



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

Evaluación de la toxicidad inducida por o-desmetilvenlafaxina
en larvas de *Xenopus laevis* utilizando el ensayo FETAX.

T E S I S

Que para obtener el grado de:

Química Farmacéutica Bióloga

Presenta:

T. en P. Xóchitl Montoya González

Asesora:

Dra. en C. Q. Hariz Islas Flores

Asesora externa:

M. en C. y T. F. Nidya Díaz Camal



Toluca, Estado de México

Marzo, 2025

ÍNDICE

| | Pág |
|--|-----------|
| Índice de figuras y gráficas | v |
| Índice de tablas | vi |
| 1. Resumen | 1 |
| 2. Abstract..... | 2 |
| 3. Introducción..... | 3 |
| 4. Marco teórico | 6 |
| 4.1 Contaminación del agua | 6 |
| 4.2 Contaminantes emergentes (CE) | 6 |
| 4.3 Contaminación por fármacos | 7 |
| 4.3.1 Antidepresivos..... | 10 |
| 4.3.2 O-desmetilvenlafaxina..... | 11 |
| 4.4 Bioindicadores | 15 |
| 4.4 <i>Xenopus laevis</i> | 15 |
| 5. Antecedentes | 17 |
| 5.1 Ocurrencia de O-desmetilvenlafaxina en cuerpos de agua | 17 |
| 5.2 Toxicidad en especies acuáticas | 20 |
| 6. Justificación | 22 |
| 7. Planteamiento del problema..... | 23 |
| 8. Hipótesis | 25 |
| 9. Objetivos | 25 |
| 10. Diseño del experimento | 26 |
| 11. Metodología experimental | 27 |
| 11.1 Organismos estandarizados y su mantenimiento | 27 |

| | Pág |
|---|-----------|
| 11.2 Preparación del medio FETAX | 27 |
| 11.3 Evaluación de teratogénesis (Ensayo FETAX) | 27 |
| 11.3.1 Reproducción | 27 |
| 11.3.2 Selección de ovocitos..... | 28 |
| 11.3.3 Tratamiento e incubación | 28 |
| 11.3.4 Monitoreo y cambio de cultivo | 28 |
| 11.3.5 Examinación de larvas | 29 |
| 11.4 Evaluación de comportamiento..... | 29 |
| 11.4.1 Monitoreo y análisis..... | 29 |
| 11.5 Análisis estadístico | 30 |
| 12. Resultados | 30 |
| 12.1 Evaluación de teratogénesis (Ensayo FETAX) | 30 |
| 12.2 Evaluación de comportamiento..... | 35 |
| 13. Discusión | 38 |
| 14. Conclusiones | 46 |
| 15. Referencias | 46 |
| 16. Anexos | 63 |

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

| | Pág |
|---|-----|
| Figura 1. Vías a través de las cuales los fármacos llegan al ecosistema | 8 |
| Figura 2. Mecanismos que se deben seguir desde la entrada hasta la salida del fármaco (FX) del cuerpo humano | 9 |
| Figura 3. Reacciones de biotransformación de los medicamentos en el organismo | 11 |
| Figura 4. Molécula de ODMVFX | 11 |
| Figura 5. Acción de los medicamentos que evitan la recaptación de serotonina modificando la neurotransmisión serotoninérgica | 11 |
| Figura 6. Mapa que muestra las concentraciones de ODMVFX en vertidos en el mundo | 18 |
| Figura 7. Metodología del proyecto para el análisis de teratogénesis siguiendo la metodología de la guía de la ASTM: Frog Embryo Teratogenesis Assay | 26 |
| Figura 8. Metodología del proyecto para el análisis de comportamiento propuesto por Peltzer et al., (2013) con adaptaciones de Peluso et al., (2024) | 26 |
| Figura 9. Malformaciones por exposición a O- desmetilvenlafaxina durante 96 horas | 33 |
| Figura 10. Principales malformaciones inducidas por O-desmetilvenlafaxina por concentración | 34 |
| Figura 11. Representación de movilidad de larvas de <i>X. laevis</i> | 37 |
| | |
| Gráfica 1. Países que más consumen antidepresivos, según datos de la OCDE | 15 |
| | |
| Gráfica 2. Distribución de las concentraciones de ODMVFX en diferentes tipos de matrices de varios países | 26 |

| | |
|---|----|
| Gráfica 3. Mediciones de cabeza a cola en larvas de <i>Xenopus laevis</i> expuestas a ODMVFX, durante 96 horas | 32 |
| Gráfica 4. Velocidad (mm/s) de larvas de <i>Xenopus laevis</i> después de 96 horas | 35 |
| Gráfica 5. Distancia recorrida (mm) por larvas de <i>Xenopus laevis</i> después de 96 horas | 35 |
| Gráfica 6. Exploración de larvas de <i>Xenopus laevis</i> después de 96 horas | 36 |
| Gráfica 7. Movilidad de larvas de <i>Xenopus laevis</i> después de 96 horas | 37 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | Pág |
|--|-----|
| Tabla 1. Características fisicoquímicas de la ODMVFX..... | 11 |
| Tabla 2. Efectos de ODMVFX reportados en organismos acuáticos | 20 |
| Tabla 3. Mortalidad y malformaciones estructurales en <i>Xenopus laevis</i> tras su exposición a la O-desmetilvenlafaxina | 30 |
| Tabla 4. Malformaciones inducidas por O-desmetilvenlafaxina | 63 |

1. RESUMEN

La o-desmetilvenlafaxina, es un metabolito activo del antidepresivo venlafaxina, ha adquirido relevancia en la toxicología ambiental debido a su creciente detección en cuerpos de agua como resultado de su elevado consumo tras la pandemia de COVID-19; esta situación representa una posible amenaza, ya que sus consecuencias a largo plazo en la vida acuática aún no han sido investigadas. Debido a esto, la presente investigación tuvo como finalidad determinar las malformaciones inducidas por o-desmetilvenlafaxina en embriones de *Xenopus laevis* utilizando la guía de la Sociedad Estadounidense para la Evaluación de Materiales (ASTM): Prueba de Teratogénesis en Embriones de Rana *Xenopus* (FETAX) E1439-2019. Para esto, embriones fueron expuestos por 96 h a concentraciones de $3.162 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $31.622 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $100 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $316.227 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $1 \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ y $3.162 \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ de o-desmetilvenlafaxina, además de un grupo control que solo contenía medio FETAX y otro que contenía FETAX+DMSO. Posteriormente se evaluaron parámetros como mortalidad, malformaciones, retraso en el crecimiento y alteraciones del comportamiento. Los resultados demuestran que la o-desmetilvenlafaxina induce malformaciones significativas, como despigmentación ocular y anomalías en notocorda, con severidad directamente relacionada a la concentración del compuesto. También, se identifican déficits en la locomoción y evasión de depredadores en las larvas expuestas, lo que indica que la toxicidad por o-desmetilvenlafaxina también afecta al desarrollo neuronal y funcional. Estos hallazgos sugieren que la o-desmetilvenlafaxina es un metabolito teratogénico y subrayan la importancia del análisis de los efectos perjudiciales de los medicamentos y sus metabolitos durante el desarrollo embrionario, además, los resultados permiten comprender los ligados a la permanencia de este compuesto en el entorno natural.

2. ABSTRACT

O-desmethylvenlafaxine, an active metabolite of the antidepressant venlafaxine, has gained relevance in environmental toxicology due to its increasing detection in bodies of water as a result of its high consumption following the COVID-19 pandemic; this situation represents a potential threat, as its long term consequences for aquatic life have not yet been investigated. Because of this, the present research aimed to determine the malformations induced by o-desmethylvenlafaxine in embryos of *Xenopus laevis* using the guide of the American Society for the Evaluation of Materials (ASTM): Frog Embryo Teratogenesis Test (FETAX) E1439-2019, for this, embryos were exposed for 96 h to concentrations of 3.162 μgL^{-1} , 31.622 μgL^{-1} , 100 μgL^{-1} , 316.227 μgL^{-1} , 1 mgL^{-1} and 3.162 mgL^{-1} of o-desmethylvenlafaxin, in addition to a control group containing only half FETAX and another containing FETAX+DMSO. Subsequently, parameters such as mortality, malformations, growth retardation and behavioral alterations were evaluated. The results show that o-desmethylvenlafaxine induces significant malformations, such as eye depigmentation and notochord abnormalities, with severity directly related to the concentration of the compound. Also, deficits in locomotion and predator avoidance were identified in exposed larvae, indicating that the toxicity of o-desmethylvenlafaxine also affects neuronal and functional development. These findings suggest that o-desmethylvenlafaxine is a teratogenic metabolite and underline the importance of the analysing of the adverse effects of drugs and their metabolites during embryonic development. In addition, the results allow us to understand those linked to the permanence of this compound in the natural environment.

3. INTRODUCCIÓN

Desde las décadas 90's y 2000's, la presencia de compuestos químicos ha generado una inquietud creciente dentro de la comunidad científica, debido a los riesgos asociados con su toxicidad, persistencia y bioactividad en los ecosistemas. Los contaminantes emergentes han recibido mayor atención debido al desarrollo de técnicas analíticas que han permitido su detección en concentraciones bajas en el suelo, agua y aire; entre los cuales se incluyen más de 3000 sustancias y sus derivados, como los compuestos farmacológicamente activos (medicamentos y sus metabolitos) (Puri et al., 2023).

Numerosos medicamentos, incluidos los antidepresivos, se liberan a la naturaleza y se diseminan a partir de distintas fuentes, como efluentes de aguas residuales y el desecho inadecuado de medicamentos. Este tipo de compuestos ingresan al ciclo hidrológico sin recibir un tratamiento adecuado, o debido a la limitada eficacia de los métodos actuales para detectarlos y eliminarlos, lo que favorece su acumulación en aguas superficiales (Lajuenesse et al., 2011), el medio ambiente y la cadena alimentaria, además poseen un período corto de degradación, por lo cual son pseudo-persistentes (Puri et al., 2023). Una vez en el medio ambiente, los fármacos y sus metabolitos pueden infiltrarse alcanzando las fuentes de agua dulce (Wilkinson et al., 2022), tanto subterráneas como superficiales representando una amenaza para los organismos acuáticos como para todo el equilibrio del ecosistema (Kötke et al., 2024).

De acuerdo con investigaciones recientes, más del 50% de las aguas superficiales y subterráneas contienen productos farmacéuticos en traza, lo que evidencia la magnitud de esta contaminación y su persistencia en el tiempo (Rodríguez-Molina et al., 2022). Un ejemplo notable es la detección de o-desmetilvenlafaxina, antidepresivo metabolito de la venlafaxina, que ha sido reportada en todos los continentes, excepto en la Antártida (Wilkinson, et al., 2022), pues queda fuera del límite de detección. Este fenómeno indica no solo el impacto global, sino su correlación desde tal rango equiparable al incremento económico asignado a cada nación, donde las concentraciones de productos farmacéuticos suelen superar los

límites de seguridad en naciones con un sistema de gestión de residuos menos desarrollado (Wilkinson, et al., 2022).

El aumento en el consumo de antidepresivos, en especial posterior a los contagios ocasionados por enfermedad por COVID-19 han avivado la comparecencia de esta sustancia, se ha vuelto cada vez más común en el ecosistema, lo que se ha reflejado en la frecuente detección ambiental en aguas superficiales (Rúa-Gomez y Püttman, 2012). La o-desmetilvenlafaxina, un agente que obstaculiza la asimilación de serotonina y norepinefrina, comúnmente puede hallarse en los vertidos de aguas residuales, alcanzando concentraciones superiores a 1 $\mu\text{g L}^{-1}$ (Rúa-Gómez & Püttmann, 2012; Lajeunesse et al., 2012; Gasser et al., 2012; Writer et al., 2013; Ma et al., 2018; Paíga et al., 2019; García-Galán et al., 2020; Kilpinen et al., 2023; Laimou-Geraniou et al., 2023; Zhang et al., 2023; NORMAN Database, 2024). Este novedoso producto químico ha transmutado a ser un elemento de inusitada preocupación para la salubridad sanitaria y el equilibrio ecológico, debido a que permanece recalcitrantemente en el medio natural, tiene capacidad para aglomerarse en las estructuras celulares de los organismos acuáticos, afectando toda diversidad biológica y los procesos básicos de los ecosistemas (Yang et al., 2018; Sehonova et al., 2019; Oliveira et al., 2023).

Los efectos de los productos farmacéuticos van más allá de la toxicidad aguda, estudios recientes destacan que estos compuestos pueden tener impactos crónicos y subletales en organismos acuáticos, afectando funciones esenciales de supervivencia como el comportamiento y la reproducción (Martínez et al., 2014); en el caso de la o-desmetilvenlafaxina, se ha demostrado que puede inducir alteraciones en la actividad mitocondrial (Feito et al., 2013), interrupción de desarrollo temprano y compromiso de la función cerebral (Thompson, Arnold & Vijayan, 2017), bioacumulación en tejidos (Gomez et al, 2021), aumento del comportamiento agresivo y malformaciones en embriones (Rodrigues et al., 2023), lo que podría tener consecuencias significativas para la resiliencia de los ecosistemas acuáticos.

El ensayo FETAX (Frog Embryo Teratogenesis Assay *Xenopus*) se ha consolidado como una herramienta estándar para realizar el análisis de los efectos dañinos provocados por sustancias contaminantes presentes en la naturaleza. Este ensayo emplea la especie *Xenopus laevis*, considerada como un organismo sensible a los cambios en los ecosistemas acuáticos (ASTM, 1991). Además, proporciona datos críticos sobre mortalidad y malformaciones, lo que es clave para analizar las implicaciones ecológicas de la exposición a compuestos farmacéuticos.

Debido a lo anterior, el objetivo de este trabajo fue evaluar la toxicidad inducida por la o-desmetilvenlafaxina, un antidepresivo encontrado frecuentemente en aguas superficiales, utilizando como bioindicador larvas de *Xenopus laevis*, considerando que es uno de los anfibios más sensibles en el análisis de malformaciones en contacto de contaminantes ambientales.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 Contaminación del agua

La polución de bienes hidrológicos incluye cualquier cambio en la naturaleza biológica, química o física en las propiedades del agua que permita conllevar a una conminación con respecto a la vitalidad de los organismos vivos (Guadarrama-Tejas et al., 2016). Puede originarse naturalmente de depósitos minerales o de actividades humanas, como la eliminación de residuos urbanos, agrícolas, ganaderos, industriales y mineros (García-Rodríguez et al., 2009). Esta contaminación afecta a los ecosistemas acuáticos y al ciclo hidrológico, lo que puede conducir a la escasez de agua.

Además, la eliminación irresponsable de contaminantes causa una contaminación orgánica generalizada, eutrofización y una grave destrucción ecológica, especialmente en las ciudades con alta industrialización. Algunos estudios indican que los ríos cerca de las fábricas son los más contaminados, y los seres vivos que dependen de esta agua tienen una mayor probabilidad de contraer enfermedades transmitidas por el líquido vital (Wang & Yang, 2016; Larramendi, 2021).

4.2 Contaminantes emergentes (CE)

Los CE (poluentes ascendientes) son componentes sintéticos o constituyentes los cuales están apareciendo, no necesariamente nuevos (NORMAN, 2012) y cuya presencia y efectos no se conocen por completo, que son detectados a través de nuevos métodos (Commonwealth of Australia, 2017 & British Geological Survey, 2011) y representan un riesgo, probable o inminente, de causar daño a la salud pública o alterar el funcionamiento de los sistemas ecológicos (USEPA, 2016) debido a la falta de supervisión y regulación específicas (DoD, 2009 & USGS, 2014).

Los niveles de CE aumentan anualmente debido a nuevos compuestos usados y liberados al medio ambiente (Álvarez et al., 2021). La falta de regulación de las concentraciones permisibles es el principal problema, a pesar de los estudios que informan sobre efectos y toxicidad. Aunque estos compuestos están dispersos

geográficamente y se encuentran en bajas concentraciones, es crucial considerar su biotransformación y acumulación en organismos acuáticos (Gil et al., 2012).

En la naturaleza la persistencia de estos contaminantes depende de las propiedades fisicoquímicas de los CE, cantidad introducida en el entorno y las características del entorno (Jaimes et al, 2020), algunos CE liposolubles muestran una tendencia con almacenamiento en el epitelio adiposo de la fauna acuática y a ser asimilados en la red alimentaria, como es el caso de los peces.

Colaboradores científicos han captado que concentraciones de pesticidas, drogas ilegales, disruptores endocrinos, aditivos industriales, microplásticos y productos para el cuidado personal y farmacéuticos, representan un potencial riesgo (Lee et al, 2019). Con la pandemia de SARS-CoV-2, la preocupación por los CE alertó debido al consumo en aumento de productos farmacéuticos (Instituto Mexicano de Tecnología del Agua, 2021).

4.3 Contaminación por fármacos

Los productos farmacéuticos se convierten en potentes contaminantes al ser liberados al medio ambiente desde diversas fuentes como desechos industriales, domésticos, humanos y animales, hospitalarios, entre otros (Figura 1). Estos contaminantes, incluyendo metabolitos y productos de degradación, se infiltran desde los vertidos de aguas residuales, llegando a depósitos de agua dulce disponibles para el consumo, cambiando así la dinámica elemental en el proceso de subsistencia integral de los especímenes vivientes (Vicentin, 2021).

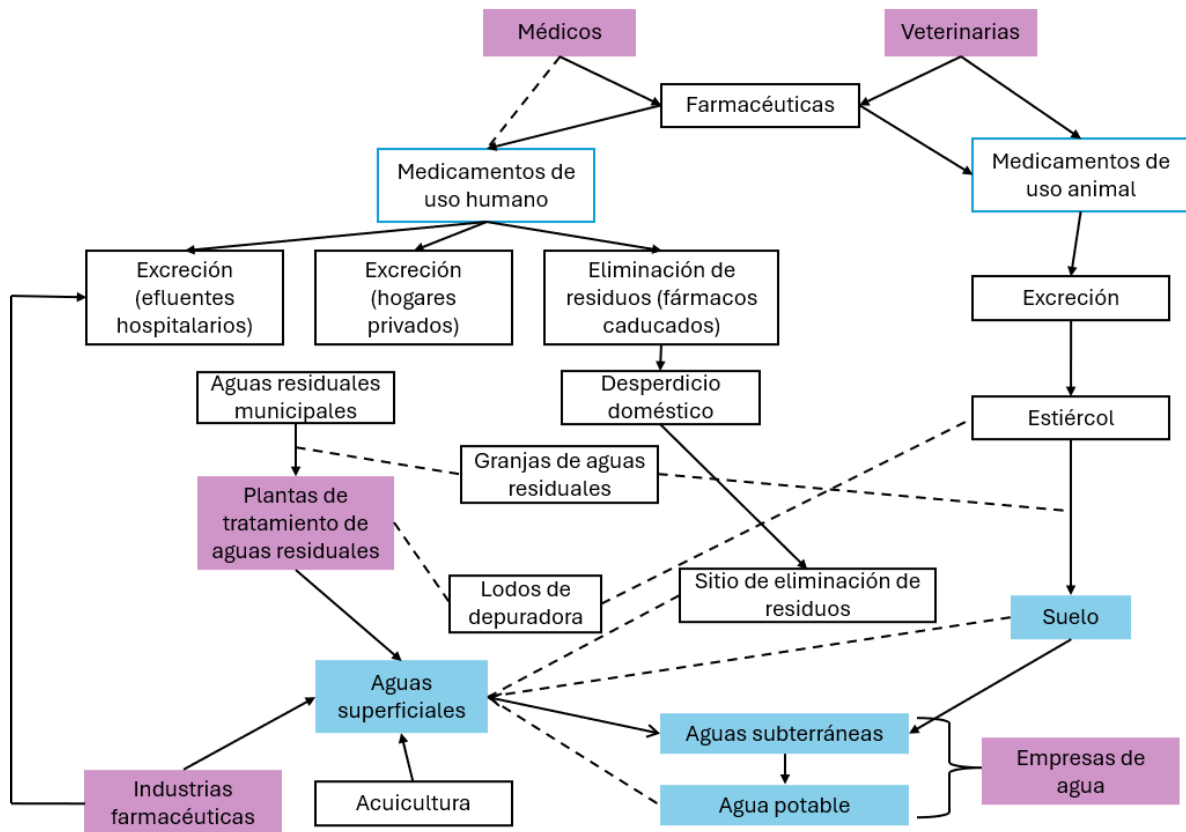


Figura 1. Vías a través de las cuales los fármacos llegan al ecosistema (Fuente: Recuperado y modificado de Yang et al, 2017 & CORDIS, 2018).

Los productos farmacéuticos pasan a través del cuerpo humano (Figura 2) y posteriormente, estos elementos se mezclan con las aguas residuales, fluyen hacia las instalaciones de depuración y, tras un exhaustivo procedimiento de purificación, el líquido vital cualificado para uso bebestible retorna a los hogares (UNESCO y Baltic Marine Environmental Protection Commission, 2017).

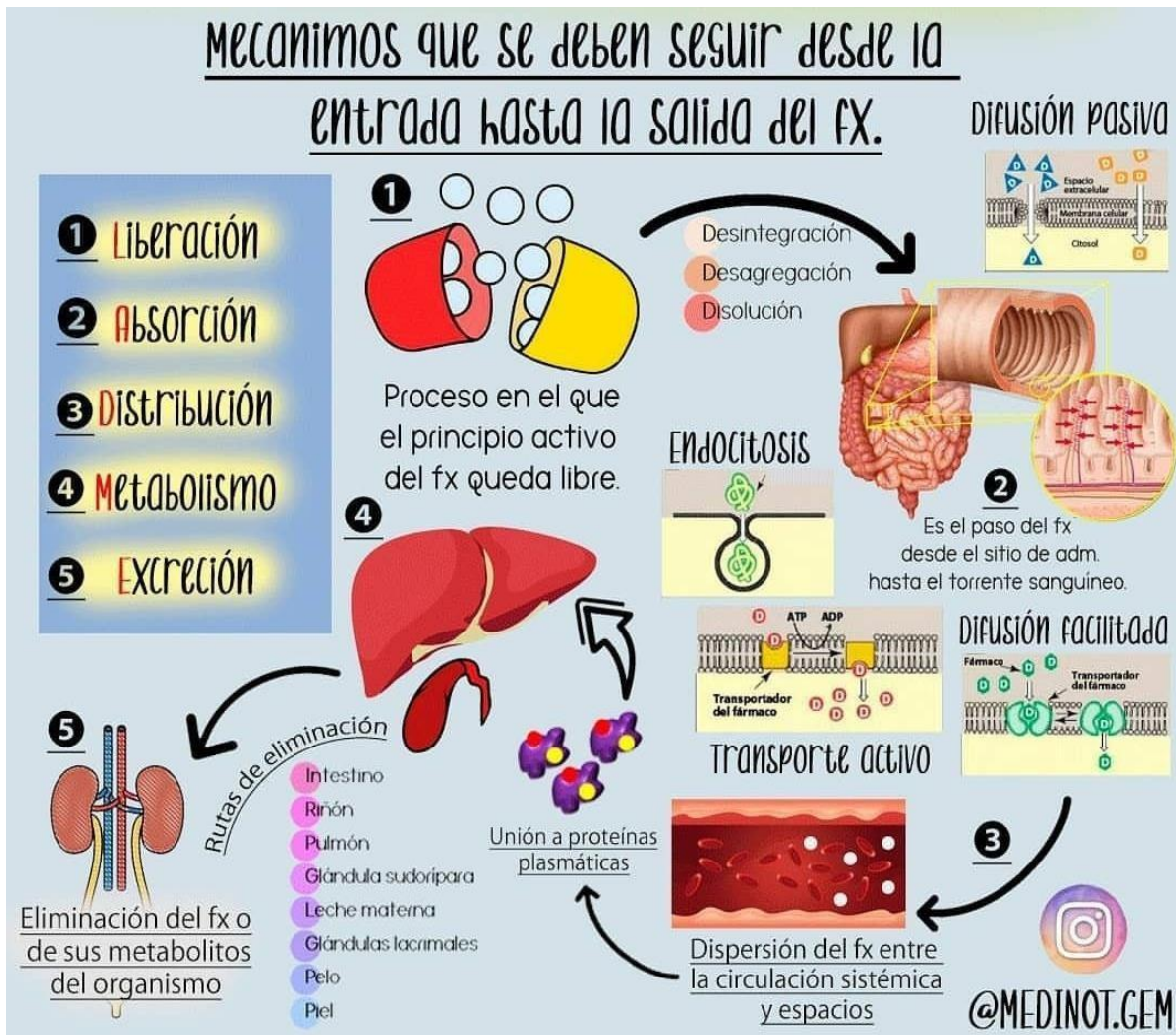


Figura 2. Mecanismos que se deben seguir desde la entrada hasta la salida del fármaco (FX) del cuerpo humano. Recuperado de:

https://www.facebook.com/photo/?fbid=291894519000994&set=a.106987300825051&locale=ar_AR

Las concentraciones de FX varían dependiendo de las características fisicoquímicas tanto del medio como del contaminante y los resultados variaran conforme al sitio de evaluación. Las instalaciones depuradoras no consiguen eliminar la totalidad de los elementos residuales (Salibian, 2014), y existen evidencias acerca del impacto en la salud humana y la vida acuática (GTLAB, 2024), aunque no de todos los metabolitos de los fármacos, por ello es importante realizar más investigaciones.

La complejidad de los efectos de los FX y metabolitos vertidos al ambiente radica en sus características: persistencia en el ambiente, efectos fisiológicos adversos en la biota, combinación de concentraciones con efectos sinérgicos, inducción de efectos negativos por exposición continua, estimulación de resistencia microbiana y riesgo de fármacos disruptores endocrinos (Correia & Marcano, 2015).

4.3.1 Antidepresivos

Los medicamentos antidepresivos estimulan los sistemas monoaminérgicos, como el noradrenérgico y el serotoninérgico, a nivel central y periférico. Los principales antidepresivos son tricíclicos y tetracíclicos.

Algunos impiden de forma específica la reabsorción de serotonina en las neuronas, aumentando su disponibilidad en el cerebro; otros regulan la actividad de la serotonina y la noradrenalina al bloquear su recaptación. Algunas sustancias refrenan a la enzima MAO (monoaminoxidasa), confiriendo el compromiso de deteriorar a los neuromediadores, entre ellos serotonina, dopamina y noradrenalina. También hay fármacos que actúan sobre los sistemas de neurotransmisión noradrenérgico y serotoninérgico, mostrando una mayor selectividad por los receptores de serotonina, además de aquellos que bloquean específicamente la reabsorción de noradrenalina y dopamina (Lorenzo et al, 2017).

La eliminación de fármacos después de su uso terapéutico es la principal causa de degradación del ecosistema (Rivera, 2023). Las reacciones de Fase I provocan que los metabolitos de antidepresivos sean más potentes que el compuesto original (Figura 3).

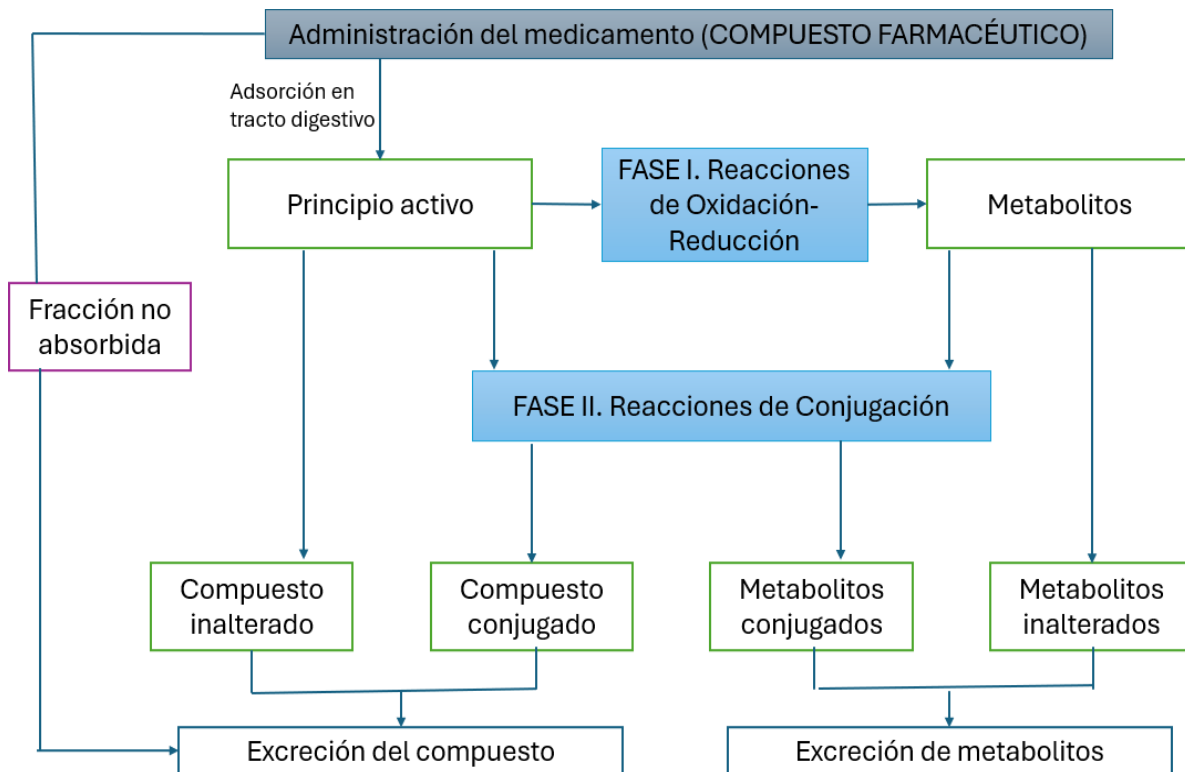


Figura 3. Reacciones de biotransformación de los medicamentos en el organismo (Recuperado y adaptado de: Hernández, 2014).

4.3.2 O-desmetilvenlafaxina

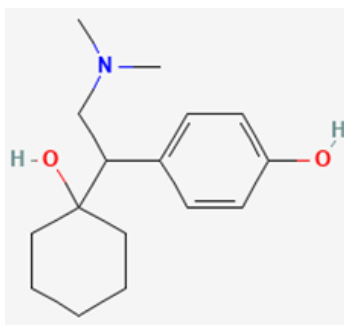


Figura 4. Molécula de ODMVFX (NCBI,2024).

Tabla 1. Características fisicoquímicas de la ODMVFX (PubChem, 2024).

| | |
|--------------|--|
| Nombre IUPAC | (4-[2-(dimethylamino)-1-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]phenol) |
| No. CAS | 93413-62-8 |

| | | |
|-------------------|---|----------------------|
| Fórmula molecular | C ₁₆ H ₂₅ NO ₂ | |
| Peso molecular | 263.37 g/mol | |
| Aspecto | Polvo color blanco | |
| Solubilidad | Soluble en agua dependiente del pH; log Kow = 0.21 a pH 7.0 | |
| Otros solventes | DMSO: 1%v/v | |
| Almacenamiento | Estabilidad | 2-8 °C |
| | Clase | Sólidos combustibles |

La ODMVFX es el único metabolito activo de la VFX (Gasser et al, 2012), que es usado como fármaco, se metaboliza parcialmente a través del sistema de isoenzimas P-450, por CYP3A4 (CENMN, 2014 & Cardoner, 2013), mientras que la VFX se metaboliza por la CYP2D6. Al administrarse VFX el 29% de la dosis se recupera como ODMVFX no conjugada, mientras que el 26% se excreta como ODMVFX conjugada, con un total de 55% aproximadamente en orina. Al administrarse ODMVFX directamente el 45% del fármaco excretado permanece sin cambios en la orina, posterior a 72 horas de administración. El tiempo de vida media es de 11 horas (Sansone y Sansone, 2014).

El medicamento produce su efecto terapéutico al inhibir de manera selectiva la recaptación de dos neurotransmisores fundamentales: la serotonina (5-HT) y la noradrenalina (NA). Este mecanismo de acción contribuye a regular el talante de denuedo, entre otras atribuciones encefálicas que pueden verse afectadas en el TDM (Trastorno depresivo mayor), ansiedad generalizada y social, trastornos de pánico y en mujeres para tratar los sofocos menopaúsicos (Vademecum, 2024), es más eficaz ante la depresión persistente debido a que posee más afinidad por el transportador de NA que por 5HT, lo que produce un incremento de la concentración sináptica de neurotransmisores mayor a VFX (De la Hija et al, 2014).

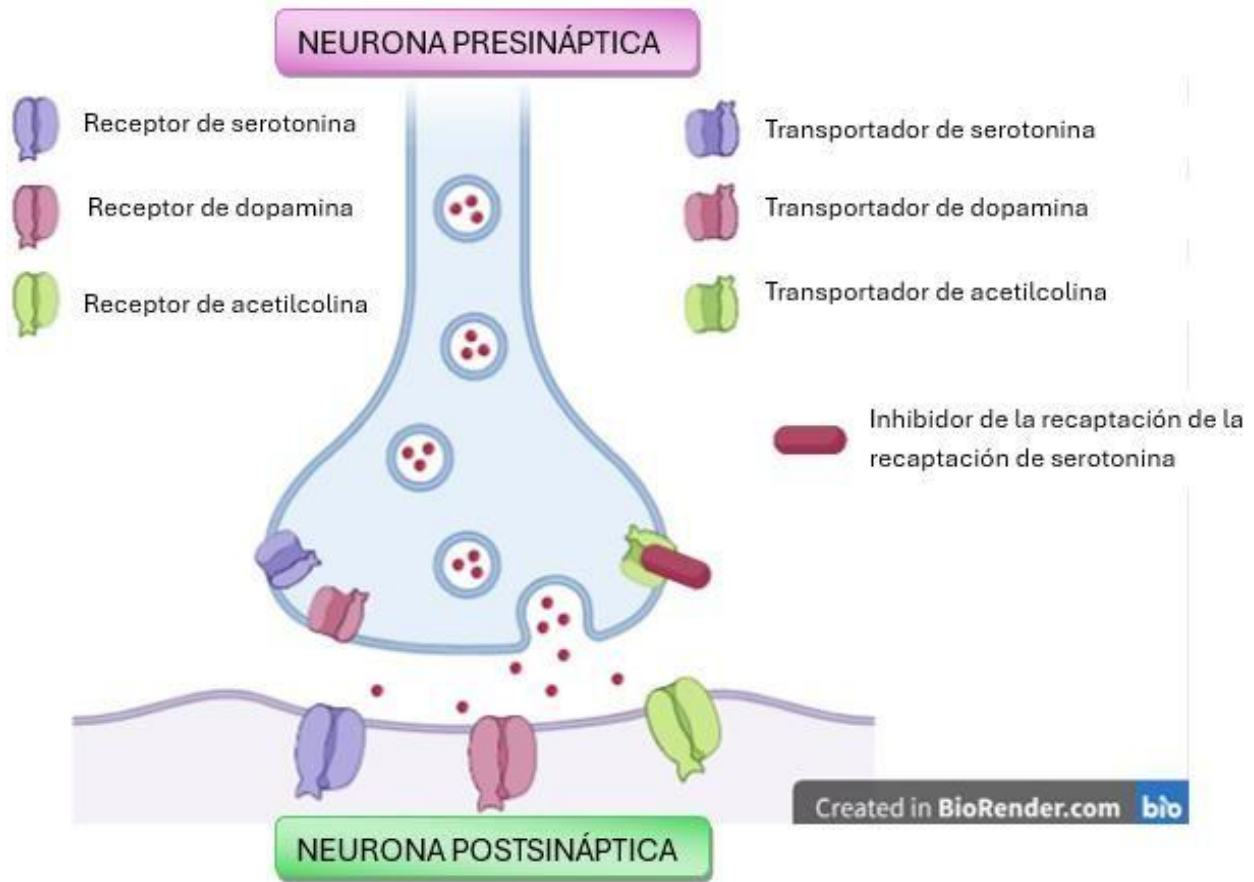


Figura 5. Acción de los medicamentos que evitan la recaptación de serotonina, modificando la neurotransmisión serotoninérgica (Fuente: elaboración propia. Referencia: MayoClinic, 2024).

La ODMVFX se une a proteínas transportadoras de 5HT y NA ubicadas en la membrana presináptica de las neuronas (Figura 5). Al bloquear estas proteínas transportadoras, la ODMVFX impide que la 5HT y la NA sean reabsorbidas por la neurona presináptica después de su liberación, como resultado, estas sustancias permanecen disponibles en el espacio sináptico durante más tiempo, lo que aumenta la probabilidad de que se unan a los receptores de las neuronas postsinápticas y ejerzan sus efectos.

Es una opción recomendable para pacientes que no tienen una mejoría notable con VFX, que presentan síntomas relacionados con la noradrenalina (mejoramiento de síntomas como la fatiga, anhedonia y falta de motivación), tengan problemas

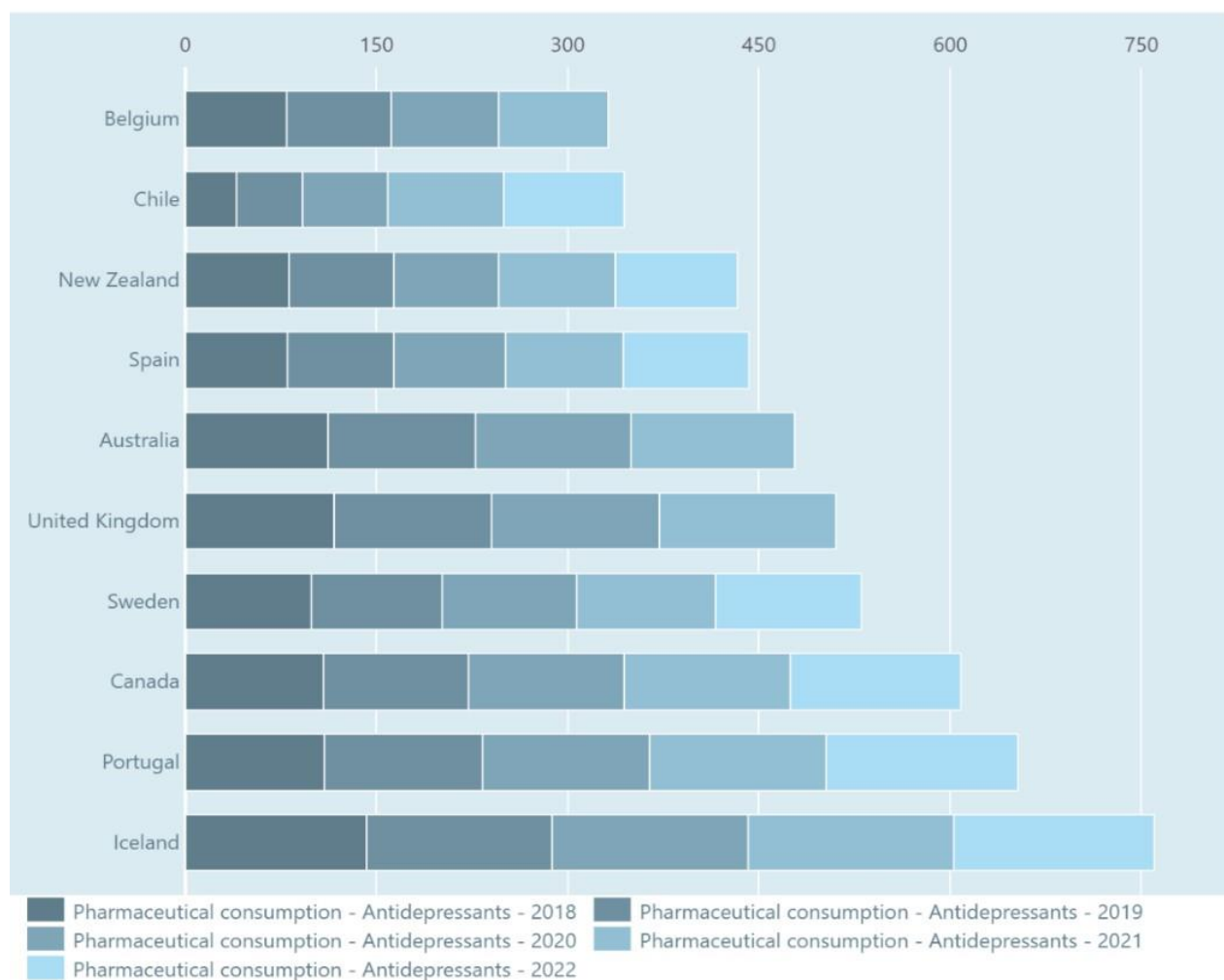
hepáticos o renales (la ODMVFX se elimina del cuerpo más lentamente que la VFX) o que experimenten efectos secundarios a VFX (ODMVFX tiene menos efectos adversos) (AHFS, 2022).

La posología de la ODMVFX es vía oral, la dosis inicial será de 50 mg del fármaco, administrada una vez al día. Es importante no superar la dosis máxima de 200 mg al día, y cualquier cambio deberá ser controlado por un profesional de la salud. Con incremento gradual cada 7 días. En pacientes con enfermedad renal se administra en días alternos. Tiene efectos secundarios como taquicardia, cefalea, mareos, náuseas, estreñimiento y astenia. La duración del tratamiento depende de la mejoría de los síntomas del paciente, incluso posterior a una remisión inicial, por lo que es importante el asesoramiento médico, y siempre es necesario obtener el fármaco con receta (López, 2020).

Pharmaceutical market i

Pharmaceutical: Antidepressants

Combined unit of measure: Defined daily doses per 1 000 inhabitants per day



© Pharmaceutical market  OECD

Gráfica 1. Países que más consumen antidepresivos, según datos de la OCDE (OCDE, 2022).

El uso de medicamentos para combatir la depresión a nivel global ha acontecido con amplificación descollante en el marco de las temporadas postreras, según lo muestra la Gráfica 1. La ODMVFX es uno de los fármacos cuyo consumo ha aumentado en los últimos años, no solo en el mundo sino también en México.

4.4 Bioindicadores

Los bioindicadores son organismos sensibles a la contaminación ambiental, cuyas manifestaciones proporcionan información sobre los peligros para otras formas de vida. Deben ser estenoicos, biológicamente relevantes y capaces de advertir alteraciones significativas en el medio ambiente. Su comportamiento muestra una relación dosis-respuesta lineal, determinada por la concentración y tiempo de exposición (Anze et al., 2007). Los bioindicadores deben indicar directamente la causa de cambio, ser metodológicamente plausibles, resistentes a la manipulación y fácilmente identificables. Los anfibios son ideales en análisis ecotoxicológicos por su alta sensibilidad y tasa de fecundidad (González et al (ed), 2014).

Los bioensayos se centran en análisis toxicológicos y determinación de la letalidad media para evaluar la seguridad ambiental. Estos análisis identifican estresores ambientales durante la organogénesis al detectar anomalías o malformaciones. Los bioindicadores deben ser fáciles de identificar, interpretar y no requerir equipos costosos para su monitorización (Sansiseña, 2020).

4.4.1 *Xenopus laevis*

Xenopus laevis es un anfibio considerado un animal de experimentación estandarizado, posee características biológicas como una piel permeable, capaz de detectar variaciones en el ambiente, puede absorber contaminantes y es susceptible a infecciones. Posee respiración branquial, pulmonar y cutánea, por lo que, si estos medios están contaminados, estos anfibios presentarán cambios. Estas características le permiten ser un organismo para comprender los mecanismos de embriogénesis y organogénesis. Los huevos de *Xenopus laevis* son utilizados para estudiar su desarrollo debido a su tamaño, de entre 1.2 a 1.4 mm, los ejemplares adultos llegan a medir 12 cm de largo (Carotenuto et al, 2023).

El anfibio *Xenopus laevis* resulta ser un modelo biológico de gran importancia y utilidad para estudiar a fondo los mecanismos moleculares y genéticos que regulan la formación y diferenciación del eje corporal de los vertebrados, la fertilización ocurre fuera del cuerpo por lo que es posible observar cada etapa del proceso y

además, posee un genoma con alto grado de semejanza al humano, con 90% de homólogos genéticos (Carotenuto et al, 2023), que se vinculan a la investigación genética (SINC, 2010). Debido a lo anterior es un modelo empleado para la prueba Frog Embryo Teratogenesis Assay-Xenopus (FETAX).

5. ANTECEDENTES

5.1 Ocurrencia de O-desmetilvenlafaxina en cuerpos de agua

La intensificación numérica de la población a nivel global aunado al incremento del financiamiento en el sector de la salud ha impulsado considerablemente la fabricación y el uso de medicamentos. El consumo promedio de fármacos en general por persona al año es de 15 gramos al año, lo que equivale a 1.2x10⁵ toneladas a nivel global (UNFPA, 2024). El número de habitantes envejecidos ha aumentado debido a la mayor esperanza de vida y con ello, también incrementó el consumo de fármacos, que para algunos países se estima entre 5 a 10 pastillas/paciente/día.

Las estadísticas del INEGI estiman que 3.6 millones de adultos en México padecen depresión. Se observa una tasa de 118.7 casos nuevos por cada 100,000 habitantes. Existe disparidad entre las personas con síntomas depresivos y quienes reciben tratamiento farmacológico; se ha documentado que 34.85 millones de personas han tenido síntomas depresivos, pero solo 1.63 millones toman antidepresivos. En la población mexicana la prevalencia de depresión resistente al tratamiento es del 20.7% (INEGI, 2015).

Los trastornos para los cuales se receta la o-desmetilvenlafaxina son los siguientes: trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad social y para el control de los síntomas vasomotores durante la menopausia (INEGI, 2015), debido a la interacción de la ODMVFX con los neuro receptores de los procesos fisiológicos de señalización de serotonina y norepinefrina. En México, dentro de los Listados Institucionales de Insumos para la Salud no se encuentra la o-desmetilvenlafaxina como fármaco, pero sí se encuentra listada la venlafaxina, dentro del grupo 19 (Psiquiatría) en presentación de tabletas de 75 mg (IMSS, 2025).

Los residuos de estos productos farmacéuticos contaminan el medio ambiente, especialmente en zonas urbanas, perjudicando la calidad de las aguas superficiales y subterráneas, lo cual exterioriza graves contingencias en la salubridad y el bienestar, tanto de las personas como de los animales (Rodriguez, et al., 2025).

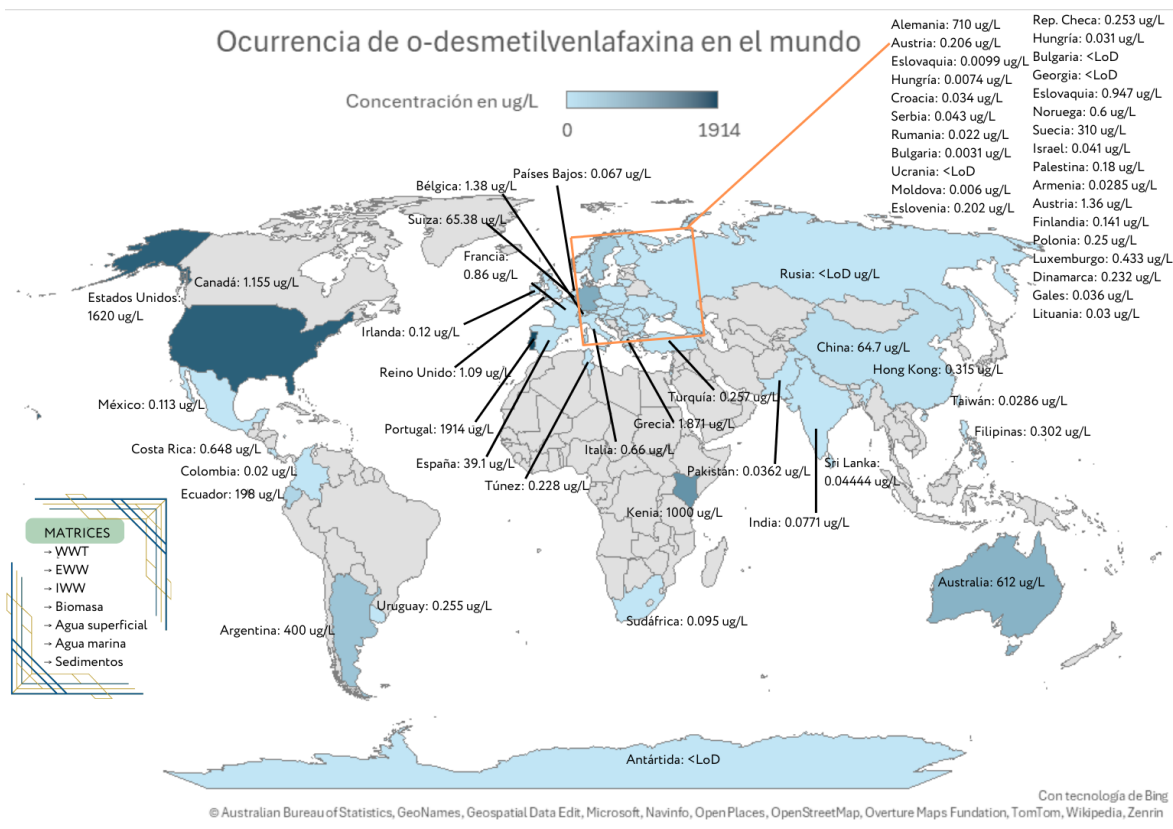


Figura 6. Mapa que muestra las concentraciones de ODMVFX en vertidos en el mundo. (Fuente: elaboración propia. Referencias: Wilkinson et. al., (2022); NORMAN Bioassays Monitoring Database (2025); NORMAN Chemical Occurrence Database (2025); NORMAN Passive Sampling Database (2025); NORMAN Ecotoxicology Database (2025); PHARMS UBA Database (2025)).

En muchas naciones, es habitual que este medicamento se encuentre en las aguas residuales que se dirigen a las estaciones de tratamiento, algo que era de esperar. No obstante, la elevada concentración en estas aguas contrasta de manera significativa con las concentraciones menores detectadas en otros entornos ambientales, lo que indica que el proceso de eliminación realizado en las estaciones

potabilizadoras podría estar ayudando con reducir la cantidad de este fármaco en el entorno.

La o-desmetilvenlafaxina ingresa al ambiente como metabolito excretado y como fármaco de consumo directo, en el ambiente puede degradarse por factores bióticos y abióticos. La biodegradación es una vía importante de eliminación, aunque las tasas de degradación varían de los microorganismos y las condiciones ambientales. La N-desmetilación es una vía de degradación de la ODMVFX, transformando ODMVFX en N,O-didesmetilvenlafaxina.

En condiciones de laboratorio la eliminación de ODMVFX en agua es eficaz (100%) por los organismos *Trametes versicolor*, *Ganoderma lucidum* y *Pleurotus ostreatus*, atribuida a los sistemas ligninolíticos y los complejos enzimáticos, mediante enzimas como lignina peroxidasa, manganeso peroxidasa y lacasa (Llorca et. al., 2018). Por otra parte, en el ambiente natural se reportan tasas de biodegradación biótica muy bajas, de hasta $<0.00029 \text{ h}^{-1}$, por lo que la persistencia de ODMVFX suele ser alta (Rúa-Gómez & Püttmann, 2013).

La degradación abiótica de la ODMVFX ocurre principalmente a través de la fotólisis, tanto directa como indirecta, siendo esta última mediada por radicales hidroxilos. La eficiencia de la fotólisis depende de factores como la intensidad y la longitud de onda de la luz UV, así como de la presencia de fotosensibilizadores y otros componentes del agua (degradación de hasta 14.99%) (Llorca et. al., 2018). La hidrólisis parece ser una vía de degradación menos relevante para la ODMVFX, debido a su diseño de estabilidad (Rúa-Gómez & Püttmann, 2013). Los procesos avanzados de oxidación (desmetilación, abstracción de hidrógeno, adición de hidroxilo y escisión del enlace C-N) que involucran radicales hidroxilo y carbonato también son eficaces en la degradación de la ODMVFX (Llorca et. al., 2018).

A pesar de estos procesos de degradación, la ODMVFX persiste en el ambiente acuático, detectándose en efluentes de PTAR y aguas superficiales en concentraciones significativas. Su persistencia plantea preocupaciones sobre la

posible bioacumulación y los efectos tóxicos en los organismos acuáticos, como se ha demostrado en estudios con peces cebra. Además, la ODMVFX puede actuar como precursor en la formación de NDMA, un subproducto cancerígeno.

5.2 Toxicidad en especies acuáticas

Las investigaciones previas han sido enfocadas en estudios del potencial de bioacumulación en organismos como peces o mejillones ha mostrado que los estudios existentes en organismos no objetivo son limitados en términos de especies y/o contaminantes, incluidos los metabolitos, específicamente cuando se trata de antidepresivos como la venlafaxina y su metabolito o-desmetilvenlafaxina (Gómez-Regalado et al., 2023).

Algunos antidepresivos como la VFX o ODMVFX han sido estudiados utilizando modelos biológicos obteniendo resultados que evidencian la disminución de 5HT (Arnnok et al, 2017), eso hace de la ODMVFX un indicador eficaz por su persistencia en aguas residuales. El metabolito ODMVFX tiene potencial de causar malformaciones en varias especies a causa de altos niveles reportados ambientalmente (Ribeiro et al, 2022), debido a su capacidad para causar malformaciones y otros efectos adversos.

Tabla 2. Efectos de ODMVFX reportados en organismos acuáticos (Fuente: elaboración propia.)

| Especie | $\mu g \cdot L^{-1}$ | Efectos tóxicos | Referencia |
|------------------------------|--|---|-----------------------------------|
| <i>Polystichum setiferum</i> | 10 | Inducción de fitotoxicidad aguda, efectos hormétricos en esporas con actividad mitocondrial y reducción de la actividad mitocondrial. | Feito et. al., (2013) |
| <i>Danio rerio</i> | 0.01 | La exposición cigótica interrumpe el desarrollo temprano y altera el comportamiento (menos actividad y menos distancia recorrida). | Thompson, Arnold & Vijayan (2017) |

| | | | |
|--|----------|---|---|
| <i>Argyrosomus regius</i> | 20-160 | Disminución de la exploración y aumento de cohesión de cardumen. | Maulvault et. al., (2018) |
| <i>Danio rerio</i> | 0.01 | La exposición cigótica interrumpe las vías endocrinas relacionadas con el crecimiento. | Thompson & Vijayan (2021) |
| <i>Mytilus galloprovincialis</i> | 10 | Bioacumulación. | Gomez et. al., (2021) Ariza-Castro et. al., (2021) |
| <i>Procambarus virginalis</i> | 8 | Aumento del comportamiento agresivo. | Rodrigues et. al., (2023) |
| <i>Danio rerio</i> | 100 | Malformaciones en embriones. | Rodrigues et. al., (2023) |
| <i>Holothuria tubulosa, Actinia sulcata & Actinia equina</i> | 10 | Mayor sensibilidad que otros organismos y tendencia a acumulación de fármacos. | Gómez-Regalado et. al., (2023) |
| <i>Rattus norvegicus</i> | 385-1540 | Disminución en los parámetros de comportamiento de juego, de la calidad espermática y del contenido del receptor de andrógenos hipotalámico. | da Silva et. al., (2023) |
| <i>Caenorhabditis elegans & Danio rerio</i> | 0-15000 | Aumento del ciclo de defecación y comportamiento ansiolítico. | Alves et. al., (2023) |
| <i>Danio rerio</i> | 20-200 | Disminución de la tasa de eclosión, aumento de la mortalidad, reducción de la longitud del cuerpo y el área de los ojos, problemas de desarrollo y edemas, curvatura espinal. | Chen et. al., (2025) |

6. JUSTIFICACIÓN

La o-desmetilvenlafaxina (ODMVFX), es un metabolito activo del antidepresivo venlafaxina, ha aumentado su relevancia en la toxicología ambiental debido a su creciente presencia y persistencia en los cuerpos de agua ante su consumo elevado tras la pandemia de COVID-19. A pesar de su uso generalizado, la carencia de información acerca de los efectos de persistencia ambiental y la toxicidad de la ODMVFX en organismos acuáticos es motivo de inquietud, dado que estos seres son elementos fundamentales de las cadenas alimenticias en el agua y su bienestar podría verse afectado por la existencia de este compuesto, lo que podría conducir a alteraciones aciagas de la salud en la biósfera en general.

En el presente trabajo, se utilizó el modelo *Xenopus laevis*, a través del ensayo FETAX se buscó evaluar la toxicidad aguda del compuesto ODMVFX para determinar sus efectos en el desarrollo embrionario, la supervivencia y la morfología larvaria, lo que será útil como un parámetro para evaluar riesgos ambientales.

Los hallazgos de esta investigación detallada proporcionan discernir con claridad y perspicuidad acerca de los riesgos vinculados a la presencia de la ODMVFX en el entorno, lo cual es clave para el desarrollo e implementación de estrategias eficaces para la gestión y mitigación de riesgos enfocados en la custodia de medios acuáticos vulnerables, incluyendo la preservación de la salud pública. Dado el incremento constante en el uso de ODMVFX a nivel global y su demostrada persistencia en el medio ambiente, es considerado vital realizar estudios profundos sobre los riesgos potenciales de contacto y exposición para la vida acuática, así como examinar de manera minuciosa sus implicaciones a largo plazo sobre el bienestar y la ecuanimidad ecológica en los entornos complejos, además, por añadidura a organismos superiores.

7. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La polución atmosférica, edáfica e hídrica se erige como un riesgo concomitante del balance natural homeostático en la salud general de los seres vivientes. La introducción de elementos dañinos en cantidades significativas perturba la estabilidad natural y aminora la idoneidad fructífera del campo. Entre los factores causantes se encuentran la gestión inapropiada de desechos urbanos, el manejo descuidado de sustancias peligrosas, las filtraciones, la lixiviación proveniente de sitios de almacenamiento y los derrames de productos químicos durante su transporte. Las acciones llevadas a cabo por el ser humano, tales relacionadas al descargamiento de desperdicios fabriles, manufactureros y familiares en ausencia de procedimientos idóneos, el manejo desmesurado de fitosanitarios y superfosfatos en las labores de cultivo, así como deforestación y la urbanización descontrolada, son los principales factores que afectan los recursos hídricos y generando escasez, siendo este un recurso no renovable es importante su conservación (Ruiz, 2020).

La existencia de nuevos compuestos químicos traza no regulados, como plaguicidas, productos farmacológicos activos y de cuidado personal (PPCP) y sus productos de transformación generan un riesgo ambiental considerable debido a su uso intensivo y escasa regulación (Rúa-Gómez & Püttmann, 2012), además de su persistencia ambiental.

Las fuentes de contaminación incluyen efluentes, agricultura y acuicultura. No obstante, la evolución de las tecnologías de purificación de vertidos, la presencia de compuestos farmacéuticos genera problemas por sus efectos potenciales, ya que siguen siendo prevalentes en aguas superficiales (Manjarrés-López et al., 2024). Su tratamiento es insuficiente, causando toxicidad a organismos no objetivo, especialmente en exposiciones crónicas (Maulvault et al., 2018).

No se debe olvidar que, aunque los productos farmacéuticos destinados al consumo humano son creados con la finalidad de ejercer acciones farmacológicas particulares en el organismo humano, se comparten mecanismos de acción, receptores y enzimas con otras especies (Alzola-Andrés et al., 2023), además por

sus características fisicoquímicas son resistentes a la degradación metabólica, se denominan pseudopersistentes en el ambiente y pueden interactuar entre sí (Montenegro, 2023). La biota acuática, como los peces y anfibios, absorben estos compuestos y sirven como indicadores biológicos de las cualidades climáticas biosféricas. Los peces y anfibios pueden acumular y distribuir estos compuestos en sus órganos, lo que los convierte en herramientas con el propósito de examinar la vitalidad y el bienestar de los ecosistemas acuáticos, monitoreando amenazas y estrategias de gestión (Manjarrés-López et al., 2024); además, es preciso atender a las especies con mayor relación evolutiva y vulnerabilidad a la extinción (Montenegro, 2023).

A menudo se encuentran concentraciones más altas de venlafaxina y sus metabolitos más que otros fármacos psiquiátricos conocidos (Maulvault et al, 2018). Los estudios sobre antidepresivos son limitados y se requiere información toxicológica detallada para comprender mejor los efectos de estos compuestos como contaminantes de aguas residuales (Maulvault et al, 2018).

Debido a esto es importante realizar estudios acerca de los efectos de la o-desmetilvenlafaxina en animales sensibles a los efectos, con la finalidad de analizar los cambios teratogénicos, a nivel enzimático y de comportamiento, y con ello comprender cómo afecta la farmacontaminación a los ecosistemas, e incluso a los seres humanos.

8. HIPÓTESIS

El metabolito activo de la venlafaxina, o-desmetilvenlafaxina, en concentraciones ambientalmente relevantes será capaz de inducir teratogénesis en larvas de *Xenopus laevis*.

9. OBJETIVOS

General

- Evaluar la toxicidad inducida por la o-desmetilvenlafaxina en larvas de *Xenopus laevis* utilizando el ensayo FETAX.

Específicos

- Determinar la CL50 e IT, así como las malformaciones congénitas inducidas por concentraciones ambientalmente relevantes de o-desmetilvenlafaxina en larvas de *Xenopus laevis*.
- Evaluar cambios en el comportamiento de larvas de *Xenopus laevis* expuestas a concentraciones ambientalmente relevantes de o-desmetilvenlafaxina.

10. DISEÑO DEL EXPERIMENTO

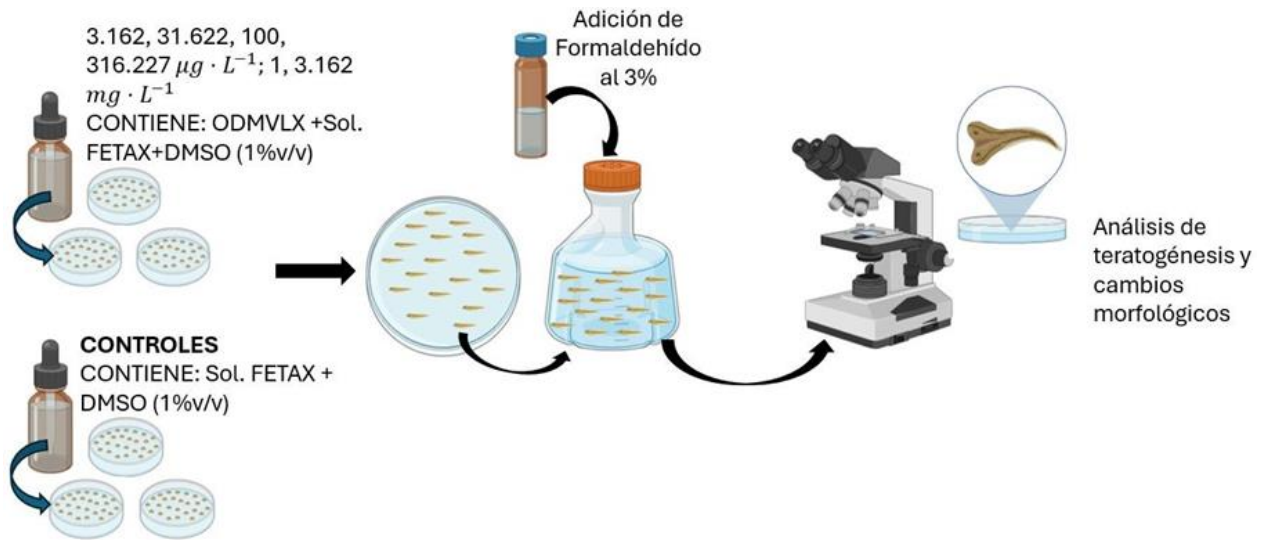


Figura 7. Metodología del proyecto para el análisis de teratogénesis siguiendo la metodología de la guía de la ASTM: Frog Embryo Teratogenesis Assay (Fuente: elaboración propia en Biorender.com).



Figura 8. Metodología del proyecto para el análisis de comportamiento propuesto por Peltzer et al., (2013) con adaptaciones de Peluso et al., (2024) (Fuente: elaboración propia en Biorender.com).

11. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

Investigación descriptiva, transversal y experimental. El desarrollo experimental se realizó siguiendo las directrices por la American Society for Testing Materials (ASTM) en su guía para el Ensayo de Teratogénesis en Embriones de Rana (FETAX) E1439-2019.

11.1 Organismos estandarizados y su mantenimiento

Los especímenes adultos de 2 años de *Xenopus laevis*, se mantuvieron en peceras de acuario de vidrio de 40 L (1 rana/20 L), donde se les suministraba anticloro y alimento comercial una vez al día, y el agua tenía renovación cada dos días. Estos organismos se mantuvieron en un entorno controlado, con un fotoperiodo alternante de 12 horas luz y 12 horas oscuridad, con el propósito de lograr una aclimatación adecuada a temperatura ambiente. Las hembras y machos se identificaron por sus características físicas, debido a las diferencias de tamaño, el tamaño de las aletas ventrales y la presencia o ausencia de labios cloacales.

11.2 Preparación de medio FETAX

Se disolvieron 625 miligramos de cloruro de sodio (NaCl), 96 miligramos de bicarbonato de sodio (NaHCO₃), 30 miligramos de cloruro de potasio (KCl), 15 miligramos de cloruro de calcio (CaCl₂), 60 miligramos de sulfato de calcio dihidratado (CaSO₄·2H₂O) y 75 miligramos de sulfato de magnesio (MgSO₄) por cada decímetro cúbico de H₂O desmineralizado. En total se prepararon 5 litros de solución FETAX, se verificó el pH y se reservó. Se utilizaron exclusivamente productos de la marca Sigma-Aldrich.

11.3 Evaluación de teratogénesis (Ensayo FETAX)

11.3.1 Reproducción

Se colocó una pareja de organismos (hembra y macho) de *Xenopus laevis* en un acuario de 40 L, en condiciones similares al mantenimiento del resto de organismos, sustituyendo el agua purificada por medio FETAX con la finalidad de mantener estable la membrana vitelina de los ovocitos y aumentar la tasa de fecundación.

Para obtener los embriones, se indujo la ovoposición inyectando hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) en una dosis de 350 UI para el macho y 700 UI para la hembra, realizando la punción en el área del saco linfático dorsal, accediendo con una aguja fina dirigiendo la punta hacia el urostilo.

11.3.2 Selección de ovocitos

Posterior a la inducción del amplexo, se revisaron los ovocitos contenidos en la pecera de apareamiento, luego se recolectaron con ayuda de pipetas Pasteur estériles y fueron transferidos a un vaso de precipitados de 250 mL con medio FETAX, posteriormente se observaron utilizando un microscopio estereoscópico y se seleccionaron aquellos que estuvieran en etapa de blástula media.

11.3.3 Tratamiento e incubación

La exposición a la sustancia problema se llevó a cabo con seis concentraciones: $3.162 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $31.622 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $100 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $316.227 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $1 \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ y $3.162 \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ de ODMVFX a partir de una solución madre que fue elaborada mediante la disolución de 0.5 miligramos del compuesto (ODMVFX) en un volumen de 10 microlitros de dimetilsulfóxido (DMSO), aforando hasta 100 mL con solución FETAX, manteniendo en todo momento cubiertos los matraces con aluminio para prevenir la foto degradación. La primera solución control se preparó conteniendo DMSO 0.1% v/v con aforo a 100 mL con FETAX y la segunda solución control consistió en medio FETAX, según describe el protocolo utilizado.

La serie de soluciones (concentraciones prueba y soluciones control) se colocaron en cajas Petri que contuvieran 25 ovocitos fertilizados cada una, con ayuda de una pipeta Pasteur estéril, etiquetando cada una de las concentraciones y soluciones control, realizando cada una por triplicado. Luego, se colocaron estas cajas Petri cerradas en incubadora a temperatura controlada $21 \pm 2^\circ\text{C}$ durante 96 h.

11.3.4 Monitoreo y cambio de cultivo

Se realizó cambio de medio diariamente, retirando el medio anterior con ayuda de una pipeta Pasteur y manteniendo los ovocitos y/o larvas húmedas para evitar

deshidratación y mortandad durante el proceso. Aquellas larvas que habían muerto se retiraron, con la finalidad de evitar interferencias en la composición bioquímica del medio y en los resultados finales. Posteriormente, se colocaron las soluciones de acuerdo con las etiquetas de cada caja Petri, que contenía las larvas vivas. Para monitorear adecuadamente se elaboró una hoja de observaciones para analizar el número de larvas muertas y efectos generales observados en cada caja Petri.

11.3.5 Examinación de larvas

Al terminar el período de experimentación (96 horas) se comprobó la viabilidad de las larvas (movilidad y latido cardíaco) que aún permanecían en el cultivo a través del microscopio estereoscópico. En la hoja de observaciones se anotaron el número total de muertes, y malformaciones generales visibles. La eutanasia de las larvas se llevó a cabo colocándolas en una caja Petri de 50 mm por cada concentración, y a continuación se agregó una solución al 3% de formaldehído.

En el análisis posterior se utilizó el microscopio estereoscópico y el programa ZEN, con el propósito de determinar las dimensiones exactas de cada larva, abarcando en su totalidad la longitud, desde el extremo cefálico hasta el extremo caudal. Posteriormente se realizó un análisis detallado de las malformaciones de cada larva, por medio de fotografías en plano sagital y plano coronal, estos datos se recogieron y se determinó el valor de cada larva de acuerdo con los parámetros del Atlas de anomalías de Bantle et al (1991). Ulteriormente del análisis, las larvas se eliminaron de acuerdo con las disposiciones normativas de muestras biológicas.

11.4 Evaluación de comportamiento

11.4.1 Monitoreo y análisis

Se procedió según el inciso 13.1 al 13.3.4 de la fase experimental “Evaluación de teratogénesis (Ensayo FETAX)”, al culminar las 96 horas de la fase experimental se comprobó la viabilidad de las larvas (movilidad y latido cardíaco) a través de microscopio estereoscópico. De cada caja Petri con cada una de las concentraciones se tomaron aleatoriamente 3 larvas, se aislaron del resto en medio FETAX, y para el análisis en una caja Petri con medio FETAX se colocaron una a

una, esperando un tiempo de aclimatación de 15 segundos. Posteriormente se grabó un vídeo de 5 minutos cada larva con la finalidad de analizarlo a través del programa ToxTrac, y obtener los resultados de velocidad (mm/s), distancia (mm), exploración (%) y movilidad (%).

11.5 Análisis estadístico

Se estableció la concentración letal media (CL₅₀) y la concentración media de malformaciones (CE₅₀) mediante un análisis probit. El índice teratogénico se determinó con la relación: $IT = (CL_{50}) / (CE_{50})$. Para realizar el análisis de la concentración mínima inhibitoria de crecimiento (CMIC) se realizó una comparación de las mediciones de las larvas de *X. laevis* en las diferentes concentraciones evaluadas y los grupos controles mediante un análisis ANOVA, donde los valores se consideraron significativos a una $p < 0.05$.

Para el análisis de comportamiento se utilizó una cámara de smartphone, un convertidor de vídeo de mp4 a .avi, posteriormente se utilizó el programa ToxTrac, para procesar los vídeos. El programa StatPlus, en su versión v8, fue la herramienta usada en el procesamiento de los datos estadísticos.

12. RESULTADOS

12.1 Evaluación de teratogénesis (Ensayo FETAX)

La Tabla 3 expone los resultados de mortalidad y el desarrollo de anomalías estructurales durante el desarrollo de *Xenopus laevis*, expuesto a diferentes concentraciones de ODMVFX. También se observan porcentajes de mortalidad y malformaciones para cada disolución.

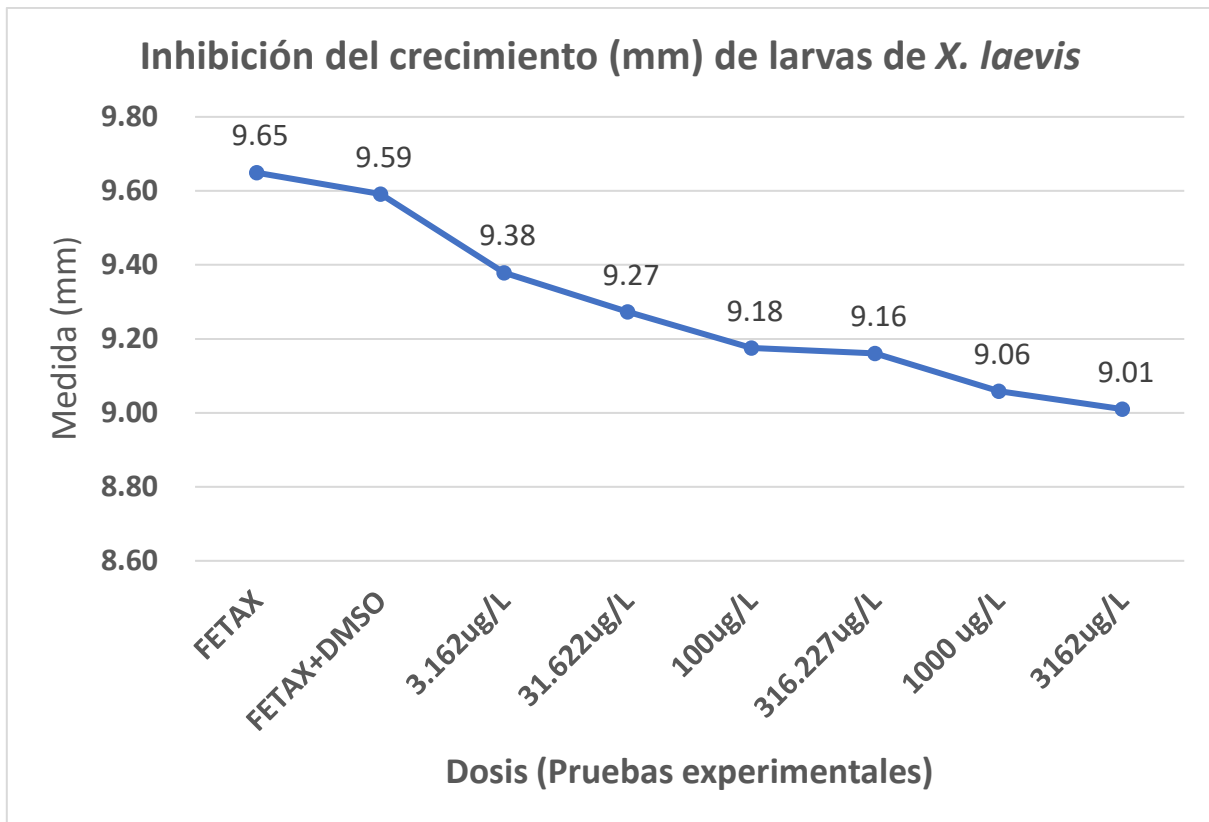
Tabla 3. Mortalidad y malformaciones estructurales en *Xenopus laevis* tras su exposición a o-desmetilvenlafaxina.

| <i>Xenopus laevis</i> | | | | | |
|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|---------------------------------|------------------|
| Concentración | Número de embriones expuestos | Número de embriones muertos | % Mortalidad | Número de embriones malformados | % Malformaciones |
| | | | | | |

| | | | | | |
|---|----|----|-------|----|-------|
| Control + FETAX | 60 | 4 | 6.67 | 0 | 0 |
| Control FETAX + DMSO | 60 | 5 | 8.33 | 0 | 0 |
| 3.162 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ | 60 | 10 | 16.67 | 48 | 80 |
| 31.622 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ | 60 | 15 | 25 | 41 | 68.33 |
| 100 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ | 60 | 19 | 31.67 | 37 | 61.67 |
| 316.227 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ | 60 | 25 | 41.67 | 32 | 53.33 |
| 1 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ | 60 | 27 | 45 | 27 | 45 |
| 3.162 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ | 60 | 31 | 51.67 | 28 | 46.67 |

La concentración letal media (CL₅₀) del compuesto químico ODMVFX fue de 2.5475 mg, indicando el valor de la toxicidad aguda de la sustancia. Por otro lado, la concentración efectiva media para malformaciones (CE₅₀), fue de 2.16264 mg/L y el índice teratogénico fue de 1.1783 mg/L. Esta cifra revela el potencial teratogénico de la sustancia, es decir, su capacidad para causar defectos de nacimiento.

Las mediciones de longitud desde la cabeza a la cola en larvas de *Xenopus laevis*, después de 96 horas de exposición a distintas concentraciones de ODMVFX, se muestran en la Gráfica 3. La exploración y contraste de las respuestas observadas exterioriza una conexión destacada con respecto a la envergadura de las larvas y cantidad de ODMVFX presente en cada una de las disoluciones de ODMVFX, donde a mayor concentración el tamaño de las larvas es menor.



Gráfica 3. Mediciones de cabeza a cola en larvas de *Xenopus laevis* expuestas a ODMVFX, durante 96 horas.

En la Figura 9, se muestran las malformaciones que fueron observadas con mayor frecuencia, siendo las más importantes: malformación severa, edema cefálico, anomalía axial menor simple, recto, cola, notocorda, intestino sigmoide, microcefalia, edema abdominal, edema cardíaco, aleta ventral, intestino mal enrollado, despigmentación ocular. Para más detalle puede verse la Figura 10, con las principales malformaciones registradas gráficamente.

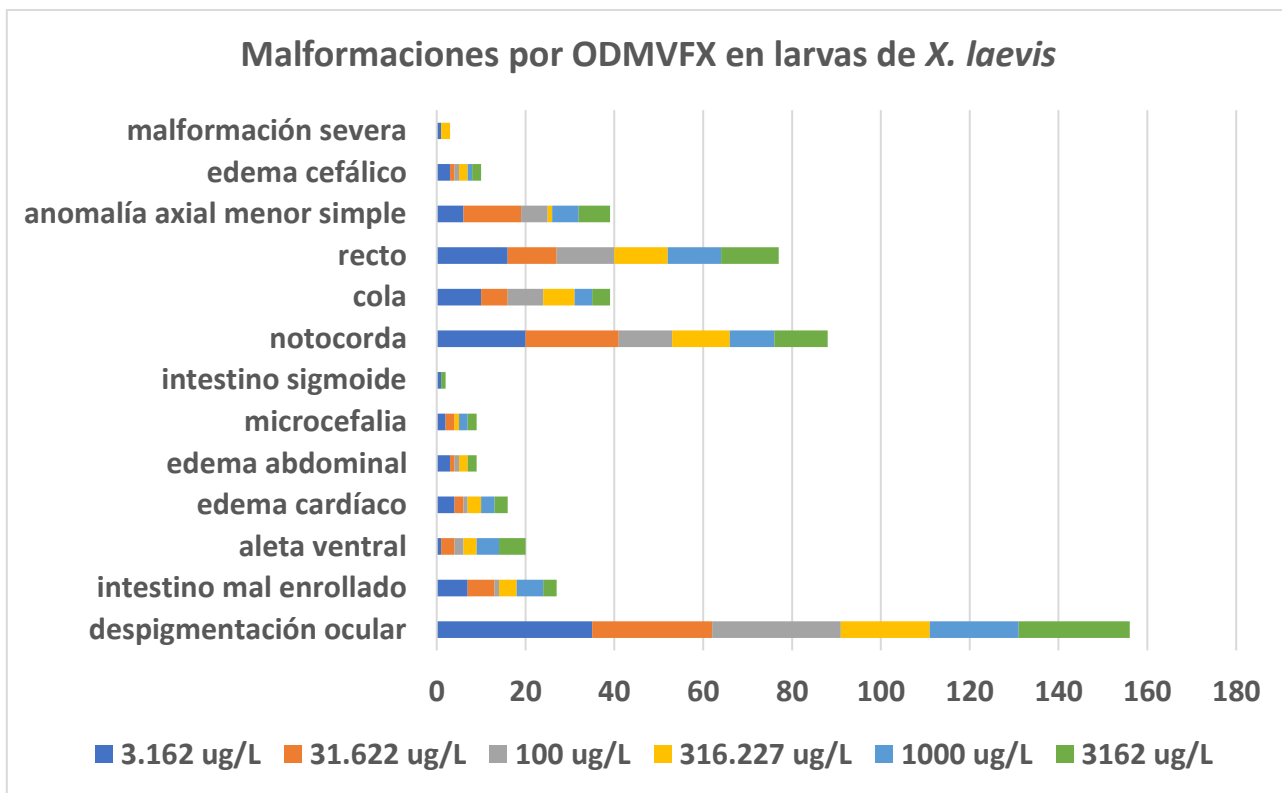


Figura 9. Malformaciones por exposición a o-desmetilvenlafaxina durante 96 horas.

Cabe destacar que a mayores concentraciones de o-desmetilvenlafaxina hubo mayor incidencia de malformaciones, sin embargo, se pudo observar un efecto “hormesis”, donde resalta que hubo respuesta adaptativa ante las concentraciones probadas.

Gráficamente se pueden observar en la Figura 10 las principales anomalías morfológicas observadas en larvas de *Xenopus laevis* expuestas a diversas diluciones del compuesto o-desmetilvenlafaxina a 96 horas, a las siguientes concentraciones: (A) Control FETAX, (B) Control DMSO (0.1%) + FETAX, (C) 3.162 mg L⁻¹, (D) 1 mg L⁻¹, (E) 0.3162 mg L⁻¹, (F) 0.1 mg L⁻¹, (G) 0.0316 mg L⁻¹, (H) 0.0031 mg L⁻¹. Las malformaciones se identifican con abreviaturas que significan lo siguiente: EC: edema cefálico; AX: anomalía axial menor simple; R: recto no proporcional; NC: doblamiento de notocorda; IS: intestino sigmoide; Mc: microcefalia; EA: edema abdominal; ECa: edema cardíaco; DO: despigmentación

ocular; RSCO: ruptura severa de la copa óptica, S: malformación severa, IME: intestino mal enrollado.

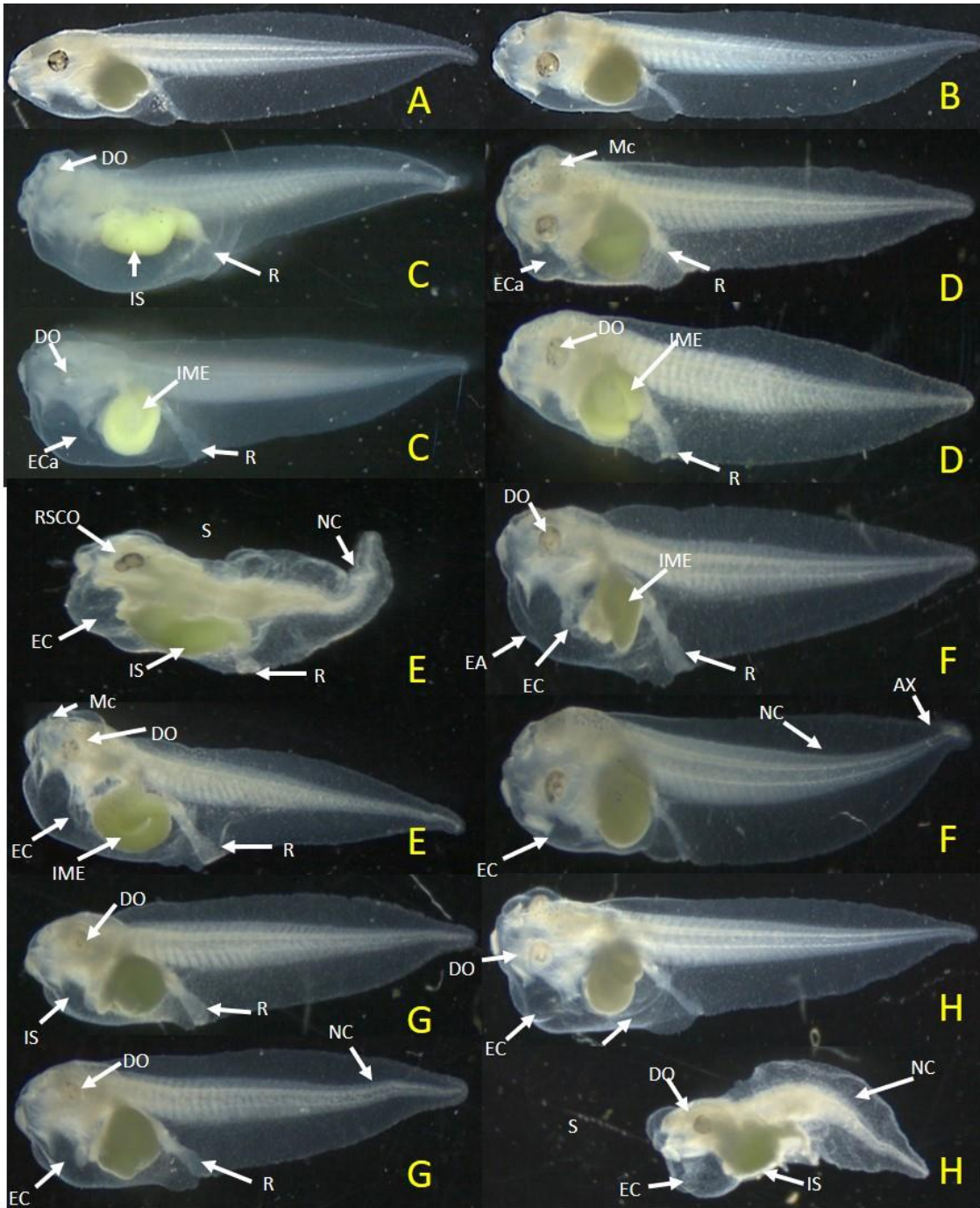
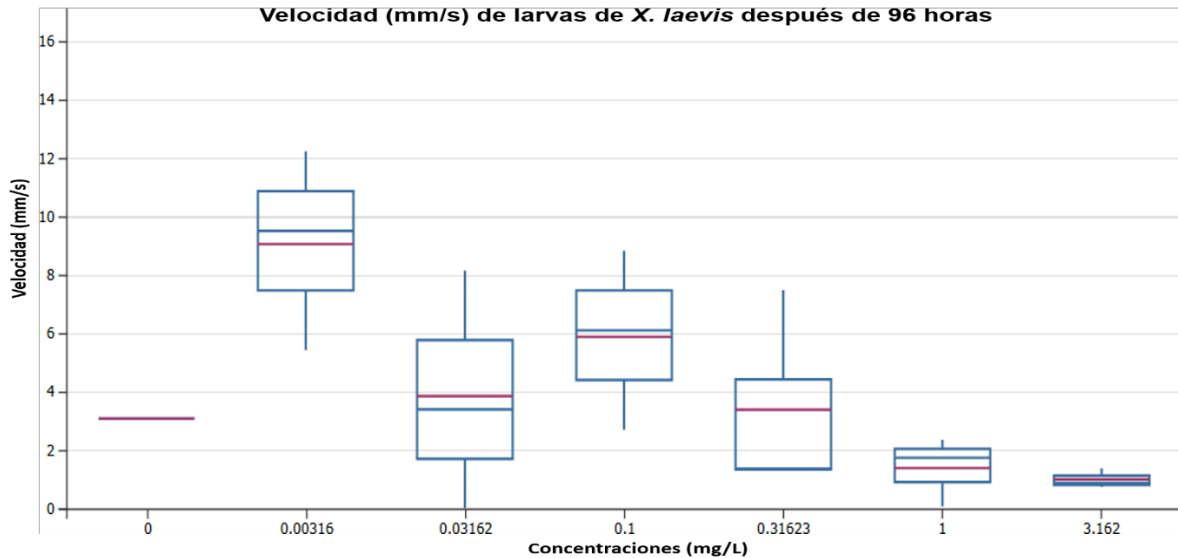


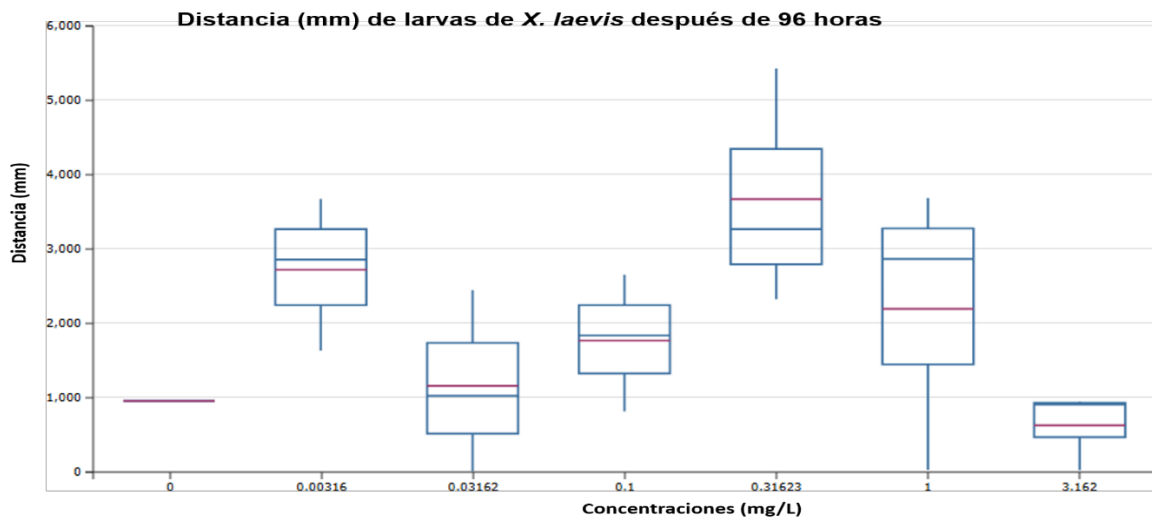
Figura 10. Principales malformaciones inducidas por o-desmetilvenlafaxina por concentración.

12.2 Evaluación de comportamiento



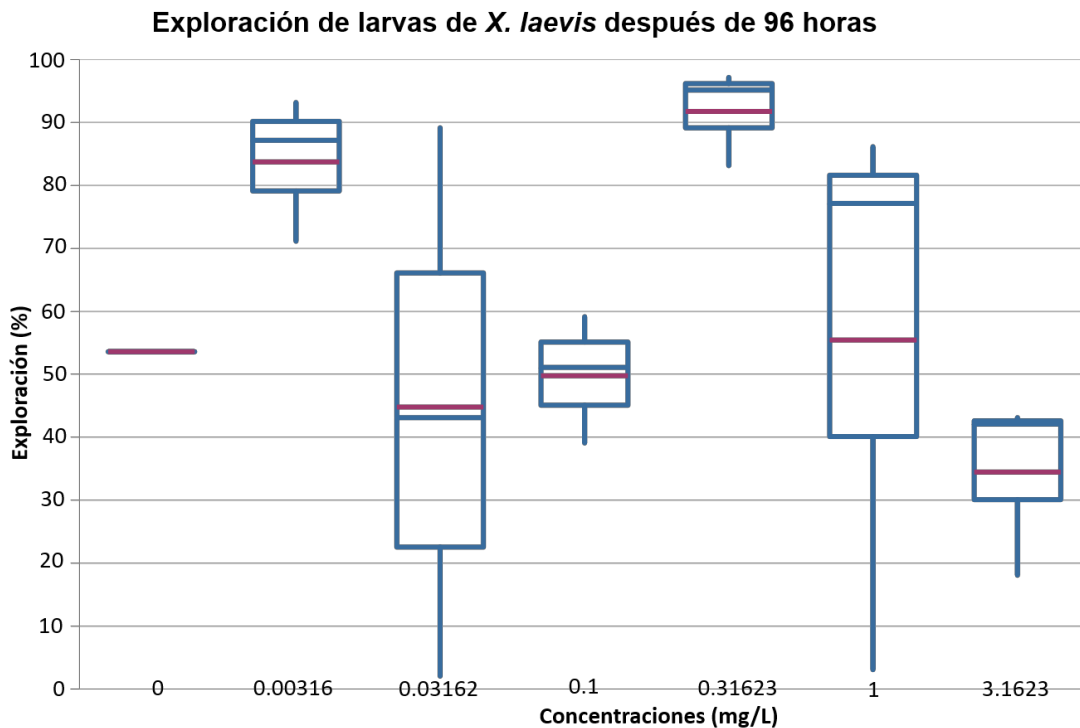
Gráfica 4. Velocidad (mm/s) de larvas de *Xenopus laevis* después de 96 horas.

De acuerdo con la gráfica 4, existe correlación entre las concentraciones expresadas en mg/L de o-desmetilvenlafaxina y la velocidad (mm/s) de desplazamiento larvario, ya que se observa que a mayor concentración la velocidad de desplazamiento es menor, a menor concentración se presentan momentos de hiperactividad.



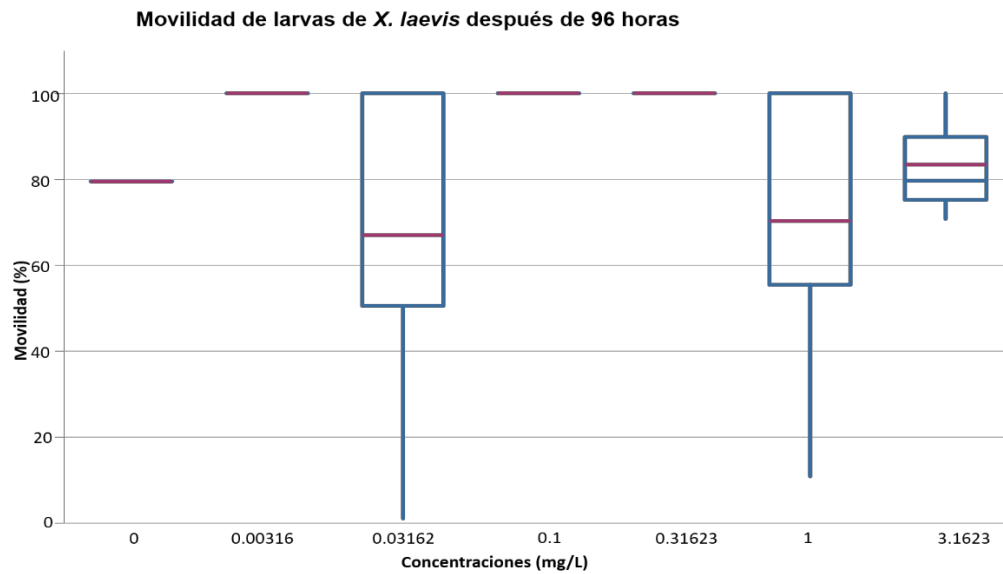
Gráfica 5. Distancia recorrida (mm) por larvas de *Xenopus laevis* después de 96 horas.

En la gráfica 5 puede notarse que las larvas tienden a tener una distancia total disminuida a mayores concentraciones, aunque en bajas concentraciones pueda observarse también este proceso. Esto podría explicarse por los cambios que provoca la o-desmetilvenlafaxina a nivel cerebral, con intercambio de momentos de hipoactividad e hiperactividad, y las malformaciones presentadas que no permiten que las larvas naden adecuadamente.



Gráfica 6. Exploración de larvas de *Xenopus laevis* después de 96 horas.

Según los datos de la gráfica 6, las larvas tienen un sentido de exploración aumentado debido a la desinhibición asociada a la exposición a ODMVFX, lo que indica que las larvas de *Xenopus laevis* mantienen un alto nivel de exploración incluso después de haber explorado repetidamente su entorno, mostrando síntomas de efecto ansiogénico.



Gráfica 7. Movilidad de larvas de *Xenopus laevis* después de 96 horas.

La movilidad de las larvas se muestra aumentada, según se observa en la gráfica 7, esto puede deberse a que los desplazamientos totales desde el punto de partida fueron distantes. Sin embargo, algunas de las larvas tuvieron la tendencia de moverse en círculos, lo que disminuye su movilidad, aunque su exploración sea mayor.

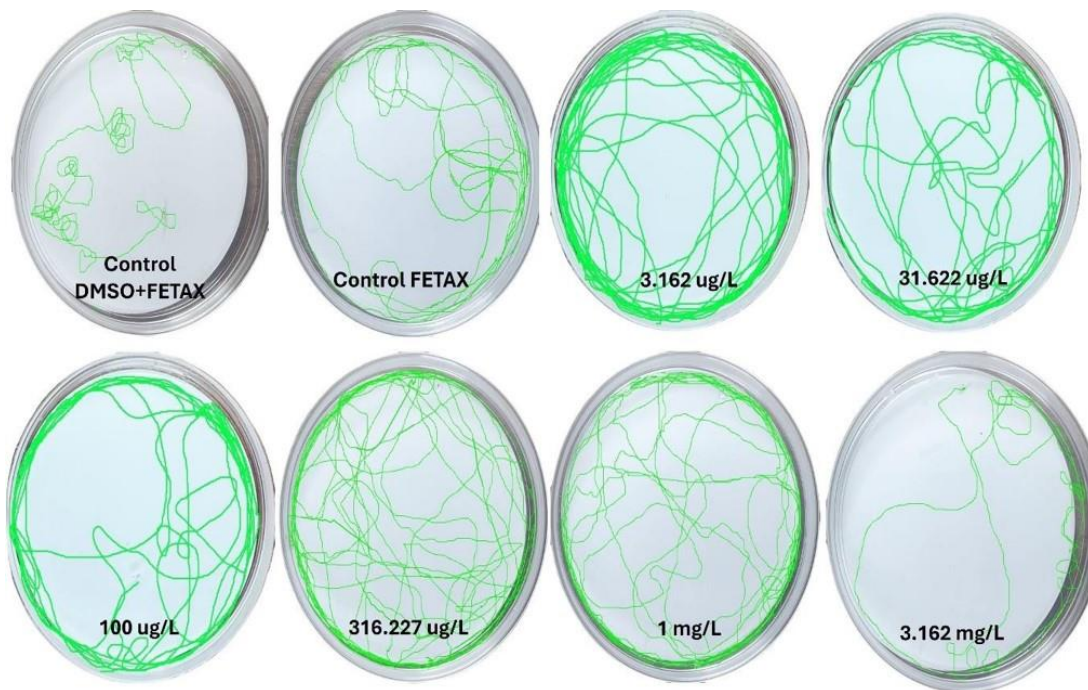


Figura 11. Representación de movilidad de larvas de *X. laevis*.

13. DISCUSIÓN

Los productos farmacéuticos con liberados al ambiente, y se detectan posteriormente en matrices de agua (incluyendo potable y salada) y limo (Jijie et al, 2021; Plhalova et al, 2020), principalmente debido a la incapacidad del sistema de aguas residuales (Martin et al, 2012). Los metabolitos de los fármacos son moléculas diseñadas para interactuar bioquímicamente, por lo tanto, son capaces de bioacumularse en los organismos acuáticos, lo que conlleva riesgo ecológico (Wilkinson et al, 2022).

Las condiciones de vida de los últimos años han favorecido el aumento en la prescripción de antidepresivos (Sehonova et al, 2018), lo que ha hecho que aumente su detección en aguas superficiales. La venlafaxina y su metabolito ODMVFX son difíciles de eliminar (Qu et al, 2019) y son recalcitrantes (Arlós et al., 2015). La foto degradación y biodegradación ocurre muy lentamente en la superficie del agua y no es una ruta de eliminación definitiva (Rúa-Gómez & Püttmann, 2013).

Diversos artículos mencionan que este tipo de fármacos, cuyas concentraciones detectables son bajas, pueden afectar el equilibrio medio ambiental y las funciones fisiológicas de diversos organismos acuáticos. Aunque a nivel ambiental, las concentraciones encontradas no representan una amenaza para la mortalidad de las especies, pueden generarse efectos subletales que deterioran la calidad de los seres vivos afectados y pueden propagarse a las siguientes generaciones (Blahova et al, 2021).

Tanto la venlafaxina como la ODMVFX son fármacos neuroactivos, cuyo impacto metabólico es al sistema nervioso central, provocando un efecto sedante que puede presentarse en la biota acuática (Ribeiro et al, 2022). La O-desmetilvenlafaxina posee una estructura química similar a la venlafaxina, por lo tanto, es previsible que posean efectos ecotoxicológicos similares (Qu et al, 2019). La configuración atómico molecular en los antidepresivos permite observar un anillo aromático, un grupo de fluorobenceno y el grupo nitro, que se consideran potencialmente mutágenos y componentes carcinógenos capaces de inducir daño del ADN. En consecuencia, es posible observar daño en el ADN, como en hemocitos de

mejillones expuestos a la venlafaxina (Lacaze et al., 2015), lo que impacta desfavorablemente en la biosfera general debido al latente bioalmacenamiento en las estructuras celulares de la fauna, aumentando su toxicidad a medida que los depredadores de la cúspide se alimentan de presas que han acumulado toxinas durante su cadena alimentaria, estos compuestos químicos, pueden presentar posibles interferencias hormonales, y por ende ocasionar alteraciones en la reproducción y el comportamiento de los organismos, alterando su desarrollo normal.

Durante este estudio de toxicidad a ODMVFX se llevó a cabo la prueba en embriones durante 96 horas a las siguientes concentraciones: 3.162 mg L⁻¹, 1 mg L⁻¹, 0.3162 mg L⁻¹, 0.1 mg L⁻¹, 0.0316 mg L⁻¹ y 0.0031 mg L⁻¹. Los embriones de *Xenopus laevis*, son muy sensibles a los efectos de agentes tóxicos, debido a que durante las primeras 96 horas, experimentan el proceso de organogénesis, donde los órganos en desarrollo son altamente sensibles, además en las primeras etapas del desarrollo los embriones aún no desarrollan los sistemas de desintoxicación, lo que los hace más vulnerables a los efectos tóxicos de los compuestos químicos, y permite detectar efectos a concentraciones bajas y obtener resultados en poco tiempo.

Si bien la venlafaxina es un fármaco ampliamente estudiado, su metabolito activo o-desmetilvenlafaxina (ODMVFX) no ha sido objeto de tantos estudios ecotoxicológicos específicos y detallados, por lo que los datos conocidos acerca de la CL₅₀ corresponden a VFX. Por ejemplo, en crustáceos (*Daphnia magna*) expuestos a venlafaxina se encontró una CE₅₀ de inmovilización y CL₅₀ letal con valor de 141.3 mg L⁻¹, según lo describió Minguez et al (2014). Por otra parte, un análisis experimental realizado en algas verdes (*Raphidocelis subcapitatai*) calculó la IC₅₀ de 47.5 mg/L (Minguez et al, 2018).

Debido a la poca información hallada del metabolito activo (ODMVFX) es importante estudiar este fármaco ya que tiene potencial para formar otro tipo de compuestos mediante reacciones de oxidación e hidrólisis, generando productos que en ciertas concentraciones resultan aún más tóxicos, como la N-nitrosodimetilamina (Llorca et

al, 2019), y que a largo plazo al estar en contacto con los organismos acuáticos causan efectos subletales, como modificaciones en la progresión del desarrollo celular, la factibilidad de subsistencia y la valoración en la tasación de procreación. Sin embargo, debe considerarse que el comportamiento de los compuestos químicos es variable, debido a numerosos factores, como la presencia de otros contaminantes, temperatura, luz, etc. en las matrices acuáticas.

Los resultados hallados en este estudio indicaron un valor relevante de CL_{50} para ODMVFX de 2.5475 mg/L, concentración media de malformaciones (CE_{50}) de 2.16264 mg/L y un índice teratogénico de 1.1783 mg/L. La tasa de mortalidad entre los embriones expuestos es relativamente mayor conforme aumenta la dosis de exposición en comparación con los controles, lo que correlaciona directamente con la dosis de exposición (Ribeiro et al, 2022).

Las mediciones de longitud desde la cabeza a la cola en larvas de *Xenopus laevis*, después de 96 horas de exposición a distintas concentraciones de ODMVFX, se muestran en la Gráfica 3. Los datos sugieren una relación entre las dimensiones de las larvas y las concentraciones de ODMVFX, donde a mayor concentración el tamaño de las larvas es menor, además las larvas presentan un tamaño disminuido al compararlas con los grupos control ($p < 0.05$).

La disminución en la longitud y el tamaño y pigmentación de los ojos afectan las capacidades de locomoción y visión de los especímenes expuestos tanto a venlafaxina como a o-desmetilvenlafaxina, lo que los pone en desventaja con respecto a la búsqueda de alimento o la evasión de depredadores, y conlleva la disminución de la supervivencia en ambientes acuáticos (Rodrigues et al, 2023).

Existen estudios previos que muestran la sensibilidad de diversos organismos a los antidepresivos, en especial a venlafaxina y algunas ocasiones a su metabolito o-desmetilvenlafaxina. ODMVFX es un fármaco con altas tasas de malformaciones, las larvas expuestas a este fármaco manifiestan despigmentación y deformidades de la columna vertebral y reflejos motores deteriorados (Schultz et al, 2010).

Las pruebas de toxicidad en diferentes especies reportan diversas malformaciones, entre las cuales destacan anomalías en la pigmentación (despigmentación) en ojos principalmente, aunque en algunos especímenes se observó en otras partes del cuerpo, varios tipos de edema (principalmente abdominal, cardíaco o pericárdico) y malformaciones en el desarrollo de la cola, la cabeza, ojos o severas (todo el cuerpo) (Blahova et al, 2021), además de malformaciones en el recto y el intestino, donde no se enrolla adecuadamente según la etapa de crecimiento o no es proporcional al tamaño de la larva. En *Danio rerio* se observan cambios en la pigmentación en embriones y adultos (Rodrigues et al, 2023).

En *Xenopus laevis* se observan morfologías anormales como malformación en ojos, presentando despigmentación ocular, alteraciones en el desarrollo de la notocorda, anomalía axial menor simple (columna vertebral curvada) y la cola (corta o curva), distintos edemas: cardíaco (provocando la acumulación de fluido en la cavidad pericárdica), abdominal (acumulación excesiva de líquidos y enrollamiento incorrecto del intestino), y además de malformaciones gastrointestinales, en especial en la zona rectal. En peces cebra también se reportan edemas en el saco vitelino (Rodrigues et al, 2023).

Durante la formación de los embriones de *Xenopus laevis*, el saco vitelino perdura durante las primeras horas de exposición hasta la eclosión de los embriones, por lo que en esta etapa la sensibilidad de los organismos es mayor y se pueden ocasionar mayores malformaciones durante la exposición a ODMVFX debido al alto contenido de fosfolipoproteínas en el saco vitelino (Halbach et al, 2020), ya que si el metabolismo de los lípidos involucrados se desregula, ocasiona un bloqueo en la absorción de nutrientes, y con ello provoca un aumento en la tasa de mortalidad (Syahbirin et al, 2017).

En anfibios (*Xenopus tropicalis*) se presenta retraso del desarrollo (el crecimiento es disminuido mientras mayor sea la concentración de fármaco), edema del corazón y saco vitelino (Sehonova et al, 2019), también se manifiestan problemas en el desarrollo cardíaco y el rendimiento cardiovascular (Thompson et al, 2022), lo que se relaciona con lo observado en esta investigación, utilizando *Xenopus laevis*, en

la examinación de la frecuencia con la que se manifiestan edemas cardíacos, implicando acumulación de fluidos en el tejido cardíaco, donde el corazón se ve visiblemente alterado en cuanto a su forma y ubicación, además de la formación de edemas que frecuentemente se extienden hasta el abdomen. Dichas alteraciones pueden deberse a la modificación de la glucólisis a la β -oxidación, alterando el modo en que la energía se procesa en las células (Brivio et al, 2023), además, el proceso metabólico de la ODMVFX se manifiesta con un incremento en la disponibilidad de serotonina entre las células pre y postsinápticas (Thompson et al, 2023), lo que contribuye a que el corazón se desarrolle prematuramente y existan malformaciones durante este proceso.

En cuanto al análisis del comportamiento, durante las primeras 48 horas de observación los movimientos locomotores son disminuidos a excepción de la presencia de estímulos externos, en cuyo caso el movimiento dura poco y es lento. A las 96 h de exposición los controles muestran menos movilidad y rango de exploración, que aquellos expuestos a o-desmetilvenlafaxina donde se identifica aumento de la actividad (hiperactividad a menores concentraciones), sin embargo, la mayor concentración presenta menor movilidad, esto posiblemente debido a las malformaciones presentadas (alteraciones en cola y presencia de edemas), así mismo se observa una transición entre períodos de hiperactividad e hipoactividad durante el tiempo de observación.

Las larvas muestran comportamientos de respuesta alterados a los estímulos externos, como la luz, sonido, movimiento del agua, vibraciones, etc. El estado hiperactivo durante el proceso de transición de luz-oscuridad en las larvas se denomina respuesta visomotora (Ganzen et al, 2021). Por otra parte, las larvas tienen un sentido de exploración aumentado debido a la desinhibición asociada a la exposición a ODMVFX, lo que indica *X. laevis* mantienen un alto nivel de exploración incluso después de haber explorado repetidamente su entorno, mostrando síntomas de efecto ansiogénico. Las larvas expuestas pasaron más tiempo en la periferia, comparado con el control que estaba en el centro de la caja Petri de observación,

por lo que puede decirse que la exposición a ODMVFX incrementa el comportamiento de tigmotaxis (Costa-Araújo & Malafaia, 2020).

En *Danio rerio* se ha estudiado el desarrollo del cerebro durante la exposición a ODMVFX, encontrándose una alteración en la neurogénesis del área preóptica e hipotálamo, lo que se correlaciona con los cambios de comportamiento observados (Thompson et al, 2017), en general la distancia de natación se ve disminuida con el aumento de las concentraciones, y en conjunto con las malformaciones se obtienen embriones con hipoactividad, aunque algunos embriones también presentan alteraciones con momentos de hiperactividad seguidos de otros de hipoactividad (Moreira et al, 2022), además algunas de las larvas de *Xenopus laevis* a las 96 h de exposición a ODMVFX aumentan el rango de exploración, mientras otras disminuyen la actividad, lo cual concuerda con lo reportado por Maulvault et al, (2018).

La ODMVFX tiene efectos en la reproducción y comportamiento de los peces, *Danio rerio* (Rodrigues et al, 2023), lo que se asocia a las disminuciones de hormonas circulantes; por otra parte, al modificar los niveles de monoaminas en el cerebro la ODMVFX afecta la respuesta al estrés y la actividad alimentaria, manifestando niveles de cortisol elevados (Melnik-Lamont, 2014; Thompson & Vijayan, 2021). Por lo que el proceso de actividad alimentaria se ve afectada, perjudicando el suministro de energía necesaria para la actividad locomotora, afectando el comportamiento natatorio (Costa-Araújo & Malafaia, 2020).

La modificación del comportamiento también puede explicarse por el incremento de actividad neuronal en las áreas cerebrales relacionadas con las funciones cognitivas, como el hipotálamo, lo que se observa en la disminución de las respuestas sensoriales, en comparación con los controles. Además, tanto la venlafaxina y la o-desmetilvenlafaxina aumentan el comportamiento agresivo en cangrejos y reducen o inhiben la locomoción en peces expuestos en la oscuridad en función de la dosis (Atzei et al, 2021). En anfibios se altera el comportamiento, la velocidad de natación, la eficiencia de camuflaje, distancia y movilidad (Sehonova

et al, 2019). En el pez cebra las larvas parecen “congelarse” al exponerse a la luz, y al retirar la luz existe un período de hiperactividad (Thompson et al, 2017).

Las respuestas de escape se ven ralentizadas (Painter et al, 2009), así como el tiempo de captura de presas (Bisesi et al, 2014). En crustáceos (*Carcinus maenas*) se identificaron alteraciones locomotoras (Chabenat et al, 2021) y en mosquitos (*Gambusia holbrooki*) se presentaron alteraciones de locomoción en la exposición a la luz.

Lo anterior puede explicarse debido a que la ODMVFX puede ejercer una afectación en la maduración de las redes neuronales involucradas en el control motor, lo que se manifiesta como variaciones en el dinamismo de locomoción. Por otra parte, la reacción a la luz/oscuridad o la modificación de la actividad a estímulos externos podría estar relacionada por la modificación de la modulación de los sistemas de neurotransmisión serotoninérgico y noradrenérgico, por lo tanto, la o-desmetilvenlafaxina como metabolito, es un potencial disruptor neuroendocrino (Melnik-Lamont, 2014).

En pruebas experimentales algunos organismos (*P. promelas*), expuestos a distintas concentraciones (0,88 y 8,8 µg/L) presentan un efecto de órmesis, sin efectos adversos significativos en la supervivencia y desarrollo (Parolini et. al., 2011), esto podría explicarse por la capacidad de adaptación (Sehonova et al, 2018) de algunas especies a los cambios ambientales.

La o-desmetilvenlafaxina posee la capacidad inherente de enlazar mediante uniones intermoleculares de hidrógeno con residuos de aminoácidos: ASP-1190 y VAL-1144, lo que puede tener un efecto negativo durante la conformación espacial de las estructuras proteicas enzimáticas, durante los procesos de unión al sustrato, lo que se reflejará en la disminución de la actividad enzimática y con ello, se manifestarán efectos macroscópicos como modificaciones de las funciones neurológicas y alteraciones locomotoras, por la disminución de los niveles de metilación enzimática (Chen et al, 2025).

Recientemente, la venlafaxina y su metabolito, o-desmetilvenlafaxina ha sido añadidos a la lista de vigilancia de la Unión Europea (Gómez-Cortes et al, 2020; Ribeiro et al, 2022) y son consideradas como sustancias prioritarias que deben ser controladas pues representan un riesgo potencial en el ambiente en aguas europeas (Ribeiro et al, 2022), además debe considerarse el potencial de bioacumulación que representa la o-desmetilvenlafaxina y su interacción con otros componentes de las matrices acuáticas. Qu et al (2019) describen que la coexposición de venlafaxina o su metabolito (ODMVFX) con microplásticos aumenta su toxicidad, biodisponibilidad y factor de bioacumulación hasta 10 veces, ya que los microplásticos actúan como un vehículo para el antidepresivo.

Debido a los pocos datos existentes sobre toxicidad de ODMVFX, el punto CME se considera menos sensible, lo cual destaca la importancia de realizar más pruebas a largo plazo. Singh et al. (2022) proporcionaron valores de PNEC de 653, 1060 y 7680 ng/L para algas, dáfnidos y peces respectivamente, lo que indicaría que la o-desmetilvenlafaxina representa un riesgo nivel medio para el ambiente.

En el futuro, este enfoque podría ampliarse también a otros medios ambientales, como los sedimentos, los suelos y la biota. Esto permitiría el desarrollo de conjuntos de datos sobre la contaminación a escala mundial, que serán muy valiosos para la consecución con éxito los Objetivos de Desarrollo Sustentable, al buscar la optimización de la calidad del agua, al enfocarse en la disminución de la polución, eliminación de vertidos y la minimización de descarga de sustancias químicas peligrosas, además de aguas residuales no tratadas en el medio acuático (Wilkinson, et al, 2022).

14. CONCLUSIONES

De acuerdo con el presente estudio, la o-desmetilvenlafaxina indujo toxicidad en embriones de *Xenopus laevis*. La exposición a este fármaco elevó la tasa de mortalidad. También se encontró que la exposición alteró el desarrollo normal de las larvas, manifestando un efecto teratogénico. Además, fue capaz de inducir alteraciones de comportamiento (rango de movilidad, rango de exploración, distancia máxima recorrida y velocidad) y cambios en la respuesta visomotora. Estos resultados mostraron que la exposición a este fármaco puede poner en potencial riesgo a las especies acuáticas, por lo que resalta la importancia de realizar estudios no solo de los fármacos, sino de sus metabolitos, con la finalidad de conocer con mayor detalle los posibles impactos medioambientales, fomentando la sostenibilidad en la ejecución de programas de seguimiento con evaluación de riesgos.

15. REFERENCIAS

1. AHFS (2022) "Venlafaxina". *American Society of Health-System Pharmacists*. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a694020-es.html> [Consulta: 05 julio 2024]
2. Alonso, C. & Pérez, L. (2023) "Estrés oxidativo: medición, manipulación y aplicación en Ecología y Evolución del Comportamiento", *Etologuía*, 29:39-69. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10261/340812>
3. Álvarez, Molina-Maya & Recalde-Parra (2021). "Contaminantes emergentes en aguas y remediación de suelos con nanopartículas", *Alianzas y tendencias BUAP*, 6(24):50-74. Disponible en: <http://doi.org/10.5281/zenodo.5594782> [Consulta: 20 abril 2024]
4. Alves et. al., (2023) "Neurotoxicological effects of venlafaxine on *Caenorhabditis elegans* and *Danio rerio*." *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2023.109658>

5. Alzola-Andrés et al. (2023) “El impacto ambiental de los medicamentos: una mirada desde la farmacia hospitalaria.” *Farmacia Hospitalaria*. 13-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.09.010>
6. Anze, R., Franken, M., Zaballa, M., Renee P., M., Zeballos, G., Cuadros, M., Canseco, A., De la Rocha, A., Estellano, V.H., Del Granado, S. ., (2007) “Bioindicadores en la detección de la contaminación atmosférica en Bolivia” *Revista Virtual REDESMA*. Disponible en: https://cebem.org/revistaredesma/vol1/pdf/redesma0101_art03.pdf
[Consulta: 25 noviembre 2024]
7. Arlos et al (2015) “Distribution of selected antiandrogens and pharmaceuticals in a highly impacted watershed.” *Water Research*, 72, 40-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.11.008>
8. Ariza-Castro, N., Courant, F., Dumas, T., Marion, B., Fenet, H., Gomez, E. (2021) “Elucidating venlafaxine metabolism in the Mediterranean mussel (*Mytilus galloprovincialis*) through combined targeted and non-targeted approaches”, *Sci Total Environ*, 20:779. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146387>
9. Annok, P., Singh, R.R., Burakham, R., Pérez-Fuentetaja, A., Aga, D.S. “Selective Uptake and Bioaccumulation of Antidepressants in Fish from Effluent-Impacted Niagara River”, *Environmental Science and Technology*. 51, 18, 10652-10662. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b02912>
10. ASTM (American Society for Testing and Materials). (1998) Standard Guide for Conducting the Frog Embryo Teratogenesis Assay—*Xenopus* (FETAX). ASTM E1439—91. In: Annual Book of ASTM Standards, Philadelphia. Disponible en: <https://doi.org/10.1520/E1439-98>
11. Atzei et. al., (2021) “Developmental neurotoxicity of environmentally relevant pharmaceuticals and mixtures thereof in a zebrafish embryo behavioural test.” *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(13), 6717. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph18136717>
12. Bantle et. al., (1991) “Atlas of Abnormalities: a guide for the performance of FETAX”. Oklahoma State University. Disponible en:

- <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:81064267> [Consulta: 23 enero 2024]
13. Bisesi et al (2014). "Reprint of: Effects of the antidepressant venlafaxine on fish brain serotonin and predation behavior." *Aquatic toxicology*, 151, 88-96. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2014.02.015>
 14. Blahova et al (2021) "Embryotoxicity of selective serotonin reuptake inhibitors-Comparative sensitivity of Zebrafish (*Danio rerio*) and African Clawed Frog (*Xenopus laevis*) embryos." *Applied Sciences*. 11(21). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/app112110015>
 15. British Geological Survey (2011) "Emerging contaminants in groundwater", *BGS Research, British Geological Survey*. Disponible en: <https://www.bgs.ac.uk/geology-projects/emerging-contaminants-in-groundwater/> [Consulta: 03 julio 2024]
 16. Brivio et al (2023) "Venlafaxine's effect on resilience to stress is associated with a shift in the balance between glucose and fatty acid utilization." *Neuropsychopharmacology*. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01633-0>
 17. Cardoner, A. N. (2013). "Desvenlafaxine. A New SNRI for the Treatment of Major Depression: A Literature Review" *Psiquiatría Biológica*, 20((1-2)), 2-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psiq.2013.06.001>
 18. Carotenuto, R., Pallota, M. M., Tussellino, M. (2023) "Xenopus laevis (Daudin, 1802) as a Model Organism for Bioscience: A Historic Review and Perspective", *Biology*, 12(6), 890. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biology12060890>
 19. Cazenave, J., Amé, MV., Menone, ML. (2005) "Principios de Ecotoxicología. Biomarcadores de Contaminación", *Editorial de la Universidad Nacional de la Plata*, 291-304 Disponible en: https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/161075/CONICET_Digital_Nro.35363d61-e028-4767-8fbd-7cf21bacef4c_A1.pdf?sequence=5&isAllowed=y [Consulta: 21 mayo 2024]

20. Chabenat et al (2021). "Effects of Environmental antidepressants on colour change and locomotor behavior in juvenile crabs, *Carcinus maenas*." *Aquatic Toxicology*, 234, 105808. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2021.105808>
21. Chen et al (2025) "Study on the developmental, behavioral toxicity, and toxicological mechanism of the antidepressant drug venlafaxine and its active metabolites in zebrafish." *Environmental Toxicology and Chemistry*. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/etojnl/vgae055>
22. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Navarra. (2014). "Desvenlafaxina", *Informe de Evaluación Terapéutica*. Disponible en: https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/C59776F0-9A32-4B1B-810C-9B190206795A/318936/FET_2015_3_I.pdf [Consulta: 22 abril 2024]
23. Commonwealth of Australia (2017) "Environmental and climate change. Emerging contaminants", *The Commonwealth Secretary-General*. Disponible en: <https://thecommonwealth.org/our-work/environment-and-climate-change> [Consulta: 03 julio 2024]
24. Correia, A. & Marcano, L. (2015) "Presencia y eliminación de compuestos farmacéuticos en plantas de tratamientos de aguas residuales. Revisión a nivel mundial y perspectiva nacional", *Boletín de Malariología y Salud Ambiental*, 55 (1), 1:18 Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-46482015000100001&lng=es&tlng=es [Consulta: 26 abril 2024].
25. Costa-Araújo & Malafaia (2020) "Can short exposure to polyethylene microplastics change tadpoles' behavior? A study with neotropical tadpole species belonging to order anura (*Physalaemus cuvieri*)." *Journal of Hazardous Materials*. 391. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.122214>
26. da Silva, et. al., (2023) "Lactational exposure to venlafaxine provokes late repercussions on reproductive parameters in male rat offspring." *J Appl Toxicol*. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jat.4389>

27. De la Hija, M., Arroyo-Pineda, V., Díaz-Guerra, M. (2014). "Desvenlafaxina", *Servicio de Salud de Castilla-La Mancha*. Disponible en: <https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/desvenlafaxina.pdf> [Consulta: 22 abril 2024]
28. DoD (2009) "Emerging chemicals of environmental concern", *Department of Defense of United States of America*. Disponible en: <https://www.esd.whs.mil/DD/> [Consulta: 03 julio 2024]
29. Feito, R., Valcárcel, Y., Catalá, M. (2013) "Preliminary data suggest that venlafaxine environmental concentrations could be toxic to plants", *Chemosphere*, 90:7, 2065-2069. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.09.028>
30. Ganzen et al (2021) "Drug screening with zebrafish visual behavior identifies carvedilol as a potential treatment for an autosomal dominant forms of retinitis pigmentosa." *Scientific reports*. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89482-z>
31. García-Galán, M. J., Arashiro, L., Santos, L., Insa, S., Rodríguez-Mozaz, S., Barceló, D., Ferrer, I. y Garfí, M., (2020). "Fate of priority pharmaceuticals and their main metabolites and transformation products in microalgae-based wastewater treatment systems", *Journal of Hazardous Materials*. 390. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.121771>
32. García-Rodríguez, M. (2009). "La hidrosfera. El ciclo del agua. La contaminación del agua. Métodos de análisis y depuración. El problema de la escasez del agua" en *Biología y Geología*. Cenoposiciones (pp. 1-25). Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Manuel-Rodriguez-80/publication/263925744_La_hidrosfera_El_ciclo_del_agua_La_contaminacion_del_agua_Metodos_de_analisis_y_depuracion_El_problema_de_la_escasez_del_agua/links/5486d67c0cf2ef34478c2e1e/La-hidrosfera-El-ciclo-del-agua-La-contaminacion-del-agua-Metodos-de-analisis-y-depuracion-El-problema-de-la-escasez-del-agua.pdf [Consulta: 19 abril 2024]
33. Gasser, G., Pankratov, I., Elhanany, S., Werner, P., Gun, J., Gelman, F., Lev, O., (2012) "Field and laboratory studies of the fate and enantiomeric

- enrichment of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine under aerobic and anaerobic conditions.” *Chemosphere* 88, 98–105. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.02.074>
34. Gil, M.; Soto, A.; Usma, J.; Gutiérrez, O. (2012) “Contaminantes emergentes en aguas, efectos y posibles tratamientos”, *Producción+ Limpia*, 7 (2): 52-73. Disponible en: <https://bit.ly/3h8dzv5> [Consulta: 20 abril 2024]
35. GTLAB (2024) “Resguardar la vida- Ecotóxicos: La naturaleza amenazada”, *GTLab*. Disponible en: <https://www.gtlab.com.ar/interesante/ecotoxicos-la-naturaleza-amenazada/#:~:text=Ocasionan%20graves%20problemas%20de%20salud,algunos%20act%C3%BAan%20como%20disruptores%20end%C3%B3crinos> [Consulta: 04 julio 2024]
36. Gomez, E., Boillot, C., Martínez, MJ., Munaron, D., Mathieu, O., Courant, F., Fenet, H. (2021) “In vivo exposure of marine mussels to venlafaxine: bioconcentration and metabolization”, *Environ Sci Pollut Res Int*, 28(48):68862-68870. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14893-4>
37. Gomez-Cortes (2020) Selection of substances for the 3rd Watch List under the Water Framework Directive (EUR 30297 EN). *Publications Office of the European Union*. Luxembourg. Disponible en: <https://doi.org/10.2760/240926>
38. Gómez-Regalado, M.C., Martín, J., Hidalgo, F., Santos, J.L., Aparicio, I., Alonso, E., Zagra-Gómez, A. (2023) “Accumulation and metabolization of the antidepressant venlafaxine and its main metabolite o-desmethylvenlafaxine in non-target marine organisms *Holothuria tubulosa*, *Anemonia sulcata* and *Actinia equina*”, *Marine Pollution Bulletin*, 192:115055. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2023.115055>
39. González, C., Vallarino, A., Pérez, J., Low, A. (ed) (2014) “Bioindicadores: guardianes de nuestro futuro ambiental”, *Instituto Nacional de Ecología y Cambio Climático*, México, pp: 21-65 Disponible en: <https://agua.org.mx/wp-content/uploads/2017/11/Bioindicadores-Guardianes-de-nuestro-futuro-ambiental.pdf> [Consulta: 25 abril 2024]

40. Guadarrama-Tejas, R., Kido-Miranda, J., Roldan-Antunez, G., & Salas-Delgado, M. (2016). "Contaminación del agua", *Revista de Ciencias Ambientales y Recursos Naturales*, 2(5), 1–10. Disponible en: <https://www.ecorfan.org/spain/researchjournals/Ciencias Ambientales y Recursos Naturales/vol2num5/Revista de Ciencias Ambientales y Recursos Naturales V2 N5.pdf> [Consulta: 15 mayo 2024]
41. Halbach et al (2020) "Yolk sac of zebrafish embryos as backpack for chemicals?" *Environmental Science & Technology*, 54, 10159-10169. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c02068>
42. Hernández, A. (2014) "Farmacología general. Una guía de estudio. Capítulo 8: Metabolismo de fármacos", *Editorial McGraw-Hill*, 1:242. ISBN: 97860715110525. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1489§ionid=96949059> [Consulta: 25 octubre 2024]
43. IMSS (2025) "Listados Institucionales de Insumos para la Salud (antes Cuadros Básicos y Farmacovigilancia)". *Gobierno de México*. Disponible en: <https://www.imss.gob.mx/profesionales-salud/cuadros-basicos> [Consulta: 27 marzo 2025]
44. INEGI (2015) Encuesta Nacional de los Hogares. Tabulados. Disponible en: www.inegi.org.mx [Consulta: 27 marzo 2025]
45. Instituto Mexicano de Tecnología del Agua (2021) "Perspectivas de los contaminantes emergentes en el mundo", *Secretaría de Medio Ambiental y Recursos Naturales*. Disponible en: <https://www.gob.mx/imta/articulos/perspectivas-de-los-contaminantes-emergentes-en-el-mundo?idiom=es> [Consulta: 17 mayo 2024]
46. Jaimes, U.J, Vera, S.J. (2020) "Los contaminantes emergentes de las aguas residuales de la industria farmacéutica y su tratamiento por medio de la ozonización", *Informador Técnico*. Disponible en: <https://doi.org/10.23850/22565035.2305>

47. Jijie et al (2021) "Zebrafish as a Screening Model to Study the Single and Joint Effects of Antibiotics." *Pharmaceuticals (Basel)*. 14(6):578. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ph14060578>
48. Kilpinen, K., Devers, J., Castro, M., Tisler, S., Jorgensen, M., Mortensen, P., Christensen, J. (2023) "Catchment area, fate, and environmental risks investigation of micropollutants in Danish wastewater", *Environmental Science and Pollution Research*, 30:121107-121123. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11356-023-30331-z>
49. Kötke et al., (2024). "Occurrence and environmental risk assessment of pharmaceuticals in the Mondego River (Portugal)." *Heliyon*, 18:10(15). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e34825>
50. Lacaze et al (2015). "Genotoxic and immunotoxic potential effects of selected psychotropic drugs and antibiotics on blue mussel (*Mytilus edulis*) hemocytes." *Environmental Pollution*. 202, 177-186. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2015.03.025>
51. Laimou-Geraniou, M., Quireyns, M., Boogaerts, T., Van Wichelen, N., Heath, D., van Nuijs, A., Covaci, A., Heath, E. (2023) "Retrospective spatiotemporal study of antidepressants in Slovenian wastewaters", *Science of The Total Environment*, 903:166586. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.166586>
52. Lajeunesse, A., Smyth, S.A., Barclay, K., Sauvé, S., Gagnon, C. (2012) "Distribution of antidepressant residues in wastewater and biosolids following different treatment processes by municipal wastewater treatment plants in Canada", *Water Res*, 46(17): 5600-5612. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2012.07.042>
53. Larramendi Benítez EM, Millán Verdecia G, Plana Castell MA. (2021) "Escasez y contaminación del agua, realidades del siglo XXI", *16 de Abril* 60 (259): Disponible en: http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/854 [Consulta: 19 abril 2024]

54. Lee, H., Kim, Y., Hamm, S.; Kim, M.; Kim, H. K.; Oh, J.-E. (2019). "Occurrence and distribution of pharmaceutical and personal care products, artificial sweeteners, and pesticides in groundwater from an agricultural area in Korea", *Science of the Total Environment*, 659, 168–176. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.12.258>
55. Llorca et. al. (2019) "Fungal biodegradation of the N-nitrosodimethylamine precursors venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine in water." *Environmental Pollution*. 246, 346-356. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.12.008>
56. López, D. (2020) "Venlafaxina o Desvenlafaxina." *menteAmente*. Disponible en: <https://www.menteamente.com/blog-salud-mental/venlafaxina-desvenlafaxina> [Consulta: 05 julio 2024]
57. Lorenzo, P., Moreno, A., Leza, J.C., Lizasoain, I., Moro, M.A., Portolés, A. (2017) "Velázquez. Farmacología Básica y Clínica", Editorial Médica Panamericana, 19ª edición. Ciudad de México, España, pp 295-305. ISBN: 978-607-8546-08-4. Disponible en: <https://www.medicapanamericana.com/es-US/libros/velazquez-farmacologia-basica-y-clinica-19a-edicion?srsId=AfmBOoq7V2YYS2smhWnaeqgg0WOJILWDHk2EWWC77hjqCedi0euSJHQ10> [Consulta: 05 julio 2024]
58. National Center for Biotechnology Information (2024). "Compound Summary for CID 9816723, (+)-O-Desmethylvenlafaxine", *PubChem*. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/O-Desmethylvenlafaxine> [Consulta: 22 abril 2024]
59. NORMAN Bioassays Monitoring Database (2025) "O-desmethylvenlafaxine". *NORMAN Database System*. Disponible en: <https://www.norman-network.com/nds/bioassays/> [Consulta: 06 mayo 2025]
60. NORMAN Chemical Occurrence Database (2025) "O-desmethylvenlafaxine". *NORMAN Database System*. Disponible en: <https://www.norman-network.com/nds/empodat/> [Consulta: 06 mayo 2025]

61. NORMAN Ecotoxicology Database. (2025). WELCOME TO THE NORMAN NETWORK | NORMAN. Disponible en: <https://www.norman-network.com/nds/ecotox/> [Consulta: 06 mayo 2024]
62. NORMAN Passive Sampling Database (2025)) "O-desmethylvenlafaxine". *NORMAN Database System*. Disponible en: <https://www.norman-network.com/nds/passive/> [Consulta: 06 mayo 2024]
63. NORMAN (2012) "Emerging substances", *NORMAN Environmental Association*. Disponible en: <https://www.norman-network.net/?q=node/19> [Consulta: 03 julio 2024]
64. Ma et al., (2018) "Occurrence and source analysis of selected antidepressants and their metabolites in municipal wastewater and receiving surface water", *Environ Sci Process Impacts*, 20(7):1020-1029. Disponible en: <https://doi.org/10.1039/c8em00077h>
65. Manjarrés-López et al. (2024) "Assessment, distribution, and ecological risk of contaminants of emerging concern in a surface water-sediment-fish system impacted by wastewater" *Science of The Total Environment*. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.173358>
66. Martin et al (2012) "Occurrence of pharmaceutical compounds in wastewater and sludge from wastewater treatment plants: removal and ecotoxicological impact of wastewater discharges and sludge disposal." *J Hazard Mater*. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2012.04.068>
67. Martínez et al. (2014) "Occurrence of venlafaxine residues and its metabolites in marine mussels at trace levels: development of analytical method and a monitoring program." *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 406, pp 501-510. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1007/s00216-013-7477-x>
68. MayoClinic (2024) "Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)", *Fundación Mayo para la Educación y la Investigación Médicas*. Disponible en: [https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/depression/in-depth/ssris/art-20044825#:~:text=C%C3%B3mo%20funcionan%20los%20ISRS,nerviosas%20del%20cerebro%20\(neuronas\)](https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/depression/in-depth/ssris/art-20044825#:~:text=C%C3%B3mo%20funcionan%20los%20ISRS,nerviosas%20del%20cerebro%20(neuronas)) [Consulta: 22 julio 2024]

69. Maulvault, et al. (2018) "Differential behavioural responses to venlafaxine exposure route, warming and acidification in juvenile fish (*Argyrosomus regius*)" *Science of The Total Environmental*. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.04.015>
70. Mejía, D., Paredes, F., Licona, T., Salinas, L. (2016) "Histología: desde su origen hasta la actualidad", *Rev. Cient. Esc. Univ. Cienc. Salud*. 3(3), 1:47-57. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RCEUCS/pdf/RCEUCS3-1-2016-9.pdf> [Consulta: 02 mayo 2024]
71. Melnyk-Lamont et al (2014) "The Antidepressant Venlafaxine Disrupts Brain Monoamine Levels and Neuroendocrine Responses to Stress in Rainbow Trout." *Environmental Science & Technology*. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/es504331n>
72. Minguez et al (2018). "Joint effects of nine antidepressants on *Raphidocelis subcapitata* and *Skeletonema marinoi*: A matter of amine functional groups." *Aquatic toxicology*. 196, 117-123. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2018.01.015>
73. Montenegro, C. (2023) *Efectos tóxicos derivados de la contaminación ambiental por fármacos. Revisión de alcance*. "Tesis doctoral". Universidad Nacional de Colombia. Bogotá. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/85252> [Consulta: 15 diciembre 2024]
74. Moreira et al (2022) "Levels and effects of antidepressant drugs to aquatic organisms." *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicological & Pharmacology*. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2022.109322>
75. OCDE (2022) "OECD Data Explorer. Pharmaceutical market", *Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico*. Disponible en: [https://data-explorer.oecd.org/vis?df\[ds\]=DisseminateFinalDMZ&df\[id\]=HEALTH_PHMC%40DF_KEY_INDIC&df\[ag\]=OECD.ELS.HD&dq=BEL%2BCHL%2BNZL%2BESP%2BPRT%2BGBR%2BCAN%2BSWE%2BAUS%2BISL..DDD_10P3HB..N06A&pd=2018%2C2022&to\[TIME_PERIOD\]=false&vw=sr&ly\[cl\]=TIME_PERIOD&ly\[rs\]=MEASURE&ly\[rw\]=REF_AREA](https://data-explorer.oecd.org/vis?df[ds]=DisseminateFinalDMZ&df[id]=HEALTH_PHMC%40DF_KEY_INDIC&df[ag]=OECD.ELS.HD&dq=BEL%2BCHL%2BNZL%2BESP%2BPRT%2BGBR%2BCAN%2BSWE%2BAUS%2BISL..DDD_10P3HB..N06A&pd=2018%2C2022&to[TIME_PERIOD]=false&vw=sr&ly[cl]=TIME_PERIOD&ly[rs]=MEASURE&ly[rw]=REF_AREA) [Consulta: 22 julio 2024]

76. Oliveira et al., (2023) “Multi-level toxicity assessment of the antidepressant venlafaxine in embryos/larvae and adults of zebrafish (*Danio rerio*).” *Genet Mol Biol.* 8;46(3) Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2022-0377>
77. Paíga, P., Correia, M., João, M., Silva, A., Carvalho, M., Vieira, J., Jorge, S., Silva, J., Freire, C., Delerue-Matos, C. (2019) “Assessment of 83 pharmaceuticals in WWTO influent and effluent samples by UHPLC-MS/MS: Hourly variation”, *Sci Total Environ*, 648:582-600. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.08.129>
78. Painter et al (2009) “Antidepressants at environmentally relevant concentrations affect predator avoidance behavior of larval fathead minnows (*Pimephales promelas*).” *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28(12), 2677-2684. Disponible en: <https://doi.org/10.1897/08-556.1>
79. Parolini et. al., (2011) “Assessing the effects induced by ibuprofen on the freshwater bivalve *Dreissena polymorpha*.” *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 74(6), 1586-1594. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2011.04.025>
80. Peltzer et al (2013) “Cholinesterase activities and behavioral changes in *Hypsiboas pulchellus* (Anura: Hylidae) tadpoles exposed to glufosinate ammonium herbicide”. *Ecotoxicology*. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10646-013-1103-8>
81. Peluso et. al., (2024) “Toxicological effects of the emerging contaminant ivermectin on *Physalaemus santafecinus* larvae.” *International Journal of Environment and Health*. Disponible en: <https://doi.org/10.1504/IJENVH.2024.144133>
82. PHARMS UBA Database (2025) “Base de datos – Productos farmacéuticos en el medio ambiente”. *Umwelt Bundesamt*. Disponible en: <https://www.umweltbundesamt.de/en/database-pharmaceuticals-in-the-environment-0#undefined> [Consulta 06 mayo 2024]

83. Píhalová et al (2020) "Evaluation of tramadol hydrochloride toxicity to juvenile zebrafish-morphological, antioxidant and histological responses". *Appl. Sci.* 10(7). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/app10072349>
84. PubMed (2024) "Desvenlafaxine", *PubMed*. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/125017> [Consulta 20 julio 2024]
85. Puri et. al., (2023) "Emerging Environmental contaminants: A global perspective on policies and regulations." *Journal of Environmental Management*. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2023.117344>
86. Qu et. al., (2019) "Enantiospecific toxicity, distribution and bioaccumulation of chiral antidepressant venlafaxine and its metabolite in loach (*Misgurnus anguillicaudatus*) co-exposed to microplastic and the drugs." *Journal of hazardous materials*. 370, 203-211. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.04.041>
87. Ribeiro, O., Félix, L., Ribeiro, C., Castro, B., Tiritan, M. E., Monteiro, S. M., Carrola, J. S. (2022) "Enantioselective Ecotoxicity of venlafaxine in Aquatic Organisms: Daphnia and Zebrafish", *Environ. Toxicol. Chem.*, 41(8): 1851-1864. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/etc.5338>
88. Rivera, J. J., Rodríguez-Díaz, J.M., Fernández-Aballí, L.S. (2023) "Contamination in surface and wastewaters produced by antidepressant drugs: treatments used", *Centro Azúcar*, 50(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2223-48612023000200020&lng=es&tlng=en [Consulta: 22 abril 2024]
89. Rodrigues, P., Guimarães, L., Carvalho, AP., Oliva-Teles, L. (2023) "Carbamazepine, venlafaxine, tramadol, and their main metabolites: Toxicological effects on zebrafish embryos and larvae", *Journal of Hazardous Materials*, 448, 130909. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.130909>
90. Rodrigues et. al., (2025) "Pharmaceuticals in urban streams: A review of their detection and effects in the ecosystem." *Water Research*. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2024.122657>

91. Rúa-Gómez, P. & Püttmann, W. (2012) "Impact of wastewater treatment plant discharge of lidocaine, tramadol, venlafaxine and their metabolites on the quality of surface waters and groundwater", *J. Environ. Monit.*, 14, 1391. Disponible en: <https://doi.org/10.1039/c2em10950f>
92. Rúa-Gómez & Püttmann (2013) "Degradation of lidocaine, tramadol, venlafaxine and the metabolites O-desmethyltramadol and O-desmethylvenlafaxine in surface waters." *Chemosphere*, 90(6), 1952-1959. [Consulta: 23 enero 2025] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.10.039>
93. Ruiz, M. (2020) "Estado actual de la contaminación ambiental presente en la Mixteca Oaxaqueña." *Journal of Negative and No Positive Results*. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.19230/jonnpr.3257>
94. Salibian, A. (2014) "Los fármacos como contaminantes emergentes de los ambientes acuáticos", *Revista Farmacéutica Reviews (Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica, Argentina)* 156 (1/2): 76-92. Disponible en: <http://www.anfyb.com.ar/wp-content/uploads/2016/07/Revista-Farmacutica-156-2014.pdf> [Consulta: 22 abril 2024]
95. Sansiñena, J.A. (2020) "Estudio de calidad ambiental con larvas de anfibios como bioindicadores", *Universidad Nacional de la Plata*. 9-20, Disponible en: https://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/126346/Documento_completo.pdf-PDFA.pdf?sequence=1&isAllowed=y [Consulta: 24 abril 2024]
96. Sansone, R.A., Sansone, L.A. (2014). "Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors: A Pharmacological Comparison", *Innov. Clin. Neurosci.* 11, 37–42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4008300/> [Consulta: 22 abril 2024]
97. Schultz et. al., (2010) "Antidepressant Pharmaceuticals in Two US Effluent-Impacted Streams: Occurrence and Fate in Water and Sediment, and Selective Uptake in Fish Neural Tissue." *Environmental Science & Technology*. <https://doi.org/10.1021/es9022706>

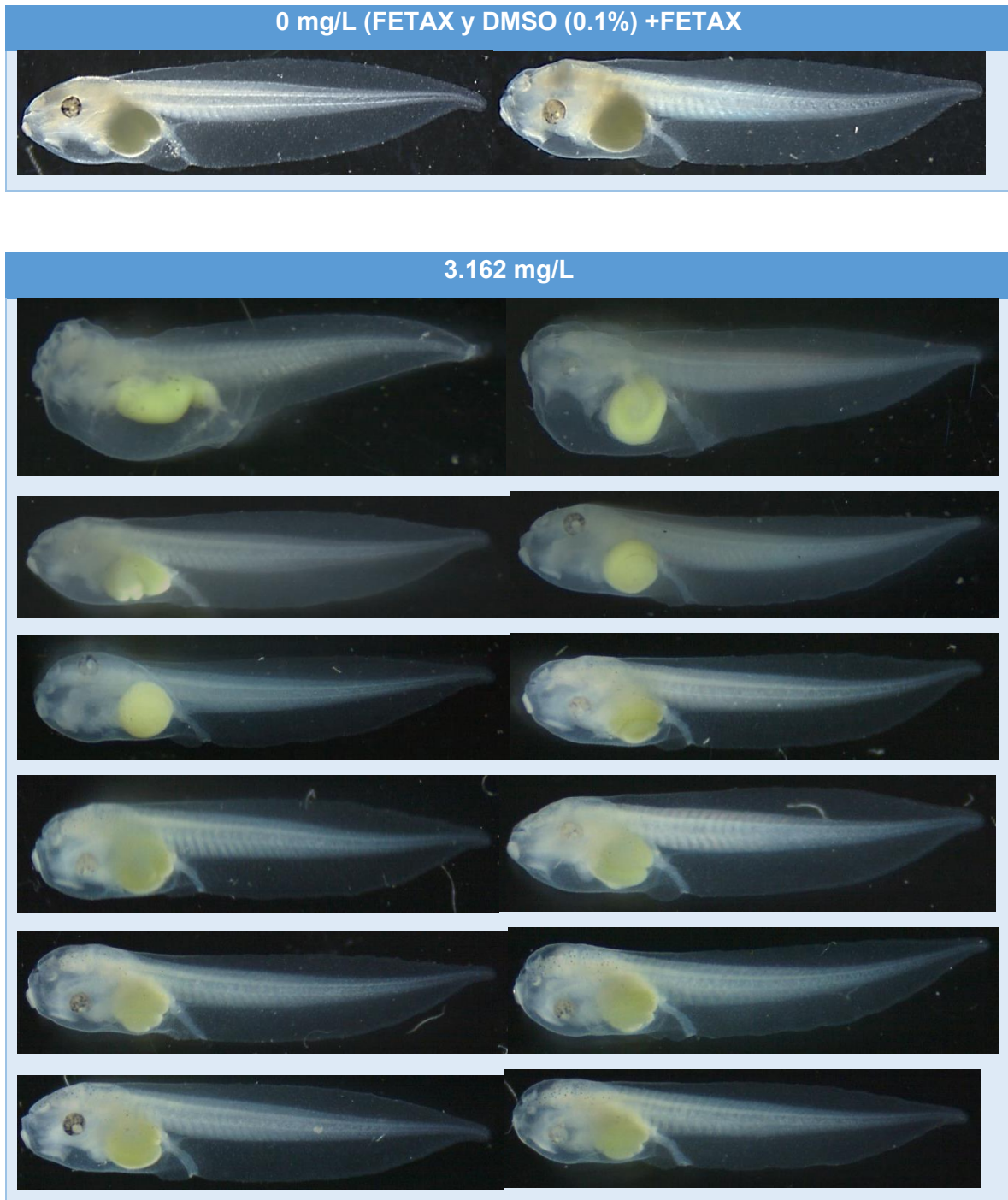
98. Sehonova et. al., (2018) "Effects of waterborne antidepressants on non-target animals living in aquatic environment: A review." *Science. Total Environment*. 631, 789-794. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.03.076>
99. Sehonova et. al., (2019) "Effects of antidepressants with different modes of action on early life stages of fish and amphibians." *Environmental Pollution*. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.112999>
100. Sigma-Aldrich. (2024). "Ficha de datos de seguridad-Desvenlafaxina", *Supelco. Sigma Aldrich.* Disponible en: <https://www.sigmaaldrich.com/MX/es/sds/sial/93867?userType=anonymous> [Consulta: 22 abril 2024]
101. SINC. (2010, 29 de abril). "Secuencian por primera vez el genoma de un anfibio", *Agencia SINC.* Disponible en: <https://www.agenciasinc.es/Noticias/Secuencian-por-primera-vez-el-genoma-de-un-anfibio> [Consulta: 03 mayo 2024]
102. Singh et al (2022) Occurrence and fate of antidepressants in the aquatic environment: Insights into toxicological effects on the aquatic life, analytical methods, and removal techniques. *Journal of Environmental Chemical Engineering*. 10(6), 109012. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jece.2022.109012>
103. Syahbirin et al (2017). Curcuminoid and toxicity levels of ethanol extract of Javanese ginger (*Curcuma xanthorrhiza*) on brine shrimp (*Artemia salina*) larvae and zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. Disponible en: <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2017.v10i4.16429>
104. Thompson, W., Arnold, V. & Vijayan, M. (2017) "Venlafaxine in Embryos Stimulates Neurogenesis and Disrupts Larval Behavior in Zebrafish", *Environmental Science & Technology*, 51(21):12889-12897. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b04099>
105. Thompson & Vijayan (2021) "Venlafaxine deposition in the zygote disrupts the endocrine control of growth in juvenile zebrafish." *Environmental Research*. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111665>

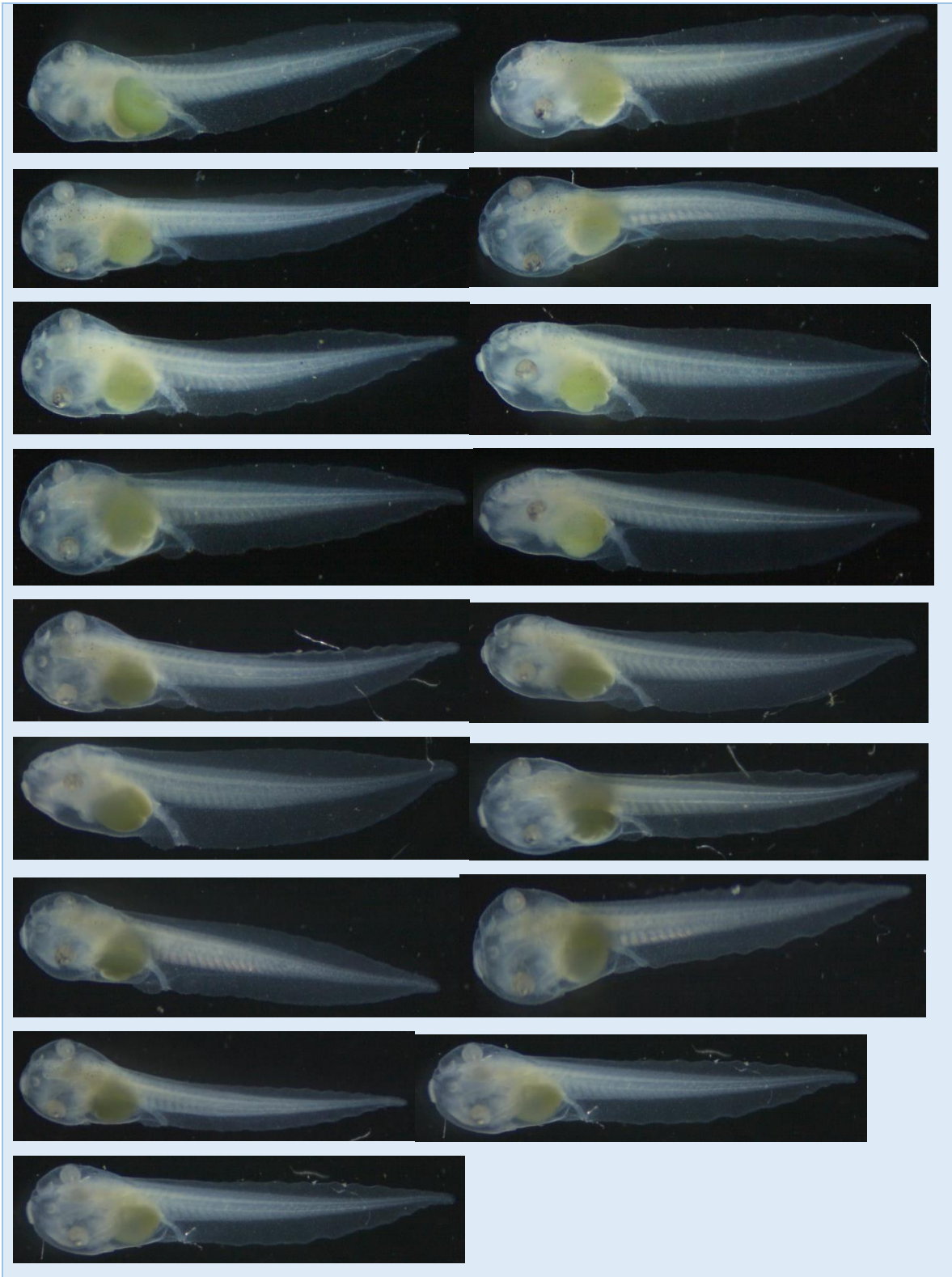
106. Thompson & Vijayan (2021) “Zygotic exposure venlafaxine disrupts cortisol stress axis activity in multiple generations of zebrafish.” *Environmental Pollution*. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.116535>
107. Thompson et. al., (2022). “The antidepressant venlafaxine perturbs cardiac development and function in larval zebrafish.” *Aquatic Toxicology*. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2021.106041>
108. Toro-Restrepo, B. (2010) “Uso de los biomarcadores en la evaluación de la contaminación”, *Luna Azul*, 32. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1909-24742011000100011#:~:text=El%20biomarcador%20representa%20una%20use%20una%20determinada%20poblaci%C3%B3n%20natural [Consulta: 21 septiembre 2024]
109. UNESCO y Baltic Marine Environment Protection Commission, (2017). “Emerging Pollutants in Water Series”. Editado por Sarantuyaa Zandaryaa. Estonia, Denmark, Finland, Germany, Poland, Sweden, HELCOM Secretariat, UNESCO: United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization and HELCOM. Disponible en: <https://helcom.fi/pharmaceuticals-in-baltic-waters-new-status-report-by-unesco-and-helcom/> [Consulta: 21 septiembre 2024]
110. UNFPA (2024). “World Population Dashboard.” Disponible en: <https://www.unfpa.org/data/world-population-dashboard> [Consulta: 03 diciembre 2024]
111. USEPA (2016) “Contaminants of Emerging Concern including Pharmaceuticals and Personal Care Products”, *Water Quality Criteria, United States Environmental Protection Agency*. Disponible en: <https://www.epa.gov/wqc/contaminants-emerging-concern-including-pharmaceuticals-and-personal-care-products> [Consulta: 03 julio 2024]
112. USGS (2014) “Emerging contaminants”, *USGS Publications Warehouse*. National Research Program – Central Branch. Disponible en:

- <https://www.doi.org/10.1016/B978-0-12-382182-9.00015-3> [Consulta: 03 julio 2024]
113. Vademecum (2024) Pristiq ATC: Desvenlafaxina. *Vademecum*. Disponible en: <https://www.vademecum.es/mexico/medicamento/1276914/pristiq-tabletas-100-mg> [Consulta: 05 julio 2024]
114. Vicentin, E., Ferreirós-Gago, L., & Magnatti, C. (2021). “Farmacontaminación: el lado B de los medicamentos”, *Revista Argentina de Salud Pública*, 13, 13–29. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/349158715_Farmacontaminacion_El_lado_B_de_los_medicamentos [Consulta: 22 abril 2024]
115. Wang, Q. & Yang, Z. (2016) “Industrial water pollution, water environment treatment, and health risks in China”, *Environmental pollution*, 218:358-365. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.07.011>
116. Wilkinson, J. et al (2022) “Pharmaceutical pollution of the world’s rivers”, *Proc Natl Acad Sci U S A*. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.2113947119>
117. Writer, J., Ferrer, I., Barber, L., Thurman, E. (2013) “Widespread occurrence of neuro-active pharmaceuticals and metabolites in 24 Minnesota rivers and wastewaters”, *Sci Total Environ*, 461-462. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.04.099>
118. Yang, Y; Sik Ok, Y; Kim, K; E.Kwon, E; Fai T, Y (2017) “Occurrences and removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in drinking water and water/ sewage treatment plants: A review”, *Science of The Total Environment*. 596-597, 303-320. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.04.102>
119. Zhang, H., Kato, D., O.Ihara, M. Jurgens, M., Johnson, A., Chen, J., Tanaka, H., Ihara, M. (2023) “Biological-Activity-Based Prioritization of Antidepressants in Wastewater in England and Japan”, *Environmental Science & Technology*, 57, 16, 6444-6454. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acs.est.2c08380>

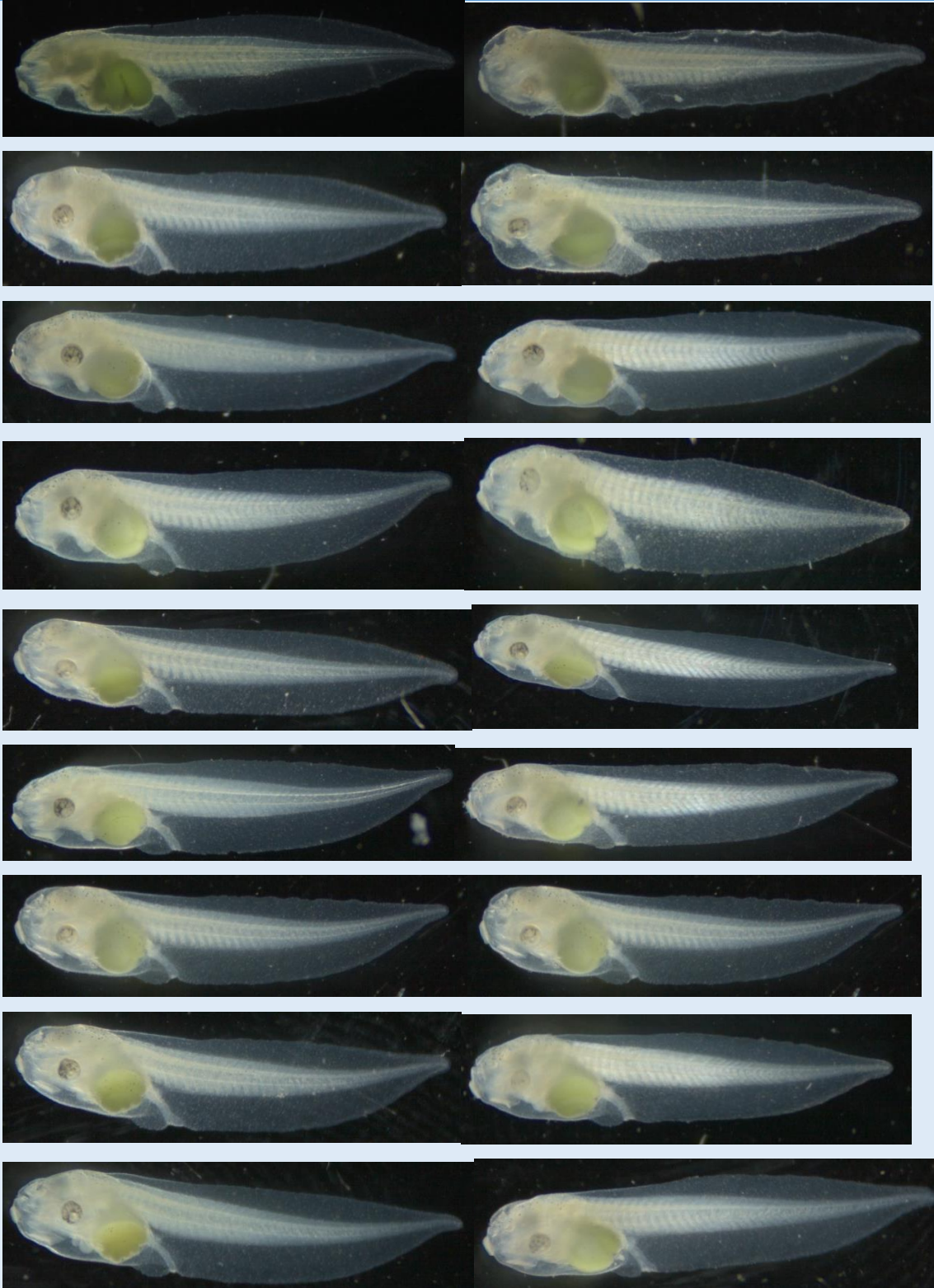
16. ANEXOS

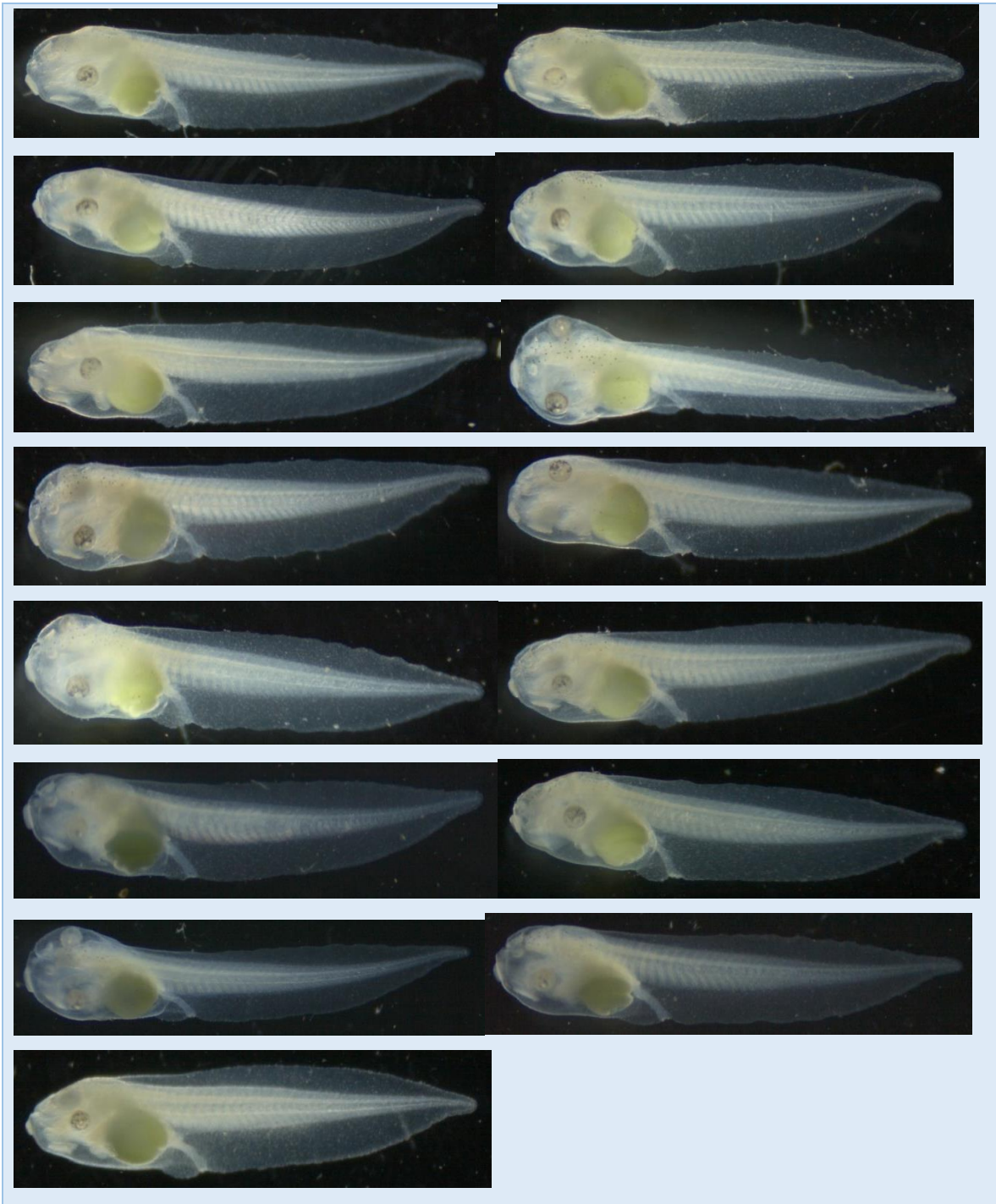
Tabla 4. Malformaciones inducidas por o-desmetilvenlafaxina.



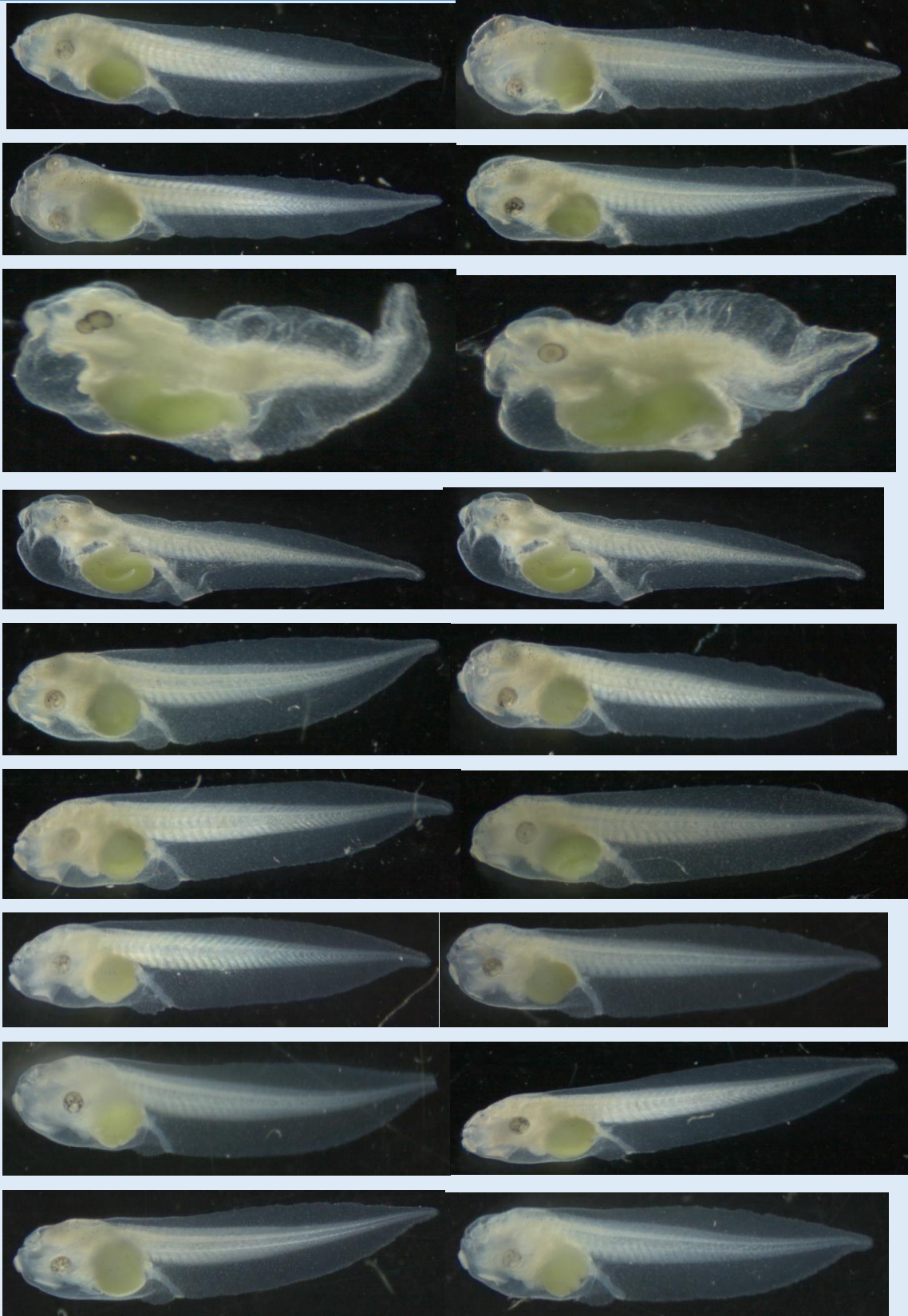


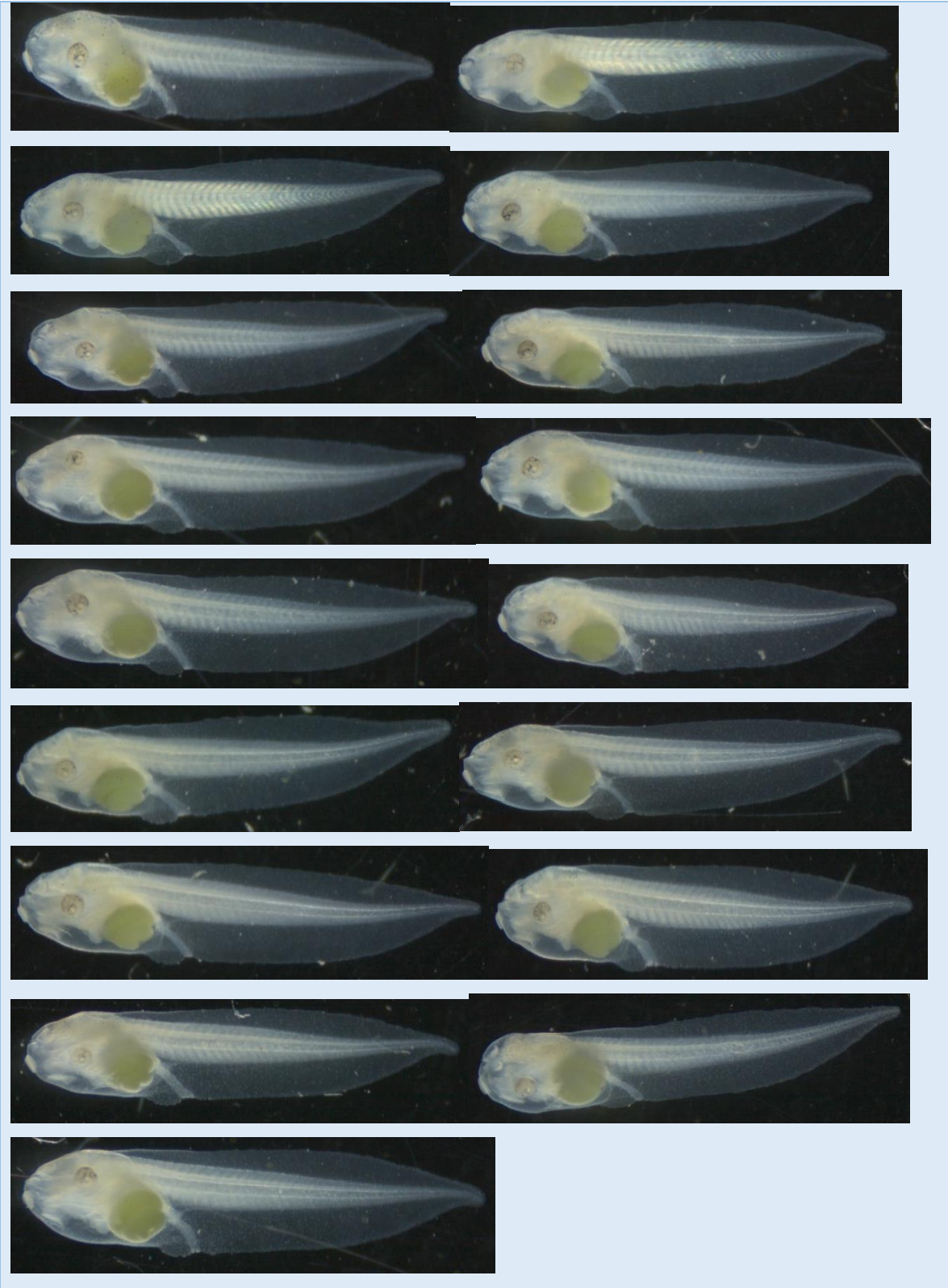
1 mg/L



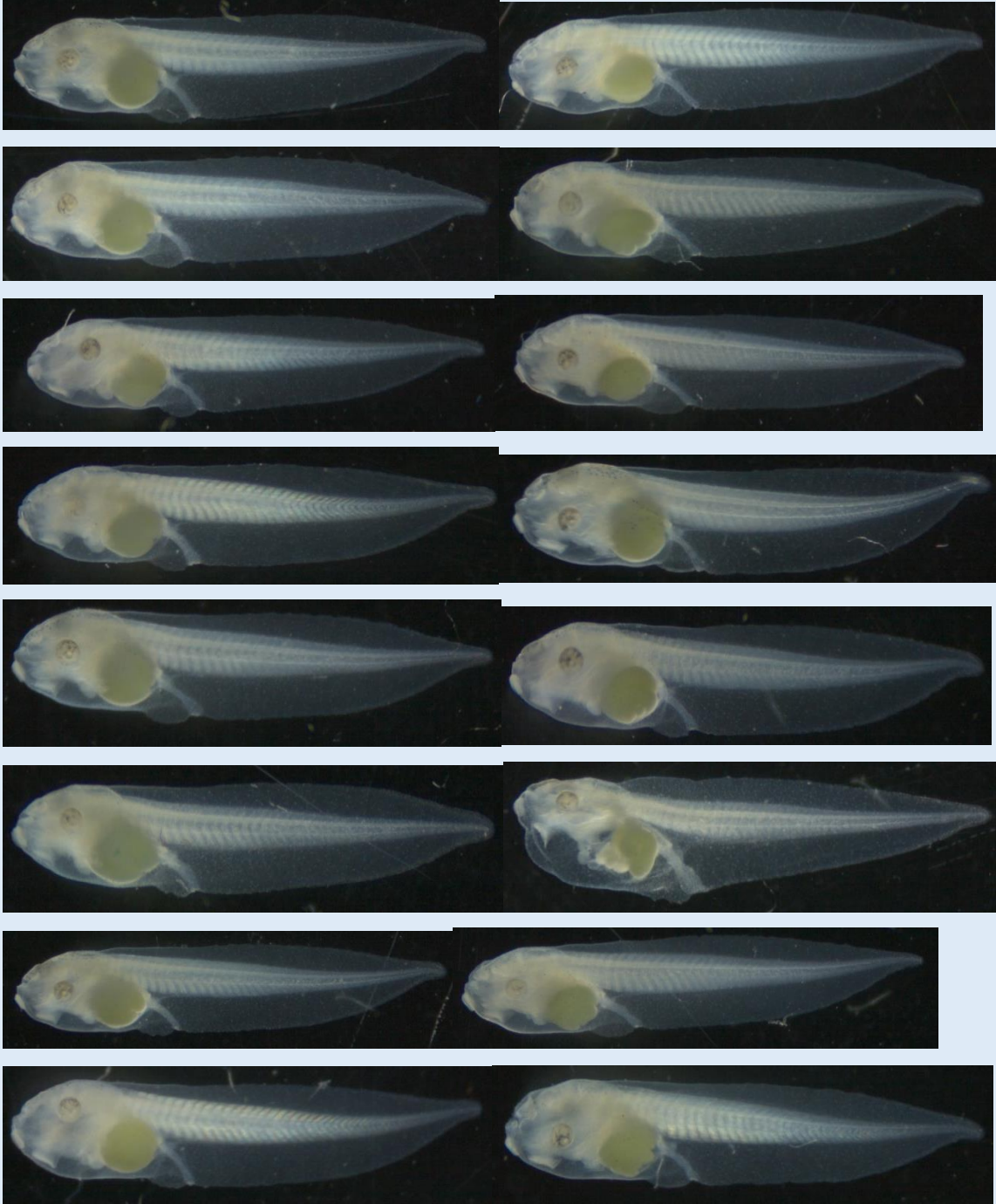


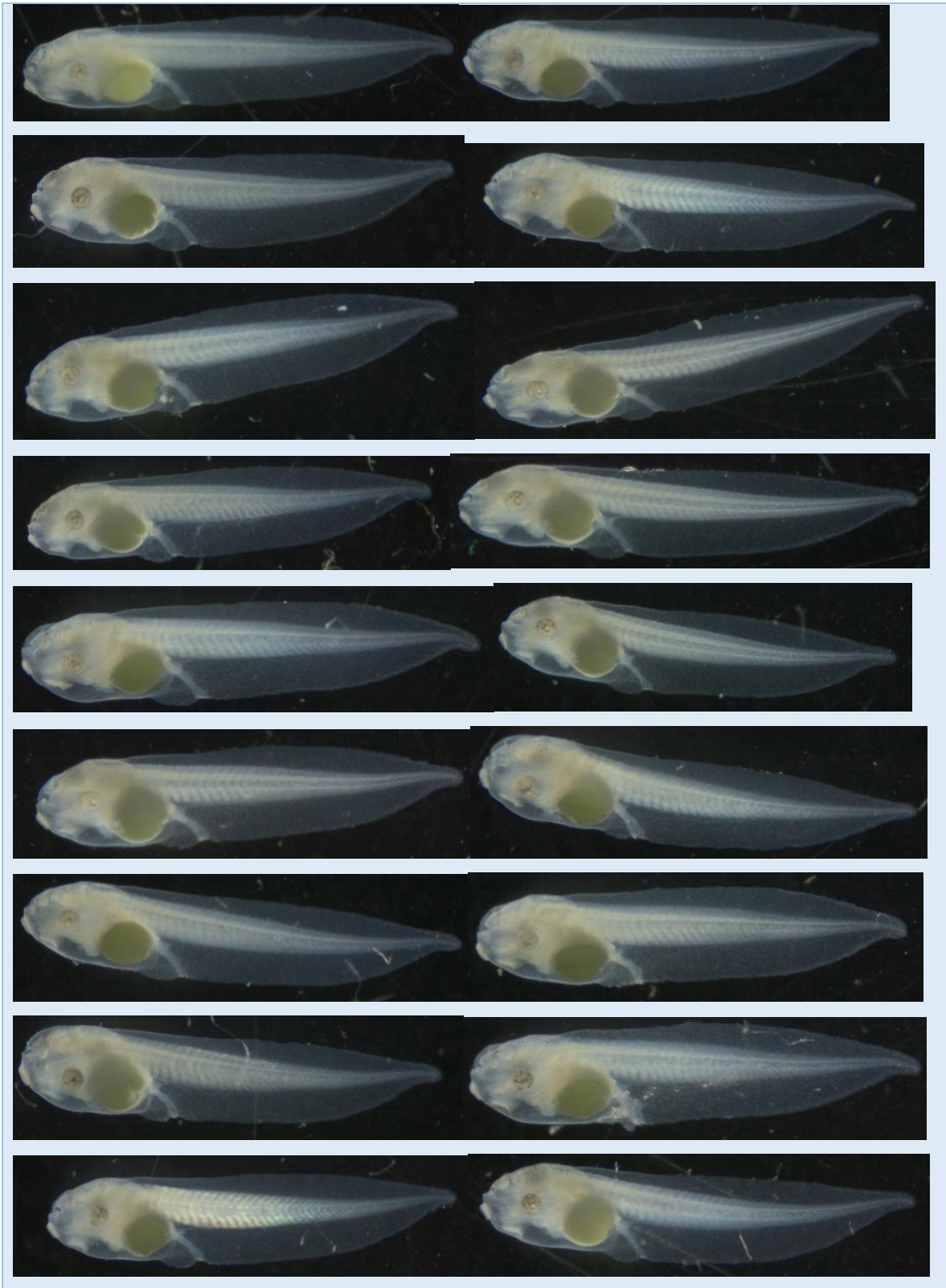
0.31623 mg/L

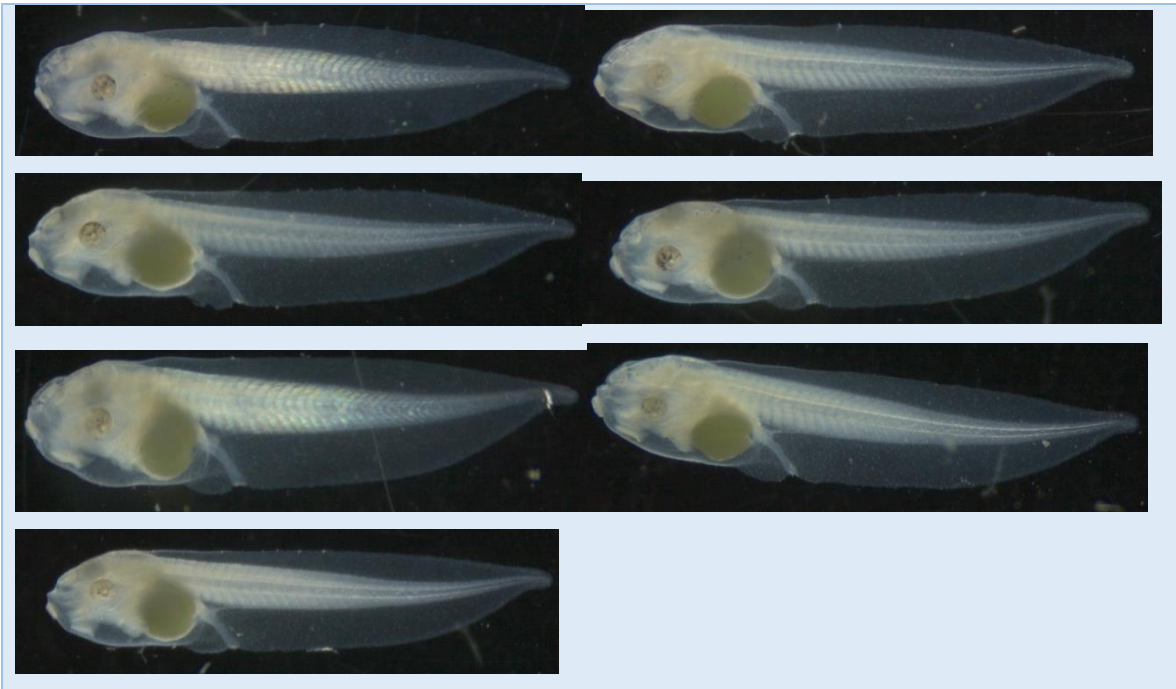




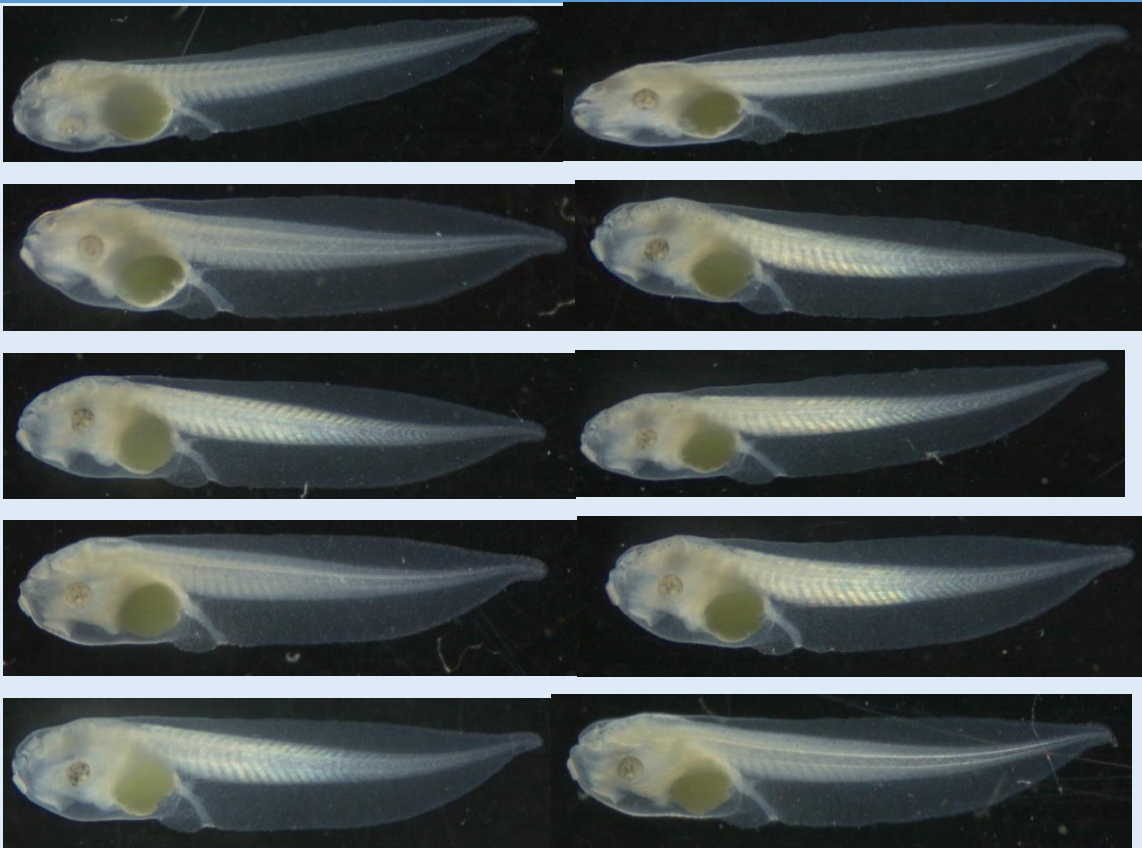
0.1 mg/L







0.03162 mg/L







0.00316 mg/L

