuras regulaciones del uso de este grupo de antibióticos.

Palabras clave: Quinolonas, ambientes acuáticos, ocurrencia.

1. Introducción

Actualmente la contaminación ambiental es uno de los problemas que se presenta a nivel mundial. Esta se puede dar por diferentes factores debido a la presencia de sustancias químicas como los fármacos. Estos son necesarios para preservar la salud humana y animal, por lo que su uso es muy extenso, lo cual aumenta la posibilidad de ser detectados en el ambiente. Un grupo importante de fármacos son los antibióticos, y dentro de estos se encuentran a las quinolonas (Q's) y las fluoroquinolonas (FQ's) las cuales poseen propiedades muy importantes como ejercer actividad antimicrobiana de muy amplio espectro (Cheng et al., 2013; Hooper y Wolfson, 1989). Esto genera un consumo muy extenso en muchos países. Debido a esta problemática se han realizado muchas investigaciones sobre el tema de la presencia, ocurrencia y destino de las Q's y FQ's en ambientes acuáticos, principalmente. La introducción de este grupo de antibióticos en ambientes acuáticos se puede dar por diferentes vías, primordialmente las descargas industriales, hospitalarias y no menos importantes las municipales. Se han llevado a cabo múltiples investigaciones abordando este tema, destacando aquellas que consideran cuestiones toxicológicas y efectos agudos en los organismos acuáticos en particular (Nie et al., 2009; Robinson et al., 2005; Jørgensen y Halling-Sørensen, 2000;). Los residuos farmacéuticos que han sido detectados en ambientes acuáticos, especialmente en aguas residuales, efluentes, aguas superficiales, aguas marinas y aguas subterráneas (Santos et al., 2009; Golet et al., 2002; Halling-Sørensen et al., 1998) pueden provocar efectos adversos en gran cantidad de organismos, en particular en el crecimiento y desarrollo de los mismos (Štěpanova et al., 2012). Parte importante de este escrito es llevar a cabo una revisión de las características principales de las Q's y FQ's, su clasificación y mecanismo de acción. Así como la revisión del consumo estimado de estos fármacos por diferentes sectores como el mayorista y el minorista. De igual modo recabar información sobre el destino, ocurrencia y detección en diferentes ambientes acuáticos. Y revisar efectos tóxicos que estos pudieran llegar a tener en estos ambientes y en la fauna que allí habita en particular.

1.1 Descubrimiento de las quinolonas

El desarrollo de las quinolonas comenzó en 1962, cuando Leshner et al., realizó el descubrimiento accidental del ácido nalidíxico como subproducto de la síntesis de la cloroquina, compuesto utilizado para el tratamiento del paludismo.

Las quinolonas están conformadas por una estructura básica de dos anillos, un nitrógeno en la posición 1, un grupo carboxilo en la posición 3 y un grupo carbonilo en la posición 4 (Figura 1a) (Domagala, 1994).

El ácido nalidíxico fue la primera quinolona que se utilizó como agente antimicrobiano al resultar efectivo principalmente contra bacterias gramnegativas causantes de infección urinaria, la cual dio lugar a la formación de diferentes

especies de esta molécula (Jackson et al., 1998). Sobre la estructura de esta molécula se realizaron modificaciones con propiedades farmacocinéticas superiores que demostraron tener mayor espectro y actividad antibacteriana (Chin y Neu, 1984). Algunas moléculas representativas de las primeras síntesis de quinolonas fueron el ácido oxolínico, ácido pipemídico, cinoxacino, entre otras (Matsumoto y Minami, 1975).

Posteriormente se realizaron modificaciones a la estructura molecular básica de las quinolonas que dieron origen a nuevas estructuras que presentaron mejoras en características farmacodinámicas, perfiles farmacocinéticos, incremento en la potencia, solubilidad, actividad biológica y otras propiedades fisicoquímicas, a este nuevo grupo se le llamó piperazinil fluoroquinolonas o simplemente fluoroquinolonas (Hooper et al., 1989), y como su nombre lo dice, contienen mínimo un átomo de flúor en su molécula que da lugar a que la penetración celular se incremente (1 a 70 veces) y un anillo de piperazina que influye en la actividad inhibitoria de la ADN girasa bacteriana (2 a 17 veces) (Chu y Fernandes, 1989; Stein, 1988; Domagala et al., 1986) (Figura 1b). Dentro de estas nuevas estructuras se encontró principalmente al norfloxacin, enrofloxacin, ciprofloxacino, ofloxacino, entre otros (Tabla 1) (Hooper et al., 1989).

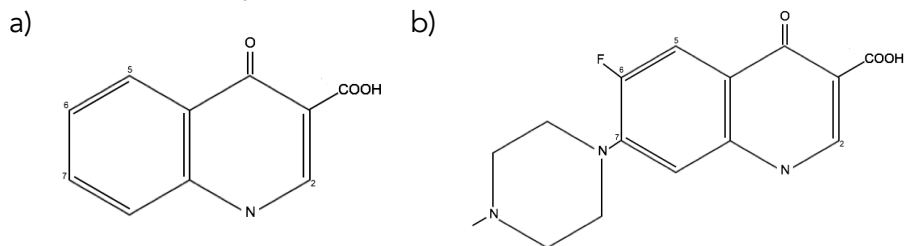


Figura 1. a) Estructura química básica quinolonas. b) Estructura química básica fluoroquinolonas.

1.2 Clasificación en quinolonas y fluoroquinolonas

Actualmente existen diferentes formas de clasificar a las quinolonas, debido a que las diferencias estructurales entre las distintas moléculas radican tanto en el número y posición de los átomos de nitrógeno, como en las cadenas laterales y la presencia de átomos de flúor (Neuman, 1988). Las quinolonas se pueden clasificar en dos grupos importantes; 4-quinolonas y 6-fluoroquinolonas o simplemente quinolonas y fluoroquinolonas respectivamente (Jackson et al., 1998), también pueden ser clasificadas por generación o por su estructura molecular de acuerdo a la evolución que presentaron a lo largo del tiempo (Kim et al., 2019) (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de las quinolonas y fluoroquinolonas su descubrimiento cronológico.

	Año	Nombre	Año	Nombre				
Quinolonas	2014	Ozenoxacino	1979	Ácido piromídico				
	2009	Nemonoxacino	1976	Tioxacino				
	1980	Miloxacino	1972	Ácido oxolínico				
	1979	Ácido pipemídico	1964	Ácido nalidíxico				
	Año	Nombre	Año	Nombre	Año	Nombre	Año	Nombre
Fluoroquinolonas	2014	Levofloxacino (Isómero-L de Ofloxacino)	1997	Olamufloxacino	1991	Danofloxacino	1987	Lomefloxacino
	2011	Finafloxacino	1995	Orbifloxacino	1990	Nadifloxacino	1986	Norfloxacino
	2010	Avarofloxacino (Kocsis et al., 2016; Morrow et al., 2010)	1993	Trovofloxacino	1989	Ofloxacino	1986	Ibafloxacino
	2007	Besifloxacino	1993	Marbofloxacino	1989	Pefloxacino	1985	Sarafloxacino
	2004	Zabofloxacino	1992	Fleroxacino (Derivado de ciprofloxacino)	1989	Enoxacino	1985	Difloxacino
	2004	Cadrofloxacino	1992	Gatifloxacino	1989	Sparfloxacino	1984	Amifloxacino
	2003	Delafloxacino	1992	Fleroxacino	1989	Rufloxacino	1980	Cinoxacino
	2001	Garenoxacino	1992	Sitafloracino	1988	Tosufloxacino	1979	Rosoxacino
	1997	Alatrofloxacino (Pro-derivado de Trovofloxacino)	1992	Balofloxacino	1988	Clinafloxacino	1977	Flumequina
	1997	Moxifloxacino	1992	Prulifloxacino	1988	Temafloxacino		
	1997	Gemifloxacino	1992	Pazufloxacino	1987	Ciprofloxacino		
	1997	Premafloxacino	1992	Grepafloxacino	1987	Enrofloxacino		

Información extraída de la base de datos PubChem (Kim et al., 2019) a excepción de la fluoroquinolona avarofloxacino.
Elaboración propia

1.3 Mecanismo de acción

Las quinolonas actúan directamente en el ADN bacteriano, principalmente inhiben la acción de las topoisomerasas impidiendo la síntesis de ADN (Hooper, 2001). Las topoisomerasas son enzimas que participan en el proceso de síntesis del ADN, por desenrollamientos y enrollamientos de la cadena cromosómica. El ADN bacteriano normalmente se mantiene en un estado superenrollado. Las bacterias deben desenrollar su ADN para replicarse, lo que puede provocar dobleces y roturas en la cadena. La ADN girasa bacteriana corta, separa y vuelve a sellar las cadenas de ADN durante la replicación (Pallo-

Zimmerman et al., 2010). Se desconoce el mecanismo exacto por el cual las fluoroquinolonas provocan daño al ADN, pero se piensa que los pliegues y roturas no reparadas provocan la destrucción del ADN como consecuencia de la alteración de la ADN girasa (Maddison et al., 2008; Drlica y Zhao, 1997). Los mamíferos también dependen de las topoisomerasas para la reparación del ADN, es importante destacar que las fluoroquinolonas tienen una mayor afinidad por la ADN girasa bacteriana que por la ADN girasa de mamíferos (Maddison et al., 2008). Esta diferencia permite a las fluoroquinolonas tener una actividad bactericida rápida sin efectos adversos sobre el huésped. En bacterias gramnegativas, la topoisomerasa inhibida por las quinolonas es la ADN-girasa.

Por otro lado, en las bacterias grampositivas las fluoroquinolonas actúan sobre la topoisomerasa IV. Esta enzima es la encargada de mediar la relajación del ADN y está involucrada en la separación de los cromosomas hijos después de la replicación, lo que lleva a la muerte celular. La interrupción de la acción de esta enzima permite que el ADN bacteriano quede atrapado después de la replicación (Drlica y Zhao, 1997).

De manera general las quinolonas en la girasa interactúan con aminoácidos de las alfa hélices cercanas a la tirosina del centro activo, que está implicado en la rotura del ADN. También es importante mencionar que las quinolonas participan en la formación del complejo quinolona-enzima-ADN, pero con la característica de que este ADN está roto. Alteraciones en alguna de las subunidades de la ADN-girasa o de la topoisomerasa IV son los mecanismos más significativos (Alós, 2003). La unión de una quinolona a la ADN-girasa provoca un cambio conformacional en el complejo girasa-ADN responsable de la inhibición de la enzima (Kampranis y Maxwell, 1998). Pero su actividad bactericida depende de la concentración suministrada y su acción se extiende con el empleo del átomo de flúor en la posición 6 (Bolton, 2011; Alós, 2003). El primer paso para que un antibiótico pueda ejercer su acción bactericida, es la incorporación de este al interior del citoplasma bacteriano. Llevado a cabo por dos principales mecanismos, la difusión pasiva que se define como el transporte de moléculas a través de la membrana celular por diferencia de concentraciones, o bien por transporte activo que es aquel que requiere energía para transportar moléculas en contra de un gradiente de concentraciones (Mouton y Leroy, 1991).

1.4 Principales propiedades farmacocinéticas de las quinolonas

Relativamente todas las fluoroquinolonas tienen una acción farmacocinética similar. Posterior a la administración oral, marbofloxacin, enrofloxacin, difloxacin y orbifloxacin se absorben en más del 80% en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad oral del 100% (Maddison et al., 2008).

La selección del fármaco y la dosis se basan en varios factores, que incluyen la función renal y hepática, el uso simultáneo con otros medicamentos, el metabolismo y la penetración de tejidos. Se sabe que las fluoroquinolonas alcanzan

altas concentraciones en sitios extravasculares (Vance-Bryan et al., 1990). Existe evidencia de que las fluoroquinolonas se acumulan en las células inflamatorias, impidiendo una actividad aún mayor en las áreas con inflamación celular significativa. La mayoría de las fluoroquinolonas se excretan de forma inalterada en la orina, lo que las convierte en una excelente opción para el tratamiento de las infecciones urogenitales (Cartier et al., 1990).

1.5 Consumo estimado de quinolonas y fluoroquinolonas a nivel mundial

El consumo de los diferentes tipos de antibióticos, las dosis y las prescripciones de estos pueden variar dentro de cada país y entre países. En el año 2002, de acuerdo con lo estimado por (Wise, 2002) se consumieron entre 100,000 – 200,000 toneladas de antibióticos en todo el mundo.

En México, las estadísticas más recientes sobre el consumo de antibióticos son emitidas por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), este instituto indicó que en el año 2017 se consumieron un total de 632,310 piezas de antibióticos, y para el primer cuatrimestre del año 2018 se consumieron 214,937 piezas generando un total de 24 millones 410 mil pesos mexicanos. A diferencia del reporte del consumo de otros países, México lo hace en número de piezas, lo que no permite diferenciar la presentación farmacéutica ni el consumo total en toneladas (INEGI, 2018) (Tabla 2).

También ha sido reportado el consumo y la producción de antibióticos de otros países como China, el cual es uno de los mayores productores y consumidores de antibióticos del mundo. En el año 2013 se reportó en este país que el consumo aproximado de antibióticos fue de 92,700 toneladas, de las cuales 25,500 toneladas correspondieron a fluoroquinolonas (norfloxacino, ciprofloxacino, ofloxacino, lomefloxacino, enrofloxacino, fleroxacin, pefloxacino y difloxacino), 3,300 toneladas fueron consumidas por humanos y el resto por animales (cerdos, pollos, entre otros) (Tabla 2) (Zhang et al., 2015).

En Estados Unidos (EE UU) la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) reportó el uso de fármacos comprendido entre los años 2010 y 2011 en el Drug Use Review (FDA, 2012). En este reporte se informaron las ventas de fármacos generadas por diferentes fabricantes en unidades de kilogramos o unidades internacionales de la molécula activa, para un solo ingrediente o para productos combinados a varios sectores; minoristas y no minoristas (farmacias, hospitales, clínicas etc.), sin embargo, no se reflejó lo que se vendió o se administró directamente a los pacientes. Los reportes de ventas concluyeron que en el año 2011 se vendieron aproximadamente 3,289 toneladas de antibióticos en el mercado de EE UU. También se reportan las ventas de diferentes grupos de antibióticos, constatando que las fluoroquinolonas representaron el 8.4% de las ventas totales en este año correspondientes a 277.4 toneladas (Tabla 2).

El consumo de antibióticos por humanos en Inglaterra correspondiente a los años 2012-2016 se indicó en el English Surveillance Programme for Antimicrobial Utilisation and Resistance (ESPAUR)-Report 2017 (Public Health England Publications, 2017), en este país las prescripciones de antibióticos son escritas por médicos, médicos dentales, enfermería en general, consultorios dentales, hospitales y otros servicios comunitarios como los centros de atención y los servicios fuera de atención. Y el reporte de uso de antibióticos reveló que en el año 2016 se consumieron 21.4 DDD (dosis diarias definidas por 1 000 habitantes por día) (Tabla 2, Figura 2). El indicador DDD es una unidad de medida estandarizada para proporcionar datos del uso de antibióticos en humanos y permite hacer comparaciones entre países, la dosis diaria estandarizada para cada antibiótico es establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y refleja una dosis normal por adulto en un día (WHO, 2013).

En el año 2016 en Canadá, se reportó que se dispensaron un total de 247,014 kg de ingredientes antibióticos, de los cuales 206,262 kg fueron dispensados por farmacias y 40,752 kg fueron adquiridos por hospitales, generando un gasto aproximado de 766 millones de dólares (674 millones por la comunidad en general y 92 millones por hospitales). Estos datos reflejaron que en el año 2016 en Canadá se consumieron 17.4 DDD de antibióticos, por parte de la comunidad en general y 1.4 DDD de antibióticos por hospitales (Public Health Agency Canada, 2017) (Tabla 2, Figura 2).

La Red Europea de Vigilancia de Consumo de Antibióticos (ESAC-Net) a través del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) maneja información sobre el consumo general de antibióticos para uso sistémico en entornos hospitalarios y comunitarios en el "Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union" (European Centre for Disease Prevention and Control, 2017), donde se informó sobre el consumo de antibióticos en unidades de DDD de veintinueve países de la Unión Europea en el año 2016 y uno en 2015 (Tabla 2, Figura 2) para dos sectores; comunitario y hospitalario (veinticuatro para los dos sectores y seis para el sector comunitario). Los datos son tratados utilizando el sistema de clasificación Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) y la metodología de dosis diaria definida desarrollada por la OMS (WHO, 2013).

Tabla 2. Consumo de quinolonas y fluoroquinolonas en diferentes países por los sectores comunitario y hospitalario, año 2016, expresado en dosis diaria definida (DDD) (Elaboración propia)

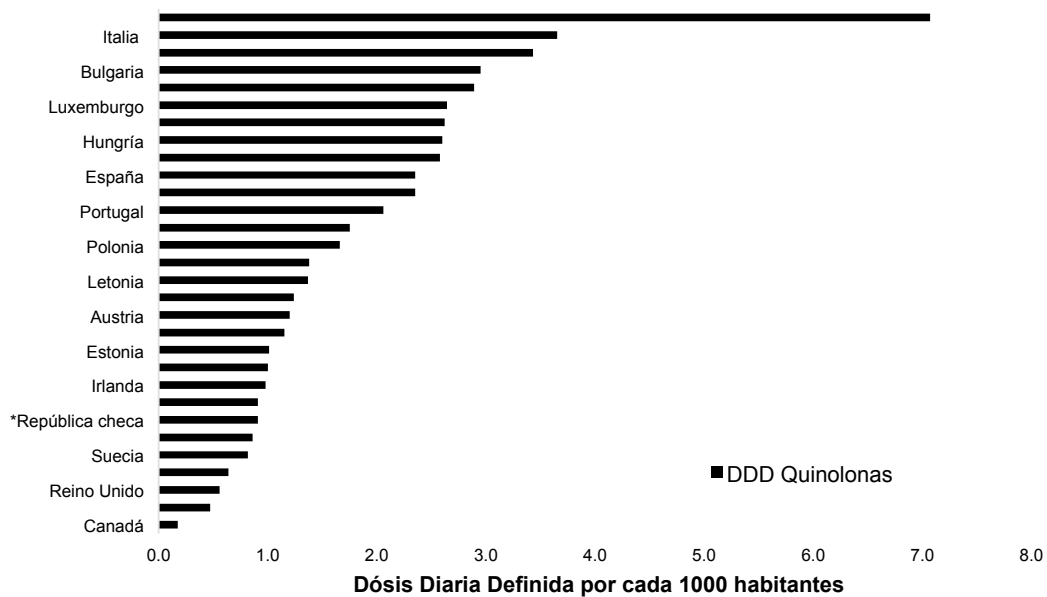
País	DDD Fluoroquinolonas	País	DDD Fluoroquinolonas
*México	¹ 214,937	Islandia	0.91
**China	² 632,310	Inglaterra	⁶ 21.4
**EE UU	⁵ 277.4	Bulgaria	2.95

Netherlands	0.86	Reino Unido	0.56
Austria	1.2	España	2.35
Estonia	1.01	Croacia	⁶ 22.57
Suecia	0.82	Portugal	2.06
Alemania	1.24	Polonia	1.66
Letonia	1.37	Irlanda	0.98
Eslovenia	1.38	Eslovaquia	2.62
Hungría	2.6	Luxemburgo	2.64
Noruega	0.47	Bélgica	2.58
Dinamarca	0.64	Italia	3.65
Canadá	0.17	Rumania	3.43
Finlandia	1	Francia	1.75
Malta	2.35	Chipre	7.07
República checa	³ 0.91	Grecia	2.89
Lituania	1.15		

*Consumo reportado en número de piezas; **Consumo reportado en toneladas/año.

¹Reporte del consumo del primer cuatrimestre del año 2018 en México, antibióticos en general; ²Reporte del consumo del año 2017 en México, antibióticos en general; ³Reporte del consumo del año 2015, ⁴Reporte del consumo del año 2013, ⁵Reporte del consumo del año 2001; ⁶DDD de antibióticos en general.

Consumo en DDD de fluoroquinolonas en diferentes países, año 2016



*Consumo reportado para el año 2015. Valores no especificados para Inglaterra y Croacia, no se incluyeron en la gráfica.

Figura 2. Comparación del consumo de fluoroquinolonas de diferentes países, para el año 2016, expresado en DDD (Elaboración propia).

Otra fuente de información que reporta el uso de antibióticos a nivel mundial se hace a través de la base de datos de IQVIA MIDAS ("ResistanceMap - Antibiotic Use," n.d.). Esta base de datos estima el consumo de antibióticos por el volumen de ventas en farmacias minoristas y hospitales en base a encuestas nacionales de muestras realizadas por los canales de distribución de ventas farmacéuticas (es decir, del fabricante al mayorista y al minorista).

Los resultados se reportan en el ResistanceMap, una colección de herramientas de visualización de datos basada en la web que permite la exploración interactiva de la resistencia a los antibióticos y tendencias de uso de antibióticos en países de todo el mundo ("ResistanceMap - Antibiotic Use," n.d.). Se recopilan los datos para estimar las ventas directas de los fabricantes de antibióticos y las ventas indirectas de los mayoristas.

Las estimaciones de ventas de estas muestras se proyectan con el uso de un algoritmo desarrollado por IQVIA para aproximar los volúmenes totales de ventas y consumo. Este algoritmo utiliza factores regionales, sectores específicos y canales de distribución específicos para proyectar el consumo nacional estimado de antibióticos. Sin embargo, los detalles precisos del algoritmo no se encuentran disponibles por motivos de propiedad.

Los datos sobre las ventas de fluoroquinolonas se reportan en Unidades Estándar por cada 1000 habitantes (UE), las unidades estándar es una designación de IQVIA que representa una unidad de dosis única como una tableta, cápsula o ampolla.

Para permitir una comparación significativa entre países, las UE por cada 1000 habitantes se calculan dividiendo el número reportado de unidades estándar por estimaciones de población del Banco mundial. Cabe mencionar que los procedimientos de recopilación de datos imponen limitaciones adicionales para algunos países que no pudieron ser completamente contabilizados. Por ejemplo, algunos países registraron datos de ventas solo para hospitales o sectores minoristas y, en algunos casos, no se incluyeron ciertos tipos de ventas de este tipo de antibióticos, como los que se realizan en supermercados o a través de canales gubernamentales.

En la Tabla 3 y Figura 3 se muestra el consumo de fluoroquinolonas en UE por cada 1000 habitantes, para diferentes países y agrupados por continente, durante el año 2015. También se muestra la población estimada por el Banco Mundial correspondiente a cada país para el mismo año.

Tabla 3. Consumo en unidades estándar de fluoroquinolonas reportados por hospitales y farmacias de diferentes países en el año 2015.

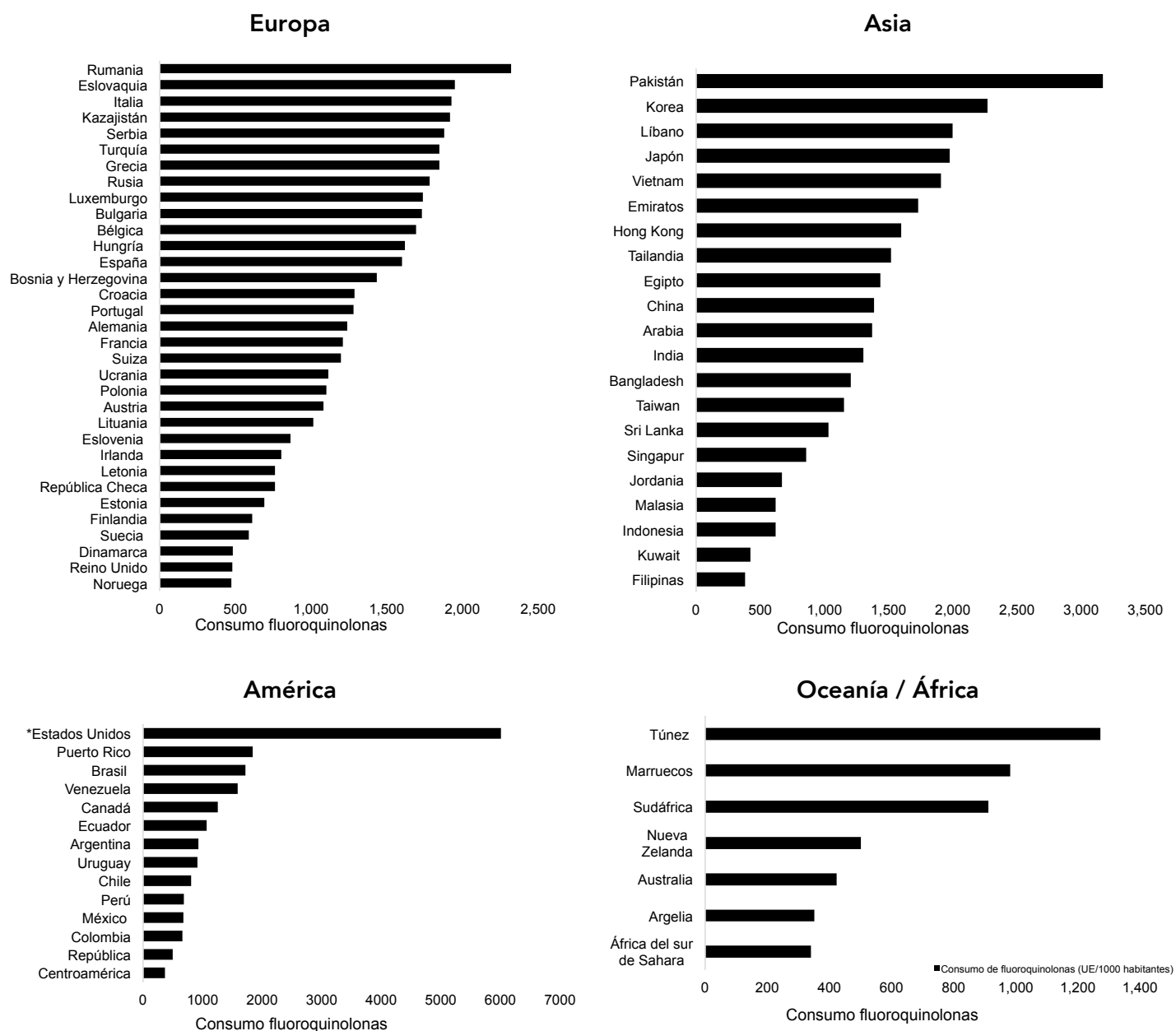
País	Población	Consumo UE 1000 habitantes	País	Población	Consumo UE 1000 habitantes
Noruega	5,188,610	472	Centroamérica	603,644,860	364
Reino Unido	65,128,860	479	República Dominicana	10,528,390	498
Dinamarca	5,683,480	482	Colombia	48,228,700	661
Suecia	9,799,190	588	México	125,890,950	675
Finlandia	5,479,530	610	Perú	31,376,670	688
Estonia	1,315,410	692	Chile	17,762,680	808
República Checa	10,546,060	762	América Uruguay	3,431,550	916
Letonia	1,977,530	763	Argentina	43,417,760	928
Irlanda	4,676,840	805	Ecuador	16,144,370	1,070
Eslovenia	2,063,530	864	Canadá	35,848,610	1,254
Lituania	2,904,910	1,014	Venezuela	31,155,130	1,585
Austria	8,633,170	1,083	Brasil	205,962,110	1,719
Polonia	37,986,410	1,102	Puerto Rico	3,473,180	1,844
Ucrania	45,154,030	1,114	*Estados Unidos	313,998,380	6,011
Suiza	8,282,400	1,197	África del sur de Sahara	1,005,570,800	341
Francia	66,624,070	1,211	Argelia	39,871,530	352
Alemania	81,686,610	1,238	Australia	23,789,340	423
Portugal	10,358,080	1,282	África / Oceanía Nueva Zelanda	4,595,700	501
Croacia	4,203,600	1,288	Sudáfrica	55,011,980	912
Bosnia y Herzegovina	3,535,960	1,436	Marruecos	34,803,320	982
España	46,447,700	1,601	Túnez	11,273,660	1,272
Hungría	9,843,030	1,620			
Bélgica	11,274,200	1,695			
Bulgaria	7,177,990	1,732			
Luxemburgo	569,600	1,739			
Rusia	144,096,870	1,784			
Grecia	10,820,880	1,848			
Turquía	78,271,470	1,848			
Serbia	7,095,380	1,880			
Kazajistán	17,544,130	1,918			
Italia	60,730,580	1,929			
Eslovaquia	5,423,800	1,950			

	Rumania	19,815,480	2,323
	Filipinas	101,716,360	382
	Kuwait	3,935,790	423
	Indonesia	258,162,110	619
	Malasia	30,723,150	619
	Jordania	9,159,300	669
	Singapur	5,535,000	858
	Sri Lanka	20,966,000	1,031
	Taiwán	**23,492,000	1,152
	Bangladesh	161,200,890	1,205
	India	1,309,053,980	1,303
Asia	Arabia Saudita	31,557,140	1,370
	China	1,371,220,000	1,387
	Egipto	93,778,170	1,435
	Tailandia	68,657,600	1,520
	Hong Kong	7,305,700	1,599
	Emiratos Árabes	9,154,300	1,731
	Vietnam	91,713,300	1,906
	Japón	127,141,000	1,975
	Líbano	5,851,480	1,999
	Corea	25,243,920	2,269
	Pakistán	189,380,510	3,170

*Datos correspondientes al número de prescripciones dispensadas en farmacias minoristas (cadenas, comerciantes en serie, farmacias independientes y tiendas de alimentos) y población del año 2012.

**La población de Taiwán no se encontró disponible en las estimaciones de población del Banco Mundial por lo que fue extraída de la página web de las Naciones Unidas, Departamento de Asuntos Económicos y Sociales, División de Población ("Home | United Nations," n.d.). La distribución de fluoroquinolonas tomadas en cuenta fueron moxifloxacino, ciprofloxacino, gemifloxacino, ofloxacino, levofloxacino, lomefloxacino, norfloxacino, enoxacino, gatifloxacino, trovafloxacino y esparfloxacina.

Elaboración propia



*EE UU, consumo del año 2012.

Figura 3. Consumo de antibióticos y fluoroquinolonas por continente en unidades estándar por cada 1000 habitantes (Elaboración propia).

1.6 Aplicaciones y uso de las quinolonas y fluoroquinolonas en general

Las quinolonas y fluoroquinolonas como agentes antimicrobianos son ampliamente utilizadas, no sólo como medicamentos veterinarios para tratar enfermedades en animales, sino también como un complemento alimenticio para prevenir enfermedades y promover el crecimiento en animales (Zhao et al., 2018). El uso y aplicación de este grupo de antibióticos es muy amplio ya que son

utilizadas en numerosos campos, por ejemplo en la acuicultura, la industria alimenticia, el mejoramiento de la salud animal y humana, además del desempeño tan importante en la prevención de enfermedades patógenas en humanos (Fortt et al., 2007).

Actualmente, el uso y la aplicación de quinolonas en general para el tratamiento de diferentes enfermedades va en aumento. Las quinolonas y fluoroquinolonas representan una clase importante de agentes quimioterapéuticos de relevancia médica (Wentland et al., 1993). Su uso es tan amplio que tienen aplicaciones no bacterianas (Leyva-Ramos et al., 2017). Tal es el caso de recientes descubrimientos de nuevas fluoroquinolonas con potente actividad eucariótica, donde se indica que podrían ser utilizados para el tratamiento del cáncer en humanos (Topcu, 2001). También es el caso de investigaciones que muestran que este grupo de antibióticos pueden servir como agentes anticancerígenos que presentan actividad contra las enzimas topoisomerasas de procariota y eucariota, generando nuevas moléculas para el tratamiento del cáncer (Barrett et al., 1989). Tal es el caso de una molécula derivada de las quinolonas que se conoce como Vareloxin fue la primera en ser aceptada formalmente como agente anticancerígeno (Advani et al., 2010).

Las quinolonas son utilizadas también por su eficacia antifúngica. Se ha demostrado que tienen la capacidad de inhibir el crecimiento de micelios de la especie *Rhizoctonia solani* (entre el 83–94%) al aplicar derivados de norfloxacin, el cual genera un efecto similar a carbendazima (anifúngico comercial) (Yu et al., 2009).

Las quinolonas también han sido objeto de investigación para el tratamiento del VIH, actualmente existen reportes en la literatura que sugieren el reemplazo del átomo de flúor por un grupo amínico (Stevens et al., 2007) generando una fuerte actividad sobre el VIH-1 (Richter et al., 2005). Aunque el mecanismo de acción antiviral de las quinolonas sobre el VIH no se ha determinado, sí se conocen algunos aspectos importantes que permiten comprender su acción antiviral como la integración del ADN proviral hacia el ARNm (Daelemans et al., 1999). Los estudios realizados para el tratamiento de VIH, han promovido la síntesis de nuevos fármacos basados en quinolonas, que pueden representar una nueva generación de inhibidores (Kumar et al., 2012).

Existen muchas investigaciones en curso sobre el uso y aplicación de las quinolonas, así como el desarrollo de nuevas estructuras para su aplicación en el tratamiento y conservación a nivel veterinario y clínico.

1.7 Uso animal

Actualmente el tratamiento animal con quinolonas o fluoroquinolonas puede representar un riesgo potencial a la salud de consumidores de animales tratados, debido a que estos fármacos generalmente persisten en los tejidos de algunos animales (Fernando y Michael, 2016).

La Unión Europea ha dividido los compuestos quinolónicos en aplicaciones humanas, y veterinarias. Las fluoroquinolonas para uso humano no están permitidas para aplicaciones veterinarias, excepto moxifloxacina, aunque el uso de esta en animales no es una práctica común (Papich, 2016). También se sabe que ciprofloxacino se usa sin autorización de forma frecuente en el tratamiento de animales de compañía (Pallo-Zimmerman et al., 2010). El ciprofloxacino se absorbe en más del 80%, pero tiene una disponibilidad del 40% en perros y del 33% en gatos (Albarellos et al., 2004). También se ha reportado que del 10% al 40% del enrofloxacino absorbido se convierte en ciprofloxacino en perros y gatos (Boothe et al., 2006). Por lo tanto, dada su farmacocinética, el uso no indicado de ciprofloxacino en animales de compañía está poco justificado. La conversión metabólica de enrofloxacino a una forma activa de ciprofloxacino hace que el uso de ciprofloxacino sea redundante en medicina veterinaria.

Las quinolonas de uso veterinario son utilizadas principalmente en la industria ganadera y en los criaderos de peces. Cuando estos animales presentan cuadros infecciosos de tipo pulmonar, urinario y digestivo. Estos antibióticos son utilizados de manera controlada, con el objetivo de minimizar el riesgo a la salud humana asociado con el consumo de animales tratados y sus residuos en tejidos (Talero-Pérez et al., 2014).

El uso de quinolonas también es aplicado en veterinaria en los sectores acuícola y agricultor y doméstico en animales de compañía. En EE UU, la FDA aprobó el uso de enrofloxacino, indicando que esta fluoroquinolona se puede usar vía intramuscular o subcutánea para el control de la colibacilosis en cerdos donde se ha diagnosticado *E. coli* adicional a la indicación previa para el tratamiento y control de la enfermedad respiratoria porcina. Haciendo énfasis en que los animales destinados a consumo humano no se deben sacrificar en los cinco días posteriores a la administración de una dosis de este antibiótico. Así como prohibir el uso en animales productores de alimentos ("AASV, 2015). El enrofloxacino y ciprofloxacino son ampliamente utilizados por tener efectos antibacteriales en enfermedades causadas por *Aeromonas*, *Pseudomonas* y *Cytophaga* en la acuicultura (Ministry of Agriculture, 2007). El uso de fluoroquinolonas en la producción acuícola se considera un factor importante que contribuye al aumento en la concentración y/o acumulación en áreas naturales y acuícolas (Gaudin et al., 2016). En este sector las quinolonas son utilizadas para preservar la producción animal, lo cual constituye una de las principales preocupaciones acerca de la seguridad de los alimentos de origen animal que son consumidos por humanos. Entre el año 1998 y 2002, el uso

de la flumequina, una fluoroquinolona usada exclusivamente en la acuicultura, mostró un aumento su consumo de 30 a 100 toneladas, el cual es consistente con el incremento en la producción de salmón de 258 a 494 toneladas en este periodo (Fortt et al., 2007). Los peces de consumo humano que son criados por acuicultura generalmente resultan en la administración aumentada de antibióticos profilácticos. Los peces reciben antibióticos como componente de su alimento y en ocasiones, en cambios de medio o incluso inyecciones (Sørum, 2006). Pero los alimentos no consumidos y las heces de los peces, que contienen antibióticos, quedan suspendidas, disueltas o alcanzan el sedimento en el fondo de las jaulas. Los fármacos se filtran a través de corrientes subterráneas o muchas veces son lavados por corrientes a sitios distantes (Sørum, 2006; Boxall et al., 2004). Y ya en otros sitios, estos antibióticos pueden ser ingeridos por otros peces u organismos como los mariscos. Y en muchos casos estos fármacos permanecen en el sedimento alterando su composición provocando la resistencia bacteriana (Sørum, 2006; Balaban et al., 2004).

1.8 Ocurrencia

Tener el conocimiento de la ocurrencia de una amplia gama de quinolonas es importante para comprender sus riesgos ambientales. Factores importantes como la excreción humana y animal, las descargas de acuicultores, la eliminación de la industria farmacéutica, la disposición de los residuos domésticos y hospitalarios, que contienen producto, producto vencido y/o no aplicado son los principales responsables de la ocurrencia de fármacos en el ambiente (Kümmerer, 2009).

Recientemente se ha demostrado que incluso en pequeñas cantidades del orden de ng/L algunos de estos compuestos tienen la capacidad de ocasionar daño a la vida acuática (Nikolaou et al., 2007).

Las principales investigaciones sobre ocurrencia de quinolonas en ambientes acuáticos (agua potable, agua para abastecimiento público, afluente y efluente de plantas de tratamiento de aguas residuales, efluente hospitalario y efluente pecuario) han sido realizadas en Europa (Francia, España, Australia, Holanda, Suiza, Grecia, Italia y Suecia), Asia (China, Vietnam y Taiwán) y Estados Unidos. Las concentraciones de quinolonas que han sido reportadas en aguas residuales se encuentran en rangos van desde 1.3 a 2,292.0 ngL⁻¹ para el caso de norfloxacin en China y ciprofloxacino en España, respectivamente. Así mismo, las concentraciones en aguas superficiales han sido reportadas en rangos que van desde 0.3 a 740 ngL⁻¹ de enrofloxacin en China y ciprofloxacino en España, respectivamente, de acuerdo con lo mencionado mencionado en la Tabla 4 en donde se puede apreciar que el rango de concentraciones es variable entre ambientes y países.

Las fluoroquinolonas y tetraciclinas son considerablemente más estables en el ambiente en comparación con otros antibióticos, lo cual les permite persistir

por largos periodos, extenderse aún más y acumular mayores concentraciones que contaminan cuerpos de agua y suelos (Ingerslev et al., 2001).

Tabla 4. Ocurrencia de quinolonas en ambientes acuáticos.

País	Fármaco	Concentración n (ng/L)	Efluente	País	Fármaco	Concentración n (ng/L)	Efluente
España (provincias de Castellón y Valencia) (Gracia-Lor et al., 2011).	Ácido nalidíxico	14.0	Agua superficial	Estados Unidos (Arkansas) (Massey et al., 2010)	Ciprofloxacino	5.0 – 116.0	Agua superficial
		60.0	Agua residual		17.0 – 94.0		
	23.0	Agua superficial	Ofloxacino		84.0 – 182.0		
	245.0	Agua superficial	Ciprofloxacino		60.3		
	Ácido pipemídico	430.0	Agua residual	China (Lago Baiyangdian, Norte de China) (Li et al., 2012).	Enrofloxacin	4.4	Agua superficial
		740.0	Agua superficial		Fleroxacino	6.3	
	Ciprofloxacino	2,292.0	Agua residual		Norfloxacino	156.0	
		70.0	Agua superficial		Ofloxacino	32.6	
	Enrofloxacin	220.0	Agua residual	Sarafloxacin	28.2	Agua de grifo	
		Flumequina	20.0	Agua superficial	China (Macao)(Yiruh et al., 2010)	Ciprofloxacino	2.0 – 8.2
	41.0		Agua residual	Norfloxacino		7.0 – 17.1	
	Moxifloxacino	205.0	Agua superficial	Lomefloxacino		8.9 – 37.1	
		540.0	Agua residual	Enrofloxacin		2.8 – 5.2	
	Norfloxacino	21.0	Agua superficial	China (Guangzhou) (Yiruhan et al., 2010)	Ciprofloxacino	6.0 – 679.7	Agua de grifo
		310.0	Agua residual		Norfloxacino	82.7	
	Ofloxacino	400.0	Agua superficial		Lomefloxacino	179.0	
		925.0	Agua residual		Enrofloxacin	8.3	
	Pefloxacino	64.0	Agua superficial	China (Chongqing) (Chang et al., 2010)	Ciprofloxacino	458.0 ± 78.0	Agua residual
		112.0	Agua residual		Lomefloxacino	143.0 ± 45.0	
	Sarafloxacin	55.0	Agua superficial		Norfloxacino	859.0 ± 186.0	
52.0		Agua residual	Ofloxacino		780.0 ± 132.0		

	Ácido nalidíxico	200.0 – 500.0		Ofloxacino	74.0 ± 9.0	Agua superficial
	Ácido oxolínico	300.0 – 600.0		Ofloxacino Enrofloxacin o Ciprofloxacino o Norfloxacino (Xu et al., 2015)	3664.0	Influente
España (Granada) (Dorival-García et al., 2013).	Ácido piromídico	200.0 – 1100.0	Agua residual	Ofloxacino Enrofloxacin o Ciprofloxacino o Norfloxacino	3866.0	Efluente
	Ácido pipemídico	200.0 – 1,500.0		Enrofloxacin o	0.3	
	Ciprofloxacino	200.0 – 2,000.0		Norfloxacino	0.4	Agua superficial
	Enoxacino	100.0 – 1,200.0		Ciprofloxacino o	0.4	
	Moxifloxacino	200.0 – 2,500.0		Enrofloxacin o	1.9	
	Norfloxacino	200.0 – 1,600.0		Norfloxacino	1.3	Agua residual
	Ofloxacino	200.0 – 1,700.0		Ciprofloxacino o	4.4	
	Ácido pipemídico	86.0 ± 17.0		Ciprofloxacino o	21.4	Agua potable
	Fleroxacino	14.0 ± 1.0				
	Ofloxacino	1,287.0 ± 97.0				
China (Beijing) (Jia et al., 2012)	Norfloxacino	775.0 ± 87.0	Agua residual			
	Ciprofloxacino	99.0 ± 21.0				
	Enrofloxacin	8.3 ± 3.2				
	Lomefloxacino	162.0 ± 4.0				
	Gatifloxacino	66.0 ± 7.0				
	Sparfloxacino	4.4 ± 0.3				
	Moxifloxacino	72.0 ± 34.0				

Elaboración propia

El consumo de medicamentos como los antibióticos que incluyen a las quinolonas está en constante aumento en muchos países, lo que resulta en su detección en aguas superficiales (López-Serna et al., 2013; Teijon et al., 2010; Fick et al., 2009; Standley et al., 2008;), alcantarillado municipal (Lindberg et al., 2010), sedimento (Pei et al., 2006) y lodo (Lindberg et al., 2010; Göbel et al., 2005) en todo el mundo. Al saber que las quinolonas forman parte de los antibióticos cabe mencionar que los tipos y concentraciones de antibióticos que se detectan en el medio ambiente varían por cada país y dentro de cada uno de ellos, dependiendo de diferentes patrones como el uso, parámetros ambientales, así como el comportamiento en el medio ambiente de diferentes antibiótico como la adsorción, biodegradación o fotodegradación (Li y Zhang, 2010; Kümmerer, 2009; Díaz-Cruz et al., 2003).

1.9 Destino ambiental de las Quinolonas

Las quinolonas se encuentran entre cinco clases de antibióticos (β -lactámicos, macrólidos, quinolonas, sulfonamidas y tetraciclinas) frecuentemente detectadas en el ambiente, relativamente en altas concentraciones (Díaz-Cruz y Barceló, 2006). Su presencia se ha reportado en aguas residuales, aguas superficiales, aguas subterráneas e incluso en agua potable. Su amplio uso ha dado lugar al aumento en su ocurrencia y resistencia bacteriana a este tipo de antibióticos detectados en aguas residuales de hospitales, zonas de alimentación de ganado, efluentes, ríos y lodo de las plantas de tratamiento de aguas residuales municipales e industriales (Barnes et al., 2008; Gros et al., 2007; Khetan y Collins 2007).

Las quinolonas tienen una tasa metabólica superior al 20%, lo cual las clasifica como de moderada metabolización. De esta manera, una vez que las quinolonas son administradas, estas pueden ser excretadas a la naturaleza por medio de la orina o de las heces. Esta clase de fármacos no son completamente degradados o removidos en las estaciones convencionales de tratamiento de agua y alcantarillado (Wang y Huang, 2010). Los efluentes con residuos de antibióticos pueden tener por destino receptores ambientales tales como ríos, lagos, estuarios e incluso aguas destinadas al abastecimiento público (Rodrigues-Silva et al., 2014). Principalmente la excreción animal y la aplicación de fármacos en la acuicultura son los medios mayoritarios de diseminación de las quinolonas en el medio ambiente acuático (Kemper, 2008).

En una investigación del consumo y destino de los antibióticos en China se concluyó que 92,700 toneladas de antibióticos fueron consumidas en el 2013 y el 46% fueron liberados a los ríos a través de afluentes cloacales y el resto a la tierra a través de la difusión de la tierra de abono y estiércol (Zhang et al., 2015).

1.10 Impacto ambiental

Las quinolonas presentan riesgos importantes para los humanos, los animales, el medio ambiente y el equilibrio en este. Habitualmente generan residuos que muestran alta persistencia y distribución en diferentes ambientes (agua, suelo aire) provocando que exista en muchos casos la acumulación de estos, el alojamiento en organismos para consumo y la presencia en alimentos. Uno de los riesgos más importantes debido a la presencia de quinolonas en ambientes acuáticos es la formación de resistencia bacteriana. Las bacterias expuestas a antibióticos como las quinolonas en el medio ambiente sufren modificaciones genéticas provocando resistencia (Bila y Dezotti, 2003). El aumento de la resistencia bacteriana hace necesario el uso de antibióticos cada vez más potentes y costosos en el tratamiento de enfermedades. Al utilizar la resistencia como referencia es posible determinar aquellos antibióticos que predominan en determinado efluente acuático. La resistencia a cierta quinolona es por tanto el reflejo de concentraciones

importantes en ambientes acuáticos. Pero no siempre es directa ya que los microorganismos pueden tener resistencias inherentes a diferentes medicamentos (Rhodes et al., 2000).

Otro factor importante que genera un impacto medioambiental es la disposición y acumulación continua, muchas veces permanente de las quinolonas en ambientes acuáticos como lagunas, lodos, sedimentos marinos e instalaciones de acuicultura. Esto aumenta la posibilidad de bioacumulación provocando un gran daño a la flora o a la fauna endémica. Así diferentes especies de peces silvestres pueden ser expuestos de manera involuntaria a estos fármacos, teniendo entonces la posibilidad de acumularse en ellos, generando un riesgo mayor debido a cadenas tróficas que en muchos casos provoca riesgo a humanos debido al consumo de organismos contaminados (Fortt Z et al., 2007).

La presencia de fármacos residuales en ambientes acuáticos puede presentar efectos adversos muy importantes en organismos que en estos habitan. El efecto negativo puede ser en cualquier nivel de jerarquía biológica: célula, órganos, organismo, población, ecosistema. Algunos de estos efectos pueden ser observados en concentraciones a partir del orden de ng/L (Jørgensen y Halling-Sørensen, 2000). En la misma temática He et al., (2016) investigaron la exposición de quinolonas (norfloxacino, ciprofloxacino y enrofloxacino) en muestras de peces cultivados del río Perla Delta al sur de China, revelando que las quinolonas se distribuyeron principalmente en tejido entre 2.5 – 185.7 $\mu\text{g kg}^{-1}$ de peso húmedo. Ellos concluyeron que los residuos de antibióticos en la acuicultura pueden estimular la propagación de genes de resistencia a los antibióticos en los microorganismos, así mismo las bacterias resistentes pueden transferirse a través de la cadena alimenticia.

Un trabajo realizado por Fortt Z et al., 2007 explica que peces como róbalo (*Scorpaena hystrion*), cabrilla (*Elginops maclovinus*) y trucha de vida libre (*Oncorhynchus mykiss*), cercanos a un recinto acuicultor y que son consumidos por humanos, son alimentados con preparado de salmón enriquecido con antibióticos u otros fármacos. Estos fármacos mostraron la capacidad de alojarse en el tejido de estos peces. Y se concluyó que se detectaron concentraciones de 2ppb y 4ppb de flumequina en cabrilla y róbalo, respectivamente, en el tejido de estos peces. Esto sugiere que el uso de fármacos en acuicultura tiene efectos ambientales que se proyectan más allá de los recintos de estas actividades.

Actualmente, la evaluación de riesgo ambiental debido a la contaminación por diferentes fármacos ha sido tema a revisar en varios países (Koschorreck et al., 2002). Por lo que gran cantidad de investigadores alrededor del mundo realizan metodologías en materia de ecotoxicología y modelos para evaluación de riesgo ambiental por diversos fármacos (Jørgensen y Halling-Sørensen, 2000).

2 Conclusiones

La presencia de diversos fármacos, incluyendo a las quinolonas en ambientes acuáticos, es actualmente una preocupación debido a los impactos ambientales que estos generan. Por lo que investigadores alrededor del mundo han aportado conocimiento sobre este tema, para la identificación, detección y evaluación de riesgos de quinolonas en ambientes acuáticos derivado de su empleo en medicina humana, veterinaria, uso doméstico e industrial principalmente.

La literatura muestra evidencia de la presencia y efectos negativos de este tipo de fármacos en ambientes acuáticos, pero no es suficiente para conocer efectos específicos. Este es un tema importante para la generación de evidencia toxicológica sobre el tema de las quinolonas en el medio ambiente.

Es necesario llevar a cabo una evaluación exhaustiva de los efectos mediambientales negativos causados por quinolonas, para establecer límites de sensibilidad o detección. También es necesario llevar a cabo el monitoreo de la descarga de quinolonas por vías como la municipal, hospitalaria e industrial para sugerir métodos para el tratamiento, reducción y eliminación de la ocurrencia en efluentes y ambientes acuáticos.

Este tema es de gran importancia y se sugiere abordar más sobre él en materia de ocurrencia, detección y efectos tóxicos a manera de que en el futuro se promueva el monitoreo, tratamiento y procesos de eliminación adecuados para este grupo de antibióticos.

3. Referencias

- AASV News archive - Baytril FDA Approved for Control of E. coli in Swine. (2015). Retrieved May 2, 2018, from <https://www.aasv.org/news/story.php?id=7798>
- Advani, R. H., Hurwitz, H. I., Gordon, M. S., Ebbinghaus, S. W., Mendelson, D. S., Wakelee, H. A., ... Adelman, D. C. (2010). Voreloxin, a first-in-class anticancer quinolone derivative, in relapsed/refractory solid tumors: A report on two dosing schedules. *Clinical Cancer Research*, 16(7), 2167–2175. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2236>
- Albarellos, G. A., Kreil, V. E., and Landoni, M. F. (2004). Pharmacokinetics of ciprofloxacin after single intravenous and repeat oral administration to cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27(3), 155–162. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2004.00573.x>

- Alós, J.-I. (2003). Quinolonas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 21(5), 261–268. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(03\)72932-2](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(03)72932-2)
- Balaban, N. Q., Merrin, J., Chait, R., Kowalik, L., and Leibler, S. (2004). Bacterial persistence as a phenotypic switch. *Science (New York, N.Y.)*, 305(5690), 1622–1625. <https://doi.org/10.1126/science.1099390>
- Barnes, K. K., Kolpin, D. W., Furlong, E. T., Zaugg, S. D., Meyer, M. T., and Barber, L. B. (2008). A national reconnaissance of pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants in the United States — I) Groundwater. *Science of The Total Environment*, 402(2–3), 192–200. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2008.04.028>
- Barrett, J. F., Gootz, T. D., McGuirk, P. R., Farrell, C. A., and Sokolowski, S. A. (1989). Use of in vitro topoisomerase II assays for studying quinolone antibacterial agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 33(10), 1697–1703. <https://doi.org/10.1128/AAC.33.10.1697>
- Bila, D. M., and Dezotti, M. (2003). Fármacos no meio ambiente. *Quimica Nova*, Vol. 26, pp. 523–530. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422003000400015>
- Bolon, M. K. (2011). The Newer Fluoroquinolones. *Medical Clinics of North America*, 95(4), 793–817. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2011.03.006>
- Boothe, D. M., Boeckh, A., Simpson, R. B., and Dubose, K. (2006). Comparison of pharmacodynamic and pharmacokinetic indices of efficacy for 5 fluoroquinolones toward pathogens of dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(6), 1297–1306. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2006\)20\[1297:COPAPI\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[1297:COPAPI]2.0.CO;2)
- Boxall, A. B. A., Fogg, L. A., Blackwell, P. A., Blackwell, P., Kay, P., Pemberton, E. J., and Croxford, A. (2004). *Veterinary Medicines in the Environment*. https://doi.org/10.1007/0-387-21729-0_1
- Cartier, M. B., Scoreaux, B., Zenebergh, A., Desnottes, J. F., and Talkers, P. M. (1990). Cellular uptake, localization and activity of fluoroquinolones in uninfected and infected macrophages. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 26, 27–39. https://doi.org/10.1093/jac/26.suppl_B.27
- Chang, X., Meyer, M. T., Liu, X., Zhao, Q., Chen, H., Chen, J. an, ... Shu, W. (2010). Determination of antibiotics in sewage from hospitals, nursery and slaughter house, wastewater treatment plant and source water in Chongqing region of Three Gorge Reservoir in China. *Environmental Pollution*, 158(5), 1444–1450.

<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2009.12.034>

- Cheng, G., Hao, H., Dai, M., Liu, Z., and Yuan, Z. (2013). Antibacterial action of quinolones: From target to network. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 66, pp. 555–562. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.01.057>
- Chin, N. X., and Neu, H. C. (1984). Ciprofloxacin, a quinolone carboxylic acid compound active against aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 25(3), 319–326. <https://doi.org/10.1128/AAC.25.3.319>
- Chu, D. T. W., and Fernandes, P. B. (1989). Structure-activity relationships of the fluoroquinolones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 33(2), 131–135. <https://doi.org/10.1128/AAC.33.2.131>
- Daelemans, D., Vandamme, A. M., and De Clercq, E. (1999). Human immunodeficiency virus gene regulation as a target for antiviral chemotherapy. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 10(1), 1–14. <https://doi.org/10.1177/095632029901000101>
- Díaz-Cruz, M. S., and Barceló, D. (2006, October 4). Determination of antimicrobial residues and metabolites in the aquatic environment by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, Vol. 386, pp. 973–985. <https://doi.org/10.1007/s00216-006-0444-z>
- Díaz-Cruz, M. S., López De Alda, M. J., and Barceló, D. (2003). Environmental behavior and analysis of veterinary and human drugs in soils, sediments and sludge. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, 22(6), 340–351. [https://doi.org/10.1016/S0165-9936\(03\)00603-4](https://doi.org/10.1016/S0165-9936(03)00603-4)
- Domagala, J M. (1994). Structure-activity and structure-side effect relationships for the quinolone antibacterials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 33(4), 685–706.
- Domagala, John M, Hanna, L. D., Heifetz, C. L., Hutt, M. P., Mich, T. F., Sanchez, J. P., and Solomon, M. (1986). New structure-activity relationships of the quinolone antibacterials using the target enzyme. The development and application of a DNA gyrase assay. *Journal of Medicinal Chemistry*, 29(3), 394–404.
- Dorival-García, N., Zafra-Gómez, A., Cantarero, S., Navalón, A., and Vílchez, J. L. (2013). Simultaneous determination of 13 quinolone antibiotic derivatives in wastewater samples using solid-phase extraction and ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Microchemical Journal*, 106, 323–

333. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2012.09.002>

Drlica, K., and Zhao, X. (1997). DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR*, 61(3), 377–392. <https://doi.org/D> - NLM: PMC232616 EDAT- 1997/09/18 MHDA- 1997/09/18 00:01 CRDT- 1997/09/18 00:00 PST - ppublish

European Centre for Disease Prevention and Control. (2017). Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union ESAC-Net surveillance data November 2017. Retrieved from https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Final_2017_EAAD_ESAC-Net_Summary-edited - FINALwith erratum.pdf

FDA. (2012). Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Office of Surveillance and Epidemiology, Drug Use Review. Retrieved from Report No. 2012-544 website: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM319435.pdf>

Fernando, G. J., and Michael, R. M. (2016). Determinación de fluoroquinolonas en tejido animal mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas. *Revista Científica Ecuatoriana*, 2(2).

Fick, J., Söderström, H., Lindberg, R. H., Phan, C., Tysklind, M., and Larsson, D. G. J. (2009). Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28(12), 2522–2527. <https://doi.org/10.1897/09-073.1>

Fortt Z, A., Cabello C, F., and Buschmann R, A. (2007). Residuos de tetraciclina y quinolonas en peces silvestres en una zona costera donde se desarrolla la acuicultura del salmón en Chile. *Revista Chilena de Infectología*, 24(1), 14–18. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182007000100002>

Gaudin, V., Hedou, C., Soumet, C., and Verdon, E. (2016). Evaluation and validation of a multi-residue method based on biochip technology for the simultaneous screening of six families of antibiotics in muscle and aquaculture products. *Food Additives and Contaminants - Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment*, 33(3), 403–419. <https://doi.org/10.1080/19440049.2015.1125529>

Göbel, A., Thomsen, A., McArdell, C. S., Alder, A. C., Giger, W., Theiß, N., ... Ternes, T. A. (2005). Extraction and determination of sulfonamides, macrolides,

and trimethoprim in sewage sludge. *Journal of Chromatography A*, 1085(2), 179–189. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2005.05.051>

Golet, E. M., Alder, A. C., and Giger, W. (2002). Environmental exposure and risk assessment of fluoroquinolone antibacterial agents in wastewater and river water of the Glatt Valley watershed, Switzerland. *Environmental Science and Technology*, 36(17), 3645–3651. <https://doi.org/10.1021/es0256212>

Gracia-Lor, E., Sancho, J. V., and Hernández, F. (2011). Multi-class determination of around 50 pharmaceuticals, including 26 antibiotics, in environmental and wastewater samples by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1218(16), 2264–2275. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.02.026>

Gros, M., Petrović, M., and Barceló, D. (2007). Wastewater treatment plants as a pathway for aquatic contamination by pharmaceuticals in the ebro river basin (northeast Spain). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 26(8), 1553–1562. <https://doi.org/10.1897/06-495R.1>

Halling-Sørensen, B., Nors Nielsen, S., Lanzky, P. F., Ingerslev, F., Holten Lützhøft, H. C., and Jørgensen, S. E. (1998). Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment- A review. *Chemosphere*, 36(2), 357–393. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(97\)00354-8](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(97)00354-8)

Hanna, N., Sun, P., Sun, Q., Li, X., Yang, X., Ji, X., ... Stålsby Lundborg, C. (2018). Presence of antibiotic residues in various environmental compartments of Shandong province in eastern China: Its potential for resistance development and ecological and human risk. *Environment International*, 114(July 2017), 131–142. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.02.003>

He, X., Deng, M., Wang, Q., Yang, Y., Yang, Y., and Nie, X. (2016). Residues and health risk assessment of quinolones and sulfonamides in cultured fish from Pearl River Delta, China. *Aquaculture*, 458, 38–46. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2016.02.006>

Home | United Nations. (n.d.). Retrieved April 24, 2018, from <http://www.un.org/en/index.html>

Hooper, David C., Wolfson, J. S. (1989). Mode of Action of the Quinolone Antimicrobial Agents: Review of Recent Information. *Reviews of Infectious Diseases*, 11(5), 902–911.

Hooper, D. C. (2001). Mechanisms of Action of Antimicrobials: Focus on

Fluoroquinolones. *Clinical Infectious Diseases*, 32(Supplement 1), S9–S15. <https://doi.org/10.1086/319370>

Hooper, David C, and Wolfson, J. S. (1989). Fluoroquinolone Antimicrobial Agents. *Clinical Microbiology Reviews*, 2(4), 378–424. Retrieved from <http://cmr.asm.org/>

Ingerslev, F., Toräng, L., Loke, M. L., Halling-Sorensen, B., and Nyholm, N. (2001). Primary biodegradation of veterinary antibiotics in aerobic and anaerobic surface water simulation systems. *Chemosphere*, 44(4), 865–872. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(00\)00479-3](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(00)00479-3)

Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2018). Banco de Información Económica (BIE). Retrieved July 2, 2018, from Instituto Nacional de Estadística y Geografía website: <http://www.inegi.org.mx/sistemas/bie/default.aspx?idserPadre=104001000142011000400020#D104001000142011000400020>

Jackson, L. C., Machado, L. A., and Hamilton, M. L. (1998). Quinolonas y terapia antimicrobiana. *ACTA Médica*, 8(1), 58–65.

Jia, A., Wan, Y., Xiao, Y., and Hu, J. (2012). Occurrence and fate of quinolone and fluoroquinolone antibiotics in a municipal sewage treatment plant. *Water Research*, 46(2), 387–394. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2011.10.055>

Jørgensen, S. E., and Halling-Sørensen, B. (2000). Drugs in the environment. In *Chemosphere* (Vol. 40). Retrieved from <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20001908662>

Kampranis, S. C., and Maxwell, A. (1998). The DNA Gyrase-Quinolone Complex ATP hydrolysis and the mechanism of DNA cleavage. In *The journal of biological chemistry* (Vol. 273). Retrieved from <http://www.jbc.org/>

Kemper, N. (2008, January 1). Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. *Ecological Indicators*, Vol. 8, pp. 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2007.06.002>

Khetan, S. K., and Collins, T. J. (2007). Human pharmaceuticals in the aquatic environment: A challenge to green chemistry. *Chemical Reviews*, Vol. 107, pp. 2319–2364. <https://doi.org/10.1021/cr020441w>

Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., ... Bolton, E. E. (2019). *PubChem 2019 update: improved access to chemical data*. 47(October 2018), 1102–1109. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1033>

- Kocsis, B., Domokos, J., and Szabo, D. (2016). Chemical structure and pharmacokinetics of novel quinolone agents represented by avarofloxacin, delafloxacin, finafloxacin, zabofloxacin and nemonoxacin. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 15(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12941-016-0150-4>
- Koschorreck, J., Koch, C., and Rönnefahrt, I. (2002). Environmental risk assessment of veterinary medicinal products in the EU - A regulatory perspective. *Toxicology Letters*, 131(1–2), 117–124. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(02\)00047-4](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(02)00047-4)
- Kumar, D. V., Rai, R., Brameld, K. A., Riggs, J., Somoza, J. R., Rajagopalan, R., ... Green, M. J. (2012). 3-Heterocyclyl quinolone inhibitors of the HCV NS5B polymerase. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 22(1), 300–304. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.11.013>
- Kümmerer, K. (2009). Antibiotics in the aquatic environment - A review - Part I. *Chemosphere*, 75(4), 417–434. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.11.086>
- Leshner, G.Y., Froelich, E.J., Gruett, M.D., Bailey, J.H., Brundage, R. P. (1962). Communication to the editor. *Juornal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*. <https://doi.org/10.1021/jm01240a021>
- Leyva-Ramos, Socorro; Hernández-López, H. (2017). Fluoroquinolonas: perspectivas no antibacterianas. *Rev Esp Quimioter*, 30(1), 01–08. Retrieved from <http://www.seq.es/seq/0214-3429/30/1/leyva15dec2016.pdf>
- Li, B., and Zhang, T. (2010). Biodegradation and adsorption of antibiotics in the activated sludge process. *Environmental Science and Technology*, 44(9), 3468–3473. <https://doi.org/10.1021/es903490h>
- Li, W., Shi, Y., Gao, L., Liu, J., and Cai, Y. (2012). Occurrence of antibiotics in water, sediments, aquatic plants, and animals from Baiyangdian Lake in North China. *Chemosphere*, 89(11), 1307–1315. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.05.079>
- Lindberg, R. H., Fick, J., and Tysklind, M. (2010). Screening of antimycotics in Swedish sewage treatment plants - Waters and sludge. *Water Research*, 44(2), 649–657. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2009.10.034>
- López-Serna, R., Jurado, A., Vázquez-Suñé, E., Carrera, J., Petrović, M., and Barceló, D. (2013). Occurrence of 95 pharmaceuticals and transformation products in

- urban groundwaters underlying the metropolis of Barcelona, Spain. *Environmental Pollution*, 174, 305–315. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2012.11.022>
- Maddison, J. E., Page, S. W., and Church, D. B. (2008). *Small animal clinical pharmacology*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-2858-8.X5001-5>
- Massey, L. B., Haggard, B. E., Galloway, J. M., Loftin, K. A., Meyer, M. T., and Green, W. R. (2010). Antibiotic fate and transport in three effluent-dominated Ozark streams. *Ecological Engineering*, 36(7), 930–938. <https://doi.org/10.1016/j.ecoleng.2010.04.009>
- Matsumoto, J., and Minami, S. (1975). Pyrido[2,3-d]pyrimidine Antibacterial Agents. 3 .I 8-Alkyl- and 8-Vinyl-5,8-dihydro-5-oxo-2-(l-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic Acids and Their Derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 18(1), 74–79.
- Ministry of Agriculture. (2007). Specifications for the Application of Norfloxacin and Enrofloxacin in Aquaculture, Beijing, China.
- Morrow, B. J., He, W., Amsler, K. M., Foleno, B. D., Macielag, M. J., Lynch, A. S., and Bush, K. (2010). In Vitro antibacterial activities of JNJ-Q2, a new broad-spectrum fluoroquinolone. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(5), 1955–1964. <https://doi.org/10.1128/AAC.01374-09>
- Mouton, Y., and Leroy, O. (1991). Ofloxacin. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 1(2), 57–74.
- Neuman, M. (1988). Clinical Pharmacokinetics of the Newer Antibacterial 4-Quinolones. *Clinical Pharmacokinetics*, 14(2), 96–121. <https://doi.org/10.2165/00003088-198814020-00003>
- Nie, X., Gu, J., Lu, J., Pan, W., and Yang, Y. (2009). Effects of norfloxacin and butylated hydroxyanisole on the freshwater microalga *Scenedesmus obliquus*. *Ecotoxicology*, 18(6), 677–684. <https://doi.org/10.1007/s10646-009-0334-1>
- Nikolaou, A., Meric, S., and Fatta, D. (2007). Occurrence patterns of pharmaceuticals in water and wastewater environments. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 387(4), 1225–1234. <https://doi.org/10.1007/s00216-006-1035-8>
- Pallo-Zimmerman, L. M., Byron, J. K., and Graves, T. K. (2010). Fluoroquinolones: then and now. *Compendium (Yardley, PA)*, 32(July), E1-9; quiz E9. Retrieved

from

<https://pdfs.semanticscholar.org/717a/a5221dd949c92d3d7677d95f1f6cad42990b.pdf>

Papich, M. G. (2016). Gabapentin. In *Saunders Handbook of Veterinary Drugs* (pp. 349–350). <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24485-5.00016-4>

Pei, R., Kim, S. C., Carlson, K. H., and Pruden, A. (2006). Effect of River Landscape on the sediment concentrations of antibiotics and corresponding antibiotic resistance genes (ARG). *Water Research*, 40(12), 2427–2435. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2006.04.017>

Public Health England publications gateway number 2017491. (2017). English Surveillance Programme for Antimicrobial Utilisation and Resistance (ESPAUR), report 2017. Retrieved from https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/656611/ESPAUR_report_2017.pdf

Public Health Agency Canada. (2017). *Canadian Antimicrobial Resistance Surveillance System 2017 Report*.

ResistanceMap - Antibiotic Use. (n.d.). Retrieved April 16, 2018, from <https://resistancemap.cddep.org/AntibioticUse.php>

Rhodes, G., Huys, G., Swings, J., McGann, P., Hiney, M., Smith, P., and Pickup, R. W. (2000). Distribution of oxytetracycline resistance plasmids between aeromonads in hospital and aquaculture environments: implication of Tn1721 in dissemination of the tetracycline resistance determinant tet A. *Applied and Environmental Microbiology*, 66(9), 3883–3890. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10966404>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC92234>

Richter, S. N., Gatto, B., Tabarrini, O., Fravolini, A., and Palumbo, M. (2005). Antiviral 6-amino-quinolones: Molecular basis for potency and selectivity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 15(19), 4247–4251. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.06.074>

Robinson, A. A., Belden, J. B., and Lydy, M. J. (2005). Toxicity of fluoroquinolone antibiotics to aquatic organisms. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24(2), 423–430. <https://doi.org/10.1897/04-210R.1>

Rodrigues-Silva, C., Maniero, M. G., Peres, M. S., and Guimarães, J. R. (2014). Ocorrencia y degradación de quinolonas por procesos oxidativos avanzados.

Química Nova, Vol. 37, pp. 868–885. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20140139>

- Santos, J. L., Aparicio, I., Callejón, M., and Alonso, E. (2009). Occurrence of pharmaceutically active compounds during 1-year period in wastewaters from four wastewater treatment plants in Seville (Spain). *Journal of Hazardous Materials*, 164(2–3), 1509–1516. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2008.09.073>
- Sørum, H. (2006). *Antimicrobial Drug Resistance in Fish Pathogens*. 213–238. <https://doi.org/10.1128/9781555817534.CH13>
- Standley, L. J., Rudel, R. A., Swartz, C. H., Attfield, K. R., Christian, J., Erickson, M., and Brody, J. G. (2008). Wastewater-contaminated groundwater as a source of endogenous hormones and pharmaceuticals to surface water ecosystems. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 27(12), 2457–2468. <https://doi.org/10.1897/2F07-604.1>
- Stein, G. E. (1988). The 4-Quinolone Antibiotics: Past, Present, and Future. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 8(6), 301–314. <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1988.tb04088.x>
- Štěpanová, S., Plhalová, L., Doleželov, P., Prokeš, M., Maršálek, P., Škorič, M., and Svobodová, Z. (2012). The effects of subchronic exposure to terbuthylazine on early developmental stages of common carp. *The Scientific World Journal*, 2012(SUPPL. 2), 25638368–351014. <https://doi.org/10.1100/2012/615920>
- Stevens, M., Pollicita, M., Pannecouque, C., Verbeken, E., Tabarrini, O., Cecchetti, V., ... Balzarini, J. (2007). Novel in vivo model for the study of human immunodeficiency virus type 1 transcription inhibitors: Evaluation of new 6-desfluoroquinolone derivatives. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(4), 1407–1413. <https://doi.org/10.1128/AAC.01251-06>
- Talero-Pérez, Y. V., Medina, O. J., and Rozo-Núñez, W. (2014). Técnicas analíticas contemporáneas para la identificación de residuos de sulfonamidas, quinolonas y cloranfenicol. *Universitas Scientiarum*, 19(1), 11–28. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.SC19-1.taci>
- Teijon, G., Candela, L., Tamoh, K., Molina-Díaz, A., and Fernández-Alba, A. R. (2010). Occurrence of emerging contaminants, priority substances (2008/105/CE) and heavy metals in treated wastewater and groundwater at Depurbaix facility (Barcelona, Spain). *Science of the Total Environment*, 408(17), 3584–3595. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.04.041>

- Topcu, Z. (2001, December 31). DNA topoisomerases as targets for anticancer drugs. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Vol. 26, pp. 405–416. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.2001.00368.x>
- Vance-Bryan, K., Guay, D. R. P., and Rotschafer, J. C. (1990). Clinical Pharmacokinetics of Ciprofloxacin. *Clinical Pharmacokinetics*, 19(6), 434–461. <https://doi.org/10.2165/00003088-199019060-00003>
- Wang, P., He, Y. L., and Huang, C. H. (2010). Oxidation of fluoroquinolone antibiotics and structurally related amines by chlorine dioxide: Reaction kinetics, product and pathway evaluation. *Water Research*, 44(20), 5989–5998. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.07.053>
- Wentland, M. P., Leshner, G. Y., Reuman, M., Pilling, G. M., Saindane, M. T., Perni, R. B., ... Coughlin, S. A. (1993). Relationship of structure of bridged (2,6-dimethyl-4-pyridinyl)quinolones to mammalian topoisomerase II inhibition. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 3(8), 1711–1716. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(00\)80048-7](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)80048-7)
- Wise, R. (2002). Antimicrobial resistance: Priorities for action. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 49(4), 585–586. <https://doi.org/10.1093/jac/49.4.585>
- World Health Organization. (2013). Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Retrieved from https://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf
- Xu, J., Xu, Y., Wang, H., Guo, C., Qiu, H., He, Y., ... Meng, W. (2015). Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in a sewage treatment plant and its effluent-receiving river. *Chemosphere*, 119, 1379–1385. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.02.040>
- Yiruhan, Wang, Q. J., Mo, C. H., Li, Y. W., Gao, P., Tai, Y. P., ... Xu, J. W. (2010, July 1). Determination of four fluoroquinolone antibiotics in tap water in Guangzhou and Macao. *Environmental Pollution*, Vol. 158, pp. 2350–2358. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2010.03.019>
- Yu, Z., Shi, G., Sun, Q., Jin, H., Teng, Y., Tao, K., ... Hou, T. (2009). Design, synthesis and in vitro antibacterial/antifungal evaluation of novel 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7(1-piperazinyl)quinoline-3-carboxylic acid derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(11), 4726–4733. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.05.028>

- Zhang, Q. Q., Ying, G. G., Pan, C. G., Liu, Y. S., and Zhao, J. L. (2015). A comprehensive evaluation of antibiotics emission and fate in the river basins of China: Source analysis, multimedia modeling, and linkage to bacterial resistance. *Environmental Science and Technology*, 49(11), 6772–6782. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b00729>
- Zhao, H., Quan, W., Bekele, T. G., Chen, M., Zhang, X., and Qu, B. (2018). Effect of copper on the accumulation and elimination kinetics of fluoroquinolones in the zebrafish (*Danio rerio*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 156(March), 135–140. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.03.025>

ISBN: 978-607-99510-0-9



Contribuciones Selectas en Ecotoxicología y Química Ambiental se terminó de editar en agosto de 2021, por la Asociación Mesoamericana de Ecotoxicología y Química Ambiental, A.C. (AMEQA). La coordinación editorial estuvo a cargo de Leobardo Gómez Olivan. Diseño de portada: Hariz Islas Flores/ Leopoldo I. Flores.