

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO
ESCUELA DE POSGRADO
DOCTORADO EN CIENCIA, TECNOLOGÍA Y MEDIO
AMBIENTE



TESIS

**DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE RESIDUOS DE ANTIBIÓTICOS DE
USO VETERINARIO EN MUESTRAS DE SEDIMENTO EN ZONAS
PRODUCTORAS DE TRUCHA (*Oncorhynchus mykiss*) Y EN AGUA
POTABLE DE LA ZONA SUR DE LA CIUDAD DE PUNO**

PRESENTADA POR:

NESTOR CAHUI GALARZA

PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE:

**DOCTORIS SCIENTIAE EN CIENCIA, TECNOLOGÍA Y MEDIO
AMBIENTE**

PUNO, PERÚ

2019

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO

ESCUELA DE POSGRADO

DOCTORADO EN CIENCIA, TECNOLOGÍA Y MEDIO
AMBIENTE

TESIS

DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE RESIDUOS DE ANTIBIÓTICOS DE
USO VETERINARIO EN MUESTRAS DE SEDIMENTO EN ZONAS
PRODUCTORAS DE TRUCHA (*Oncorhynchus mykiss*) Y EN AGUA
POTABLE DE LA ZONA SUR DE LA CIUDAD DE PUNO

PRESENTADA POR:

NESTOR CAHUI GALARZA

PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE:

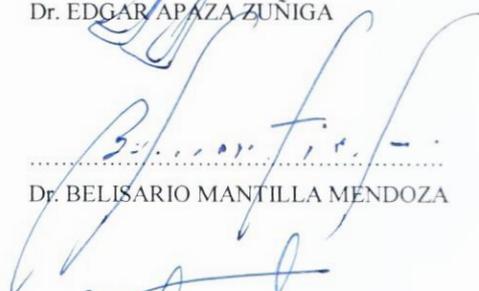
DOCTORIS SCIENTIAE EN CIENCIA, TECNOLOGÍA Y MEDIO
AMBIENTE

APROBADA POR EL SIGUIENTE JURADO:

PRESIDENTE


.....
Dr. EDGAR APAZA ZUÑIGA

PRIMER MIEMBRO


.....
Dr. BELISARIO MANTILLA MENDOZA

SEGUNDO MIEMBRO


.....
Dr. BILO WENCESLAO CALSIN CALSIN

ASESOR DE TESIS


.....
Dr. WALTER ALEJANDRO ZAMALLOA CUBA

Puno, 03 de junio de 2019.

ÁREA: Ciencia tecnología y medio ambiente.

TEMA: Cuantificación de residuos antibióticos de sedimentos en la producción de trucha.

LÍNEA: Evaluación tecnológica y del medio ambiente.

DEDICATORIA

A Dios y a mi familia.

AGRADECIMIENTOS

- A la Escuela de Posgrado de la Universidad Nacional del Altiplano, Doctorado en Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente.
- A mis asesores Dr. Franz Zirena Vilca, Dr. Luiz Valdemar Tornisielo y Dr. Walter Alejandro Zamalloa Cuba por su orientación en el campo de la investigación y producción de conocimientos.
- Al Centro de Energía Nuclear para la Agricultura de la USP - Brasil, por su apoyo en el procesamiento de muestras del presente trabajo de investigación.

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTOS	ii
ÍNDICE GENERAL	iii
ÍNDICE DE TABLAS	vi
ÍNDICE DE FIGURAS	vii
ÍNDICE DE ANEXOS	viii
RESUMEN	ix
ABSTRACT	x
INTRODUCCIÓN	1

CAPÍTULO I**REVISIÓN DE LITERATURA**

1.1 Antibióticos	4
1.1.1 Clasificación de antibióticos	5
1.1.1.1 Tetraciclinas.	5
1.1.1.2 Cefalosporinas.	5
1.1.1.3 Sulfonamidas.	6
1.1.1.4 Fluroquinolonas.	6
1.1.1.5 Macrólidos.	7
1.2 Acuicultura.	7
1.2.1 Acuicultura continental y marina.	7
1.2.2 Tipos de acuicultura.	7
1.2.2.1 Acuicultura de repoblamiento.	7
1.2.2.2 Acuicultura extensiva.	8
1.2.2.3 Acuicultura semi-intensiva.	8
1.2.2.4 Acuicultura intensiva.	8
1.3 Agua y sedimento.	8
1.4 Vías relevantes para la ocurrencia de antibióticos	9
1.4.1 Aguas residuales municipales e industriales	9
1.4.2 Agua gris y agua recuperada	10
1.4.3 Veterinaria y ganadería.	10
1.4.4 Aplicación de estiércol en el suelo.	11

1.4.5	Influencia del uso de antibióticos en el ambiente acuático	11
1.5	Efectos de antibióticos en el medio ambiente.	12
1.6	Tratamiento y persistencia de antibióticos en agua potable	12
1.7	Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC)	13

CAPÍTULO II

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.1	Identificación del problema	14
2.2	Enunciados del problema	16
2.2.1	Pregunta general	16
2.2.2	Preguntas específicas	16
2.3	Justificación	16
2.4	Objetivos	17
2.4.1	Objetivo general	17
2.4.2	Objetivos específicos	17
2.5	Hipótesis	17
2.5.1	Hipótesis general	17
2.5.2	Hipótesis específica	17

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1	Lugar de estudio	19
3.2	Población y muestra	19
3.3	Materiales	21
3.4	Solventes y reactivos	22
3.5	Colecta, tratamiento y preparación de muestras	24
3.5.1	Para el análisis de agua	24
3.5.2	Para análisis de sedimento	25
3.6	Desarrollo del método SPE-LC-MS/MS para agua y sedimento	27
3.7	Validación, cuantificación y control de calidad de método	28
3.7.1	Análisis de agua	28
3.7.2	Análisis de sedimento	31
3.7.3	Identificación de antibióticos	32
3.8	Espectrometría de masas	34
3.9	Análisis estadístico	35

CAPÍTULO IV**RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

4.1	Antibióticos de uso veterinario en agua superficial de zonas productoras de truchas del lago Titicaca y agua potable en la ciudad de Puno	36
4.1.1	Parámetros fisicoquímicos del agua	36
4.1.2	Ocurrencia de antibióticos en agua superficial y agua potable	39
4.2	Antibióticos de uso veterinario en sedimento en zonas productoras de truchas del lago Titicaca	42
4.2.1	Ocurrencia de antibióticos en sedimentos	42
4.2.2	Interacción de concentración de antibióticos de agua superficial con sedimento	46
	CONCLUSIONES	47
	RECOMENDACIONES	48
	BIBLIOGRAFÍA	49
	ANEXOS	67

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
1. Coordenadas de ubicación geográfica para toma de muestras de agua del lago Titicaca y ciudad de Puno	20
2. Detalles de los productos farmacéuticos investigados: nombre, número CAS, ID, fórmula y registro Kow	22
3. Límite de detección (LD) y límite de cuantificación (LC) para muestras de agua	28
4. Límite de detección (LD) y Límite de cuantificación (LC) para muestras de sedimento	31
5. Condiciones de operación del espectrómetro de masas para cada antibiótico analizado	34
6. Valores promedio y análisis de varianza de los parámetros físicos y químicos de agua superficial del litoral del lago Titicaca	36
7. Concentración de antibióticos en agua superficial de piscigranjas del lago Titicaca para la época seca y lluviosa (ng L^{-1})	40
8. Concentración de antibióticos en agua potable de la ciudad de Puno en época seca y lluviosa (ng L^{-1})	41
9. Concentración de antibióticos en sedimento de piscigranjas del lago Titicaca para la época seca y lluviosa (ng L^{-1})	43
10. Detección y cuantificación de tetraciclinas y sulfonamidas en agua superficial en las zonas productoras de truchas en el lago Titicaca y agua potable en la ciudad de Puno (ng L^{-1})	68
11. Detección y cuantificación de fluroquinolonas en agua superficial en la zonas productoras de truchas en el lago Titicaca y agua potable en la ciudad de Puno (ng L^{-1})	69
12. Detección y cuantificación de tetraciclinas y sulfonamidas en muestras de sedimento en las piscigranjas y bocatoma Chimu del lago Titicaca (ng g^{-1})	70
13. Detección y cuantificación de fluroquinolonas en muestras de sedimento en las piscigranjas y bocatoma Chimu del lago Titicaca (ng g^{-1})	71

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
1. Ubicación geográfica de toma de muestras de agua superficial, sedimento y agua potable	21
2. Colección de muestras de agua y sedimentos	25
3. Secado y limpieza de muestras	26
4. Sistema cromatográfico HPLC Agilent	27
5. Cromatograma de iones totales en muestras de agua fortificada en 100 ng L-1	29
6. Cromatograma de muestras de agua fortificada a 100 ng L-1 en modo positivo	30
7. Cromatogramas de muestras fortificadas en muestras de sedimento en tiempos de retención	33

ÍNDICE DE ANEXOS

	Pág.
1. Otros resultados	68

RESUMEN

El propósito de esta investigación sobre la producción de truchas en el Perú ha tenido un importante crecimiento en la última década, siendo Puno el mayor productor a través de sistemas de jaulas flotantes ubicadas en las aguas del lago Titicaca. Con el objetivo de determinar y cuantificar los antibióticos de uso veterinario en el agua superficial en la zona sur del lago Titicaca y en el agua potable de la ciudad de Puno, fueron monitoreados un total de 9 antibióticos de uso veterinario en muestras de agua y sedimento de las piscigranjas y agua potable de esta ciudad; las muestras fueron analizadas en un sistema de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas y extracción en fase sólida on line (On-line SPE-LC-MS/MS). Para el caso de las muestras de sedimentos, fue evidenciada la presencia de fluroquinolonas (3739.3 ng g^{-1}) y tetraciclinas (3082.9 ng L^{-1}). En muestras de agua superficial las concentraciones de fluroquinolonas fueron de 408.2 y 652.7 ng L^{-1} en época seca y lluviosa respectivamente ($P < 0.01$). Así mismo, las muestras de agua potable analizadas evidenciaron presencia de ciprofloxacino 188.1 y 222.2 ng L^{-1} en época seca y lluviosa respectivamente. La presencia de estos contaminantes en agua y sedimento puede ser atribuida a la constante aplicación de estos fármacos para la prevención y tratamiento de enfermedades en la producción de truchas lo cual, sin embargo, puede significar un grave riesgo para la salud pública de la población de Puno.

Palabras clave: agua, antimicrobiano, contaminación, contaminantes, cromatografía y riesgo.

ABSTRACT

The purpose of this research is about the production of trout in Peru has had a significant growth in the last decade, with Puno being the largest producer through floating cage systems located in the waters of Lake Titicaca. In order to determine and quantify veterinary antibiotics in surface water in the southern area of Lake Titicaca and in the drinking water of the city of Puno, a total of 9 antibiotics for veterinary use in water and sediment samples from the fish farms and drinking water of this city were monitored; samples were analyzed in a liquid chromatography system coupled to mass spectrometry and on-line solid phase extraction (On-line SPE-LC-MS/MS). For sediment samples, the presence of fluroquinolones (3739.3 ng g⁻¹) and tetracyclines (3082.9 ng L⁻¹) was demonstrated. In surface water samples the concentrations of fluroquinolones were 408.2 and 652.7 ng L⁻¹ in dry and rainy times respectively (P<0.01). Also, the drinking water samples analyzed showed the presence of ciprofloxacin 188.1 and 222.2 ng L⁻¹ in dry and rainy season respectively. The presence of these contaminants in water and sediment can be attributed to the constant application of these drugs for the prevention and treatment of diseases in the production of trout which, however, can pose a serious risk to the public health of the population of Puno.

Keywords: antimicrobial, chromatography, contaminants, pollution, risk and water.

INTRODUCCIÓN

El crecimiento constante de la población humana aumentó la demanda de agua en el mundo, por tanto, la protección de la calidad de los recursos hídricos, es uno de los problemas ambientales más importantes del siglo XXI. Las aguas superficiales y subterráneas son consideradas como principales recursos renovables (Sapozhnikova & Lehotay, 2013) porque permiten garantizar la vida de los ecosistemas terrestres (Simcik, Eisenreich, & Lioy, 1999) y de la población de las generaciones actuales y futuras (Kim, Kim, Niazi, & Gu, 2010). El lago Titicaca es una fuente de agua dulce importante para los países de Perú y Bolivia, ya que cubre una superficie de 8400 km² (Costantini, Sabetta, Mancinelli, & Rossi, 2004) y varias ciudades ubicadas a orillas de este lago, potabilizan y utilizan sus aguas para el consumo humano; así, el 80% de 141,064 habitantes de la ciudad de Puno (INEI, 2018) dependen de esta fuente como suministro de agua potable (EMSAPUNO, 2011).

Estas fuentes de agua, no solamente son utilizadas para el consumo humano directo, si no también, son aprovechadas para la instalación de sistemas en jaulas flotantes para producción de truchas arcoíris, a fin de incrementar y garantizar la seguridad alimentaria de los pobladores (FAO, 2014). Estos sistemas, a su vez, requieren el uso de fármacos de uso veterinario como los antibióticos (Samanidou & Evaggelopoulou, 2007) que cumplen la función bacteriostática y otros como bactericidas, incluso son suministrados en los alimentos como promotores de crecimiento (Mullin *et al.*, 2010). Residuos de estos compuestos fueron detectados en diversos compartimientos del ecosistema acuático (Hirsch, Ternes, Haberer, & Kratz, 1999), sedimentos (Diaz-Cruz, de Alda, & Barcelo, 2003) del agua (Kim & Carlson, 2007) y en peces (Kim, Lee & Oh, 2017). Estos residuos, a su vez, vienen creando problemas de resistencia bacteriana (Archundia *et al.*, 2017, Sarmah, Meyer, & Boxall, 2006), que pueden comprometer la salud humana (Van Den Bogaard & Stobberingh, 1999 y Zhang, Ying, Pan, Liu, & Zhao, 2015).

La presencia de antibióticos en las aguas superficiales resulta en gran parte de los vertidos en las aguas residuales tratadas y no tratadas (Archundia *et al.*, 2017 y Barron & Holder, 2003) de hogares y hospitales (Burton & Johnston, 2010) y de aplicaciones de estiércol contaminado como fertilizantes (Fernandes, Domingues, Mateus, & Delerue-Matos, 2011), los que contaminan las cuencas de agua dulce, lagos, ríos, embalses, estuarios y aguas marinas (Nieto, Borrull, Marce, & Pocurull, 2007). La aplicación de antibióticos

en la acuicultura se da a través de los alimentos de los peces o por simple adición al agua (Avisar, Lester, & Ronen, 2009 y Sapkota *et al.*, 2008). Siendo la acuicultura, un sistema productivo en franco proceso de crecimiento en el mundo (Heuer *et al.*, 2009 y Justino *et al.*, 2016), en el Perú para el año 2017 la producción en Puno superó las 44845 TM y representa el 83% de la producción nacional (PRODUCE, 2018), que en su gran mayoría proviene de productores localizados en el lago Titicaca, donde el uso de antibiótico es inevitable.

Recientemente se ha desarrollado un interés considerable sobre la importancia de la presencia de productos farmacéuticos en agua potable (Chen *et al.*, 2016) y sus posibles impactos a largo plazo que pueden causar efectos adversos para la salud en humanos y animales (Archer *et al.*, 2017), o toxicidad sobre la salud pública (Cunha & Fernandes, 2010), como reacciones alérgicas (Kummerer, 2009); estos efectos tóxicos también alcanzan la vida acuática (Nieto *et al.*, 2007). Por esta razón, la evaluación de riesgos es una herramienta esencial en el ámbito de la salud pública (Reynaud & Deschaux, 2006). Debido a todos estos factores y para un mejor entendimiento de la presencia de antibióticos se trabajó con muestras de agua de los lugares de producción de trucha que abarca desde la zona sur de la bahía del lago Titicaca de la ciudad de Puno hasta el distrito de Pomata. Para las muestras de agua se han considerado la bocatoma Chimú y el agua potable de viviendas abastecidas con esta fuente en la ciudad de Puno, así como muestras de sedimentos procedentes de las áreas productoras de truchas que abarca desde la zona sur de Puno hasta el distrito de Pomata.

El presente proyecto de investigación se desarrolla en 4 capítulos: En el Capítulo I, respecto a la revisión de la literatura, se presenta la construcción de un modelo teórico conceptual de la clasificación de antibióticos, sistemas de producción de truchas, las características de la cromatografía líquida de alta eficiencia; además se consideran los antecedentes relacionados con el tema de investigación. En el Capítulo II referente al planteamiento del problema, se establece la problemática de la investigación que se formula en la pregunta ¿Existirá presencia de antibióticos de uso veterinario en sedimento en zonas productoras de trucha y en agua potable en las viviendas de la zona sur de la ciudad de Puno? Se aborda este problema, se justifica y se argumenta la importancia de la investigación señalando, claramente, los objetivos y las hipótesis. En el Capítulo III se detallan los equipos y materiales utilizados, además, de la descripción de la metodología de la investigación para la detección y cuantificación de antibióticos en sedimento y agua

superficial de las piscigranjas de la zona sur de la bahía de Puno del lago Titicaca y del agua potable de las viviendas de la misma ciudad. En el Capítulo IV se presenta la discusión de resultados sobre la presencia y concentraciones de antibióticos detectados en las muestras de agua y sedimento.

CAPÍTULO I

REVISIÓN DE LITERATURA

1.1 Antibióticos

El termino antibiótico se refería originalmente a cualquier agente con actividad biológica, contra los organismos vivos, sin embargo, actualmente “antibiótico” se refiere a las sustancias con propiedades antibacterianas, antifúngicas y antiparasitarias (Kümmerer, 2003). El antibiótico es un agente quimioterápico que inhibe o suprime el crecimiento de microorganismos, tales como bacterias, hongos o protozoos (Kümmerer, 2009).

Los antibióticos destacan por ser reconocidos como el grupo terapéutico más significativo de la historia de la medicina y se estima que entre 100 y 200 x 10⁶ kg de estos compuestos son producidos anualmente en el mundo. Incluso en los EEUU, anualmente son comercializados cerca de 11 millones de kg de compuestos antimicrobianos para la producción animal. En Reino Unido, los grupos farmacológicos más empleados fueron las tetraciclinas, seguidas de las sulfonamidas, macrólidos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas (Sarmah *et al.*, 2006).

Los antibióticos son compuestos que, en pequeñas dosis, pueden inhibir el crecimiento o la sobrevivencia de los microorganismos sin afectar al hospedero. A diferencia de otras moléculas orgánicas, presentan efectos farmacológicos y fisiológicos en bajas concentraciones (Moreno *et al.*, 2009). Los antibióticos se pueden agrupar por cualquiera de su estructura química o mecanismo de acción. Son un grupo diverso de productos químicos que se pueden dividir en diferentes sub-grupos como β -lactámicos, quinolonas, tetraciclinas, macrólidos, sulfamidas y otros. Son moléculas a menudo complejas que pueden poseer diferentes funcionalidades dentro de la misma molécula (Kümmerer, 2009).

Los antibióticos están parcialmente degradados en el medio ambiente y, como resultado, es probable que se acumulen en los cuerpos de agua. La persistencia a largo plazo de antibióticos a niveles bajos puede promover la proliferación de bacterias resistentes a los antibióticos en los flujos de la base del río (la parte de caudal que descarga las aguas subterráneas y se filtra en corrientes) y, hasta cierto grado puede mejorar la resistencia a fármacos por los microorganismos (Lapworth *et al.*, 2012).

1.1.1 Clasificación de antibióticos

1.1.1.1 Tetraciclinas.

Las tetraciclinas son un grupo de antibióticos bacteriostáticos relacionados químicamente. Se caracterizan por un amplio espectro de actividad antimicrobiana, que son efectivas contra bacterias aerobias y anaerobias grampositivas y gramnegativas, así como contra micoplasmas, clamidias, rickettsias, espiroquetas y algunos protozoos (Scholar, 2007b).

1.1.1.2 Cefalosporinas.

Pertenecen a una clase beta-lactámicos semisintéticos. Como otros antibióticos beta-lactámicos, inhibe la biosíntesis de la pared celular al unirse a las proteínas de unión de la penicilina en la membrana microbiana, resultando en lisis celular y muerte (Cullmann *et al.*, 1992), son considerados como antibióticos de amplio espectro, siendo usadas contra bacterias gram-negativas y gram-positivas, interrumpiendo de manera efectiva crecimiento microbiano (Sader & Jones, 1992).

Las cefalosporinas pueden dividirse en agentes de primera, segunda, tercera y cuarta generación, basándose aproximadamente en el momento de su descubrimiento y sus propiedades antimicrobianas. En general, la progresión de la primera a la cuarta generación se asocia con una ampliación del espectro antibacteriano Gram-negativo, cierta reducción de la actividad contra los organismos Gram-positivos y una mayor resistencia a las β -lactamasas. Las cefalosporinas individuales difieren en sus propiedades farmacocinéticas, especialmente la unión de proteínas plasmáticas y la vida media, pero la base estructural de estas diferencias no es obvia (El-Shaboury *et al.*, 2007).

1.1.1.3 Sulfonamidas.

Las sulfonamidas son un grupo de agentes antimicrobianos sintéticos que son análogos estructurales del ácido paraaminobenzoico (PABA). Son inhibidores de la síntesis bacteriana del ácido dihidrofólico previniendo la condensación de pteridina con ácido aminobenzoico mediante la inhibición competitiva de la enzima dihidropteroate sintetasa (Pang, 2018). Las sulfonamidas se absorben bien por vía oral y se excretan principalmente en la orina. Hoy en día las sulfonamidas se usan comúnmente en combinación con otros agentes antimicrobianos (Scholar, 2007a). Si bien originalmente eran agentes de amplio espectro, se ha desarrollado una cantidad significativa de resistencia a ellos durante los últimos 60 años de uso; las cepas resistentes han alterado la dihidropteroato sintetasa con una afinidad reducida por las sulfonamidas o producen mayores cantidades de ácido aminobenzoico (Pang, 2018)

1.1.1.4 Fluoroquinolonas.

Las fluoroquinolonas son ácidos orgánicos débiles. Tienen propiedades anfotéricas por tener un grupo ácido (ácido carboxílico) y un grupo básico (amina terciaria); son solubles tanto en soluciones alcalinas como ácidas. Todos los derivados de la quinolona en uso clínico tienen una estructura de doble anillo con un nitrógeno en la posición 1, un grupo carbonilo en la posición 4 y un grupo carboxilo unido al carbono en la posición 3 del primer anillo. Los antibióticos de fluoroquinolona ejercen su efecto antimicrobiano al inhibir dos enzimas de la clase de la topoisomerasa: ADN gyrase, o topoisomerasa bacteriana II, y topoisomerasa IV. Se cree que el ADN-glutasa es el objetivo principal de quinolonas para las bacterias gramnegativas, y la topoisomerasa IV es el objetivo para las bacterias grampositivas (Daly & Silverstein, 2009).

Las fluoroquinolonas son uno de los antibióticos recetados con más frecuencia que se usan para tratar infecciones comunes como la neumonía y las infecciones del tracto urinario (Noman *et al.*, 2019).

1.1.1.5 Macrólidos.

Los antibióticos macrólidos, como la eritromicina, la claritromicina y la azitromicina, se han utilizado ampliamente para combatir principalmente las enfermedades respiratorias causadas por patógenos grampositivos y patógenos gramnegativos exigentes. La popularidad de esta clase de antibióticos se debe en gran medida a su espectro de actividad y su seguridad relativa. Los macrólidos de segunda generación, la claritromicina y la azitromicina, se derivan de la eritromicina y tienen un espectro más amplio de actividad y propiedades farmacocinéticas mejoradas. Los antibióticos macrólidos inhiben la síntesis de proteínas bacterianas al interferir con la función del ribosoma (Kaneko, Dougherty, & Magee, 2007)

1.2 Acuicultura.

La acuicultura es el cultivo de plantas y animales acuáticos en condiciones controladas o semicontroladas (Kümmerer, 2009). En sus términos más simples, la acuicultura es la agricultura submarina. Mantilla (2016) describe que “la acuicultura es la actividad que consiste en el cultivo o repoblamiento de especies hidrobiológicas, en su ciclo completo o incompleto, en un medio seleccionado y controlado, sea en aguas marinas o continentales”. La acuicultura es clasificada según Mantilla (2006) de acuerdo al medio de producción (acuicultura marina y continental) y el tipo de manejo (repoblamiento, extensiva, semi-intensiva e intensiva):

1.2.1 Acuicultura continental y marina.

“Consiste en el cultivo y producción de animales y plantas acuáticas en agua dulce o agua marinas según corresponda, bajo las condiciones controladas y/o semicontroladas en donde interviene la mano del hombre” (Hernández *et al.*, 2009).

1.2.2 Tipos de acuicultura.

1.2.2.1 Acuicultura de repoblamiento.

Actividad que consiste en la siembra de especies acuáticas en ambientes acuáticos naturales o artificiales, donde la intervención del hombre para el manejo posterior es nula (Mantilla, 2016).

1.2.2.2 Acuicultura extensiva.

Esta actividad tiene como finalidad la siembra de especies hidrobiológicas en ambientes acuáticos (Mantilla, 2016). Estas pueden ser llevadas a cabo con escasa intervención en el manejo y puede emplearse con fines de mejoramiento del ambiente, pesca deportiva y/o comercial (Luchini & Panné, 2008)

1.2.2.3 Acuicultura semi-intensiva.

Este tipo de acuicultura se sitúa de acuerdo a las fuentes de alimentación. En este caso se considera la suplementación de alimento a las especies hidrobiológicas con la intención de complementar la dieta con productos energéticos o proteicos (De La Lanza, 1990).

1.2.2.4 Acuicultura intensiva.

Mantilla (2016) manifiesta que, “es la siembra de especies acuáticas en la que se utiliza alimento balanceado y tecnología avanzada” en la infraestructura productiva. Este tipo de acuicultura tiene amplia complejidad en la implementación de la infraestructura, cuyo objetivo es maximizar los rendimientos por encima de las posibilidades de la producción natural (De La Lanza, 1990).

1.3 Agua y sedimento.

El agua dulce renovable comprende una pequeña fracción de la reserva mundial de agua, pero es la base para la vida en los ecosistemas terrestres. Los beneficios del agua dulce renovable para el ser humano, incluyen agua potable, riego y usos industriales para la producción de peces y aves acuáticas y, por el propio caudal, se usa como recreación, transporte y eliminación de residuos (Jackson *et al.*, 2001). La mayor amenaza para los invertebrados de agua dulce ha sido la pérdida y la reducción de la calidad de su hábitat causada por modificaciones inducidas por el hombre a los entornos de captación, ribereños y de canal, y los cambios en los flujos de la calidad del agua y de los ríos. La depredación por especies exóticas de invertebrados, peces y aves han tenido también un impacto significativo sobre la fauna de invertebrados acuáticos nativos (Collier, 1993).

Muchas regiones del mundo ya están limitadas por la cantidad y calidad del agua disponible. En los próximos 30 años es poco probable que la escorrentía accesible aumente más del 10%, pero la población de la tierra se prevé que aumente en aproximadamente un tercio. Por tanto, uno de los aspectos a mejorar por la población humana es la eficiencia del uso del agua, de esa manera podría reducir el desequilibrio de los ecosistemas de agua dulce y reducir el número de especies acuáticas en peligro de extinción, y otros humedales. Los sedimentos son el lugar de muchos contaminantes en los ambientes acuáticos (Xu *et al.*, 2009). Sin embargo, en la mayoría de centros de tratamiento de agua, la tecnología no es suficiente aun para eliminar los antibióticos (Ahmed *et al.*, 2015).

El sedimento es una parte esencial, integral y dinámica de las cuencas hidrográficas. Este se deriva de la meteorización y la erosión de los minerales, materia orgánica y de los suelos en las zonas de aguas arriba y riberas de los ríos (Mackey & Roering, 2011). Los sedimentos transportados en el agua se asientan a lo largo del cauce del río, embalses y lagos (Förstner *et al.*, 2004). Una cuenca hidrográfica necesita sedimentos como fuente de vida para la diversidad de hábitats y procesos microbianos. Sin embargo, los sedimentos también actúan como una fuente potencial de muchos productos químicos que repercute en impactos negativos, como pérdidas en la biodiversidad (Brils, 2008).

1.4 Vías relevantes para la ocurrencia de antibióticos

El uso de antibióticos en acuicultura y otros animales criados en forma intensiva (bovinos, porcinos y aves) representa la principal vía de entrada de antibióticos en el ambiente, pudiendo ocasionar la contaminación de ambientes tanto acuáticos como terrestres (Boxall *et al.*, 2003). En las crianzas de animales, los antibióticos pueden disiparse directamente en el medioambiente por medio de las excreciones de los animales en las pasturas (Blackwell, Kay, & Boxall, 2007) o también pueden ser diseminados directamente al ambiente por la aplicación de estiércol animal en los campos de cultivo, a través de ellos, llega a los ríos y lagos (Hummel *et al.*, 2006 y Stoob *et al.*, 2007).

1.4.1 Aguas residuales municipales e industriales

El agua residual es la procedente de usos domésticos comerciales, agropecuarios y de procesos industriales o una combinación de ellas, sin tratamiento posterior a su uso (Singer *et al.*, 2011). El (OEFA, 2014) define a las aguas residuales como:

“aquellas aguas cuyas características originales han sido modificadas por actividades humanas y que por su calidad requieren un tratamiento previo, antes de ser reusadas, vertidas a un cuerpo natural de agua o descargadas al sistema de alcantarillado”.

1.4.2 Agua gris y agua recuperada

El agua gris se define como el agua procedente del suministro de agua potable de la red que se ha utilizado en labores domésticas, con exclusión del agua del inodoro (Finley, Barrington, & Lyew, 2009). El agua recuperada es típicamente el agua que se origina de aguas residuales urbanas, la cual es sometida a un tratamiento adicional, cuya aplicación se da para regar cultivos como lechuga, zanahorias entre otros (Kinney *et al.*, 2006).

El uso de aguas residuales tratadas para el riego de cultivos es una práctica en todo el mundo y puede resultar en la exposición continua del medio agrícola a antibióticos, bacterias resistentes a los antibióticos y genes de resistencia a los antibióticos. Estas bacterias y genes de resistencia pueden diseminarse en los suelos agrícolas y tienen el potencial de afectar la microbiota del suelo. Los antibióticos son absorbidos por las plantas, para su posterior bioacumulación dentro de sus tejidos y posterior entrada en la red alimenticia, lo que podría tener consecuencias perjudiciales para la salud pública (Christou *et al.*, 2017, Koba *et al.*, 2017 y Riemenschneider *et al.*, 2016).

1.4.3 Veterinaria y ganadería.

Al igual que en los humanos, cuando a los animales se les suministran antibióticos, se liberan en la mayoría sin cambios hasta el 30 al 90% en las heces y orina (Sarmah *et al.*, 2006). Las excretas animales contaminan el medio ambiente con microorganismos y múltiples genes de resistencia (Wichmann *et al.*, 2014). Los antibióticos de uso veterinario son ampliamente utilizados en muchos países del mundo para tratar enfermedades y proteger la salud de los animales. También se incorporan a la alimentación animal para mejorar la tasa de crecimiento y la eficiencia de la alimentación (Fahrenfeld, Ma, O'Brien, & Pruden, 2013 y Kumar, Lee, & Cho, 2012).

La transmisión de bacterias resistentes a antibióticos y genes de animales a humanos se ha demostrado en la literatura (Khanna *et al.*, 2008). El grado en que se aplica esta transmisión de animales a humanos, y viceversa, es de gran interés y tiene importantes implicancias para la salud pública y animal (Klous *et al.*, 2016).

1.4.4 Aplicación de estiércol en el suelo.

La aplicación de estiércol es una práctica común que no sólo añade nutrientes y materia orgánica a los suelos arables para el crecimiento de los cultivos, sino que también introduce genes de resistencia a los antibióticos, lo que representa un riesgo potencial para la salud humana (Chen *et al.*, 2017). Uno de los cultivos de mayor consumo humano son las hortalizas (tomate, pepino, zanahoria, rábano, lechuga), las que representan una vía de exposición humana directa a las bacterias presentes en el suelo (Marti *et al.*, 2013). La aplicación de fertilizantes orgánicos en suelos de pastizales aumenta significativamente la presencia de microbios que poseen genes resistentes (Nölvak *et al.*, 2016).

La concentración de los antibióticos dentro de los lodos y estiércol variará en gran medida dependiendo del origen del influente, condiciones de tratamiento, las propiedades de partición de los antibióticos y condiciones ambientales (Hörsing *et al.*, 2011). La aplicación de estiércol animal conduce a la propagación de la resistencia a las bacterias del suelo, que luego sirve como reservorio persistente de resistencia a los antibióticos (Hörsing *et al.*, 2011).

1.4.5 Influencia del uso de antibióticos en el ambiente acuático

Una manera común es la aplicación de antibióticos en la acuicultura; se realiza a través de la alimentación o por simple adición al agua (Lai, Liu & Chien, 1995) para fines terapéuticos y como agentes profilácticos (Kümmerer, 2009 y Sarmah *et al.*, 2006), donde una carga elevada de residuos de antibióticos puede acumularse en los sedimentos con capacidad de alterar negativamente el ecosistema acuático. Entre los principales pasivos que pueden ser atribuidos directamente al uso de quimioterápicos son: la toxicidad directa a los organismos acuáticos, asimilación de la contaminación por poblaciones de peces, inhibición

de las actividades microbianas en los sedimentos, inducción de la resistencia bacteriana y contaminación de agua potable (Kummerer, 2001).

Existe la preocupación de que la presión de selección de los antibióticos en el medio ambiente puede acelerar la evolución y la diseminación de los genes de resistencia a los antibióticos y las bacterias resistentes a los antibióticos, aumentando así el riesgo de transmisión a humanos y animales (Bengtsson-Palme & Larsson, 2016 y Lundström *et al.*, 2016).

1.5 Efectos de antibióticos en el medio ambiente.

Una gran variedad de residuos de fármacos de uso veterinario es encontrada en el medio ambiente. Con frecuencia se encuentran en efluentes, agua de río (Hirsch *et al.*, 1999), corrientes de aguas residuales (Ternes, 1998), lagos, embalses, estuarios y aguas marinas (Pal *et al.*, 2010). La aparición de antibióticos de uso humano y veterinario en el medio ambiente ha sido un tema de preocupación para las últimas décadas debido a que muchos de estos contaminantes emergentes han demostrado que persisten en el suelo y el agua. Estudios recientes indican que los contaminantes farmacéuticos pueden plantear riesgos ecológicos a largo plazo (Celiz, Tso, & Aga, 2009). Aunque estos contaminantes orgánicos pueden estar presentes a nivel de trazas, sus efectos adversos sobre la vida acuática, animales (Pal *et al.*, 2010) e incluso humana con la exposición crónica a las mezclas de micro contaminantes- causa susceptibilidad relativa de los individuos, incluidas las poblaciones debilitadas o inmunosuprimidas y la eficacia de las tecnologías de tratamiento de aguas existentes en la eliminación de residuos farmacéuticos (Cunningham, Binks, & Olson, 2009).

1.6 Tratamiento y persistencia de antibióticos en agua potable

El metabolismo parcial o incompleto y la eliminación ineficiente durante el tratamiento de aguas residuales, han allanado el camino para que los antibióticos penetren en todas las partes del medio ambiente, incluyendo agua, sedimentos, suelo, etc., a través de descargas de aguas residuales y escorrentía agrícola (Pareek *et al.*, 2015).

La tecnología actual de tratamiento de aguas residuales no puede eliminar suficientemente los antibióticos de estas aguas, por lo tanto, se necesita tecnología nueva y de bajo costo (Ahmed *et al.*, 2015).

En el medio ambiente, en particular en áreas sometidas a fuertes presiones antropogénicas, el agua juega un papel importante en la transformación y transporte de contaminantes, incluyendo residuos de antibióticos, bacterias resistentes y genes de resistencia a los antibióticos. Por lo tanto, el ciclo del agua urbana que comprende la captación, tratamiento y distribución del agua para el consumo humano y la recolección, tratamiento y entrega de aguas residuales al medio ambiente, es un circuito particularmente interesante para rastrear el destino de la resistencia a antibióticos en el medio ambiente y evaluar los riesgos de su transmisión a los seres humanos (Manaia *et al.*, 2016).

1.7 Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC)

La cromatografía es una técnica de separación basada en la distribución de los componentes de una mezcla entre un fluido (fase móvil) y un adsorbente (fase estacionaria). La fase estacionaria puede ser un sólido o un líquido depositado en un sólido inerte (Fernando Mauro Lanças, 2009). La cromatografía líquida de alta eficiencia es una de las principales técnicas utilizadas en un análisis de compuesto no volátil y/o térmicamente inestables (Lanças, 2009 y Lanças, 2013).

CAPÍTULO II

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.1 Identificación del problema

Los sedimentos son también una fuente importante del deterioro de la calidad del agua (Bilotta & Brazier, 2008) por la presencia de amplia variedad de contaminantes orgánicos que han sido absorbidos y permanecen unidos a los diferentes tamaños de partículas (Vaze & Chiew, 2004). La permanencia de estos contaminantes se debe a la estructura química de los mismos (Liu *et al.*, 2009). La mayoría de ambientes acuáticos poseen proporciones significativas de sedimentos cohesivos (partícula fina), donde la intensificación de las actividades humanas ha dado como resultado la liberación de varios contaminantes en el medio ambiente (Karbassi *et al.*, 2008).

La presencia de los micro contaminantes de las aguas superficiales y sedimentos, resulta en gran parte de los vertidos en las aguas residuales tratadas y no tratadas (Daughton & Ternes, 1999 y Glassmeyer *et al.*, 2005) de los hogares y hospitales (Larsson, de Pedro, & Paxeus, 2007) y de las aplicaciones de estiércol en los campos como fertilizantes (Hummel *et al.*, 2006 y Kummerer, 2001) los que, a través de la filtración de agua de lluvia y/o escorrentía alcanzan a las cuencas de agua dulce, lagos, ríos, embalses, estuarios y aguas marinas (Pal *et al.*, 2010). Incluso la aplicación de antibióticos en la acuicultura es a través de la alimentación o por simple adición al agua (Kummerer, 2009 y Lai *et al.*, 1995).

Los antibióticos son algunos de los productos más considerados y utilizados en la prescripción de la terapia antimicrobiana (Leekha, Terrell, & Edson, 2011), que estimulan respuesta fisiológica en seres humanos, animales, bacterias y otros organismos (Kummerer, 2003); incluso son suministrados en los alimentos como promotores de crecimiento en la acuicultura (Halling-Sorensen *et al.*, 1998) y ganadería (Kummerer,

2009 y Sarmah *et al.*, 2006), en la mayoría de los casos (aproximadamente el 90 % de la dosis) son excretados y expuestos continuamente al medio ambiente acuático (Halling *et al.*, 1998), modificando los ecosistemas bacterianos (Baquero, Martínez, & Cantón, 2008). El efecto secundario del uso indiscriminado de antibióticos es la aparición y diseminación de bacterias resistentes (Van Den Bogaard & Stobberingh, 2000); esta grave amenaza puede afectar a cualquier persona de cualquier edad en cualquier país (OMS, 2014).

Los orígenes de resistencia bacteriana a múltiples fármacos es un fenómeno de preocupación mundial cada vez más común en la medicina humana y veterinaria (Gilliver *et al.*, 1999 y Xu *et al.*, 2015), ya que es la principal causa de fracaso en el tratamiento de enfermedades infecciosas (Davies, 1994), el riesgo de la propagación de la infección a otras personas está en aumento; las estancias hospitalarias se prolongan con costos económicos elevados y el riesgo de muerte es mayor (Alanis, 2005). Los mecanismos por los cuales los microorganismos desarrollan resistencia, son muchos; sin embargo, uno de ellos es la exposición de moléculas de antibióticos que penetran en la célula y no alcanza la concentración necesaria para cumplir con la actividad antibacteriana (Alanis, 2005). Los ambientes acuáticos pueden proporcionar un entorno ideal para la adquisición y difusión de la resistencia a una amplia gama de antibióticos, ya que con frecuencia se ven afectados por las actividades antropogénicas (Marti, Variatza, & Balcazar, 2014).

Existen grupos de antibióticos de uso común para humanos y animales: tetraciclinas, sulfonamidas, macrólidos (Kim & Carlson, 2007) y fluoroquinolonas (Zhou *et al.*, 2011) que, de acuerdo a su naturaleza química, son compuestos biológicamente activos que se encuentran en el agua y sedimento (H. Liu *et al.*, 2009). Las concentraciones de los antibióticos varían en gran medida a las diferentes estaciones, cambios hidrodinámicos, temperatura, efluentes (Luo *et al.*, 2011) y tipo de antibiótico (Hamscher *et al.*, 2002).

Recientemente, se ha desarrollado un interés considerable sobre la importancia de la exposición crónica a dosis bajas de productos farmacéuticos en el agua potable y sus posibles efectos a largo plazo (Bruce, Pleus, & Snyder, 2010), ya que pueden causar susceptibilidad relativa de los individuos, incluidas las poblaciones debilitadas o inmunosuprimidas (Cunningham *et al.*, 2009) o toxicidad sobre la salud pública (Wen *et al.*, 2014); los efectos tóxicos también alcanzan la vida acuática y animales (Pal *et al.*, 2010).

2.2 Enunciados del problema

Debido a todos los factores anteriormente mencionados y para un mejor entendimiento de la presencia de antibióticos, las muestras de sedimentos y muestras de agua potable de la ciudad de Puno fueron analizadas para detectar y cuantificar la presencia de estos contaminantes. Para ello se han planteado las siguientes interrogantes:

2.2.1 Pregunta general

¿Existirá presencia de antibióticos de uso veterinario en sedimento en zonas productoras de trucha y en el agua potable en las viviendas de la zona sur de la ciudad de Puno?

2.2.2 Preguntas específicas

- i. ¿Existe presencia de residuos de antibióticos de uso veterinario en sedimentos de las zonas productoras de trucha?
- ii. ¿Existe presencia de antibióticos de uso veterinario en las muestras de agua potable, en las viviendas de la zona sur de la ciudad de Puno?

2.3 Justificación

Teniendo en cuenta la escasa literatura peruana, sobre el comportamiento ambiental de los antibióticos empleados en la producción de peces y los residuos bioactivos, y la relativamente poca atención que reciben como potenciales contaminantes del medio ambiente, que podrían llegar en trazas al agua potable de las viviendas para el consumo humano, este estudio garantizará y permitirá mejorar la base académica de conocimiento científico, sobre el análisis del riesgo ecológico y como herramienta esencial para garantizar la salud pública y la inocuidad de los alimentos. Asimismo, contribuirá a tomar acciones necesarias a las autoridades competentes y la concientización de los acuicultores en el uso responsable de antibióticos.

Cabe destacar que el lago Titicaca reúne las condiciones necesarias para la producción de truchas y la intensificación de la misma ha llevado al departamento de Puno a ser la región con mayor producción de trucha en el país; sin embargo, uno de los principales problemas en la acuicultura es la aparición de enfermedades por diversas causas. Para combatir a los distintos microorganismos se utilizan antibióticos de diferentes bases químicas de forma

indiscriminada y también son utilizados como promotores de crecimiento con el riesgo de causar daños a la ecología del medio acuático (resistencia bacteriana e inocuidad alimentaria).

También se sabe que la captación de agua para el tratamiento y el abastecimiento de agua potable para la zona sur de la ciudad de Puno se realiza de la fuente de captación Chimú en el lago Titicaca, la misma que tiene como fuente de captación la bocatoma Chimú en el lago Titicaca. La piscigranja más próxima a la bocatoma Chimú se ubica a 5.1 km.

2.4 Objetivos

2.4.1 Objetivo general

Detectar y cuantificar la concentración de residuos de antibióticos de uso veterinario en el agua y sedimentos en las zonas de producción de trucha del lago Titicaca y muestras de agua potable de la zona sur de la ciudad de Puno.

2.4.2 Objetivos específicos

- Detectar y cuantificar la concentración de residuos de antibióticos de uso veterinario en el agua superficial en zonas de producción de trucha del lago Titicaca y en muestras de agua potable de la zona sur de la ciudad de Puno.
- Detectar y cuantificar las concentraciones de residuos de antibióticos en muestras de sedimento de zonas de producción de trucha del lago Titicaca.

2.5 Hipótesis

2.5.1 Hipótesis general

Existente presencia de residuos de antibióticos de uso veterinario en agua y sedimentos de las zonas productoras de trucha y en las muestras de agua potable en la zona sur de la ciudad de Puno.

2.5.2 Hipótesis específica

- Existe diferencia de concentración de antibióticos de uso veterinario en las muestras de agua y sedimento de las zonas productoras de trucha en el lago Titicaca.

- El agua potable en la zona sur de la ciudad de Puno cuenta con presencia de antibióticos de uso veterinario.

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Lugar de estudio

El estudio fue realizado en el lago Titicaca, que abarca desde el sur del interior de la bahía de Puno, hasta el distrito de Pomata, que está ubicado en la región de Puno a $15^{\circ}13'19''$ - $16^{\circ}35'37''$ S; $68^{\circ}33'36''$ - $70^{\circ}02'13''$ W y se encuentra localizado a una altitud de 3810 m sobre el nivel del mar, (Hahmenberger, 2003)

3.2 Población y muestra

Las muestras de agua y sedimento fueron tomadas en la zona de ubicación de las jaulas de producción de truchas del lago Titicaca, que abarca desde la península del distrito de Chucuito, hasta el distrito de Pomata de la provincia de Chucuito de la región Puno, con producciones de sistema jaulas flotantes (Tabla 1 y Figura 1).

Tabla 1
Coordenadas de ubicación geográfica para toma de muestras de agua del lago Titicaca y ciudad de Puno

MUESTRA DE AGUA	MUESTRAS DE SEDIMENTO	COORDENADAS	
		LATITUD SUR	LONGITUD OESTE
P1	S1	16°12.0558'	69°23.6064'
P2	S2	16°13.6044'	69°21.9383'
P3	S3	15°51.2400'	69°56.0854'
P4	S4	15°52.5518'	69°53.8512'
P5	S5	15°52.4992'	69°53.8058'
P6	S6	16°11.6598'	69°23.1052'
P7	S7	16°14.0027'	69°22.2460'
P8	S8	16°15.1017'	69°17.5935'
P9	S9	16°14.2524'	69°21.4663'
P10	S10	15°52.4878'	69°53.8559'
P11	S11	16°13.1577'	69°22.2202'
P12	S12	16°14.3946'	69°21.9948'
P13	S13	16°15.1732'	69°17.8006'
P14	S14	16°12.0900'	69°23.5651'
P15	S15	15°51.2400'	69°56.0854'
CH	SCH	15°51.0967'	69°57.4602'
C1		15°52.1623'	69°59.5343'
C2		15°51.2168'	70°0.2889'
C3		15°51.2093'	70° 0.5309'
C4		15°52.2463'	69°59.5866'

P=Agua superficial del lago Titicaca; CH=Agua superficial del lago Titicaca Bocatoma Chimú, C=Agua Potable de viviendas de la ciudad de Puno, S=Sedimento SCH=Sedimento de la Bocatoma Chimu

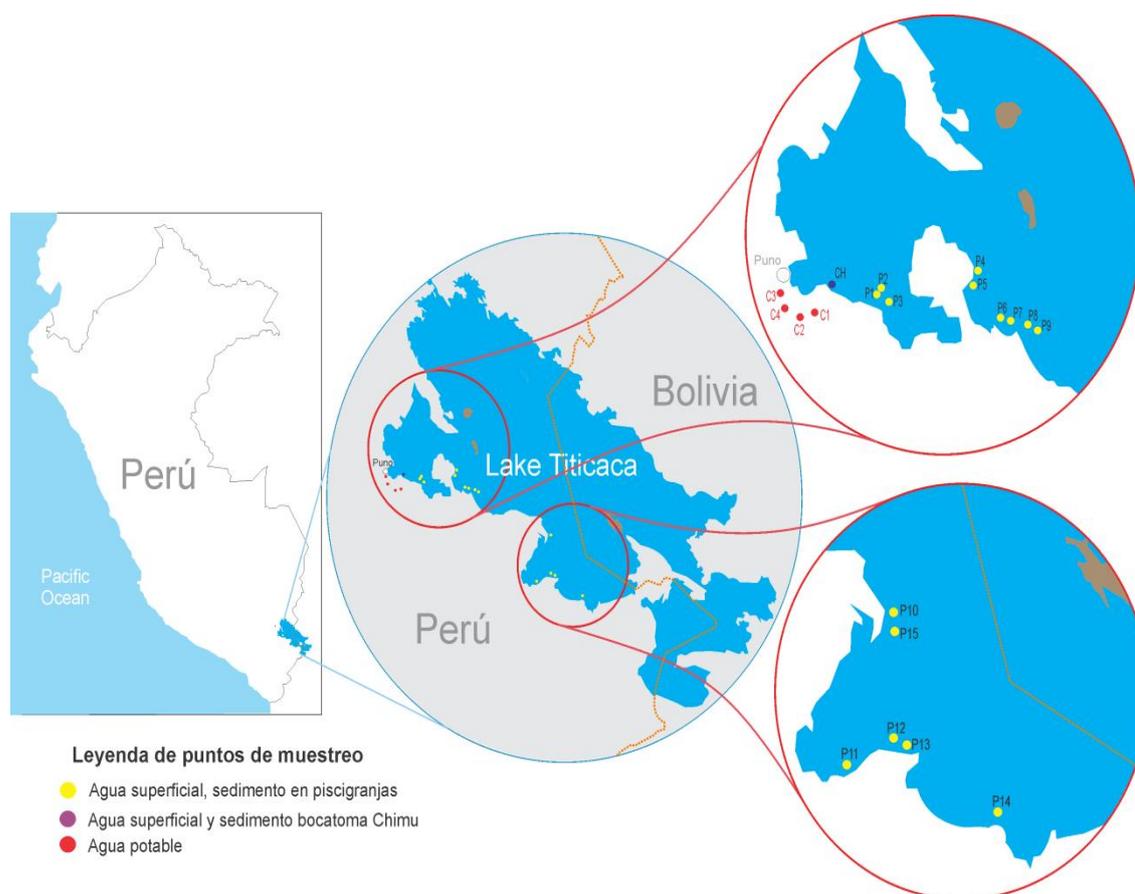


Figura 1. Ubicación geográfica de toma de muestras de agua superficial, sedimento y agua potable

El muestreo de agua potable se realizó de las viviendas que son abastecidas por la planta de tratamiento de agua potable (PTAP) Aziruni, que tiene como fuente de captación Chimú en el lago Titicaca.

3.3 Materiales

- Sonda Multiparamétrico Aquaread AP 5000 - Ag Solve
- Draga tipo Petersen
- Liofilizador Liotop L101
- Limpiador Ultra-som BRANSON 2510
- Centrifuga Beckman J2-HS
- Vortex Uniscience BioVortex V1
- Rotaevaporador - Rotavapor R-215 Buchi

- Bomba de vacío Vacuubrand
- Manifold Supelco Visiprep
- Ultra turrax Marconi plantilla ME La102
- Cromatógrafo líquido acoplado a un sistema de espectrometría de masas Agilent 6420
- Balanza analítica AND modelo HA 202M

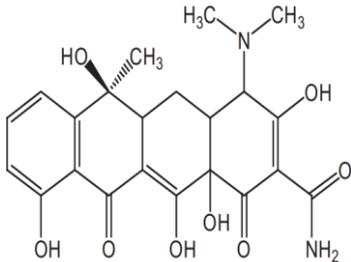
3.4 Solventes y reactivos

Los solventes y reactivos utilizados fueron: metanol y acetonitrila grado HPLC (Tedia), ácido fórmico (JT Baker), ácido ortofosfórico (Mallinckrodt Chemicals), Na₂EDTA (Sigma-Aldrich), sodio acida (Merck), ácido cítrico monohidratado y citrato de sodio dihidratado (JT Baker); todos los reactivos son de grado analítico.

La selección de los antibióticos se realizó basada en el control de residuos y en la información recopilada de los técnicos de la producción pecuaria peruana y acuícola. Los compuestos seleccionados para este estudio pertenecen a cuatro familias de antibacterianos diferentes: Tetraciclinas [oxitetraciclina 97 % (OTC), tetraciclina 97.5 % (TC) y clortetraciclina 93 % (CTC)]; sulfonamidas [sulfatizol 98,0 % (STZ), sulfametazina 99,5 % (SMZ) y sulfadimetoxina (SDM)] y fluoroquinolonas [ciprofloxacina 99,5 % (CFX), enrofloxacina 99,0 % (EFX), norfloxacina 99 % (NFX) y sarafloxacina 97,2 % (SAR)].

Tabla 2

Detalles de los productos farmacéuticos investigados: nombre, número CAS, ID, fórmula y registro Kow

Grupo	Antibiótico CAS-nr (*)	ID	Formula Molecular	MW (***)	Log Kow (*)	pKa (**)
Tetraciclinas	Tetraciclina 60-54-8	OTC	 <chem>CN(C)C1C(O)C(=O)C2=C(O)C(=O)C(O)C2=C(O)C1=O</chem> $C_{22}H_{24}N_2O_9$	444.4	-1.3	3.27, 7.32, 9.11

	Oxitetraciclina 79-57-2	TC		460.4	-0.9	3.3, 7.68, 9.69
	Clortetraciclina 57-62-5	CTC		478.8	-0.36	3.3, 7.4, 9.3
Sulfonamidas	Sulfatiazol 72-14-0	STZ		255.3	0.05	7.24
	Sulfametazina 57-68-1	SMZ		278.3	0.89	7.59
	Sulfadimetoxina 122-11-2	SDM		310.3	1.63	6.21
Fluroquinolonas	Enrofloxacin 93106-60-6	EFX		359.4	0.7	6.43, 7.76
	Ciprofloxacin 85721-33-1	CFX		331.3	0.28	6.09
	Sarafloxacin 98105-99-8	SAR		385.4		6.17, 8.68

Fuente: (*) (Leston *et al.*, 2016); (**) (Tolls, 2001); (***) (Azanu, *et al.* 2018)

3.5 Colecta, tratamiento y preparación de muestras

Para la recolección, detección y cuantificación de antibióticos en las muestras de agua y sedimento, fue aplicado el método desarrollado por (Monteiro *et al.*, 2016), utilizando un sistema On-line SPE-LC-MS/MS.

3.5.1 Para el análisis de agua

Para la colecta de las muestras de agua se utilizaron frascos de color ámbar con una capacidad de un litro, los mismos que fueron lavados con acetona y esterilizados. Se añadió 0.1 g de Na₂EDTA en las muestras colectadas de agua superficial a fin de evitar la formación de complejos de antibióticos con metales. Las muestras fueron transportadas en cajas Tecnopor (aislantes del calor y frío) hasta el laboratorio de química de la Universidad Nacional del Altiplano - Puno e inmediatamente fueron filtradas en membrana de teflón de 0.22 µm de poro (Agilent Technologies) a una velocidad de flujo de aproximadamente 2 y 3 mL por minuto usando un sistema de extracción al vacío para la sustracción del material particulado. Enseguida, el pH de las muestras fue ajustado a 4.0 con la adición de ácido ortofosfórico y trasladadas y almacenadas a 4°C para el procedimiento de extracción al laboratorio de Ecotoxicología de la Universidad de San Paulo - Brasil. Posteriormente se transfirieron a viales cromatográficos, y luego se inyectaron en el sistema en línea SPE-LC-MS/MS.

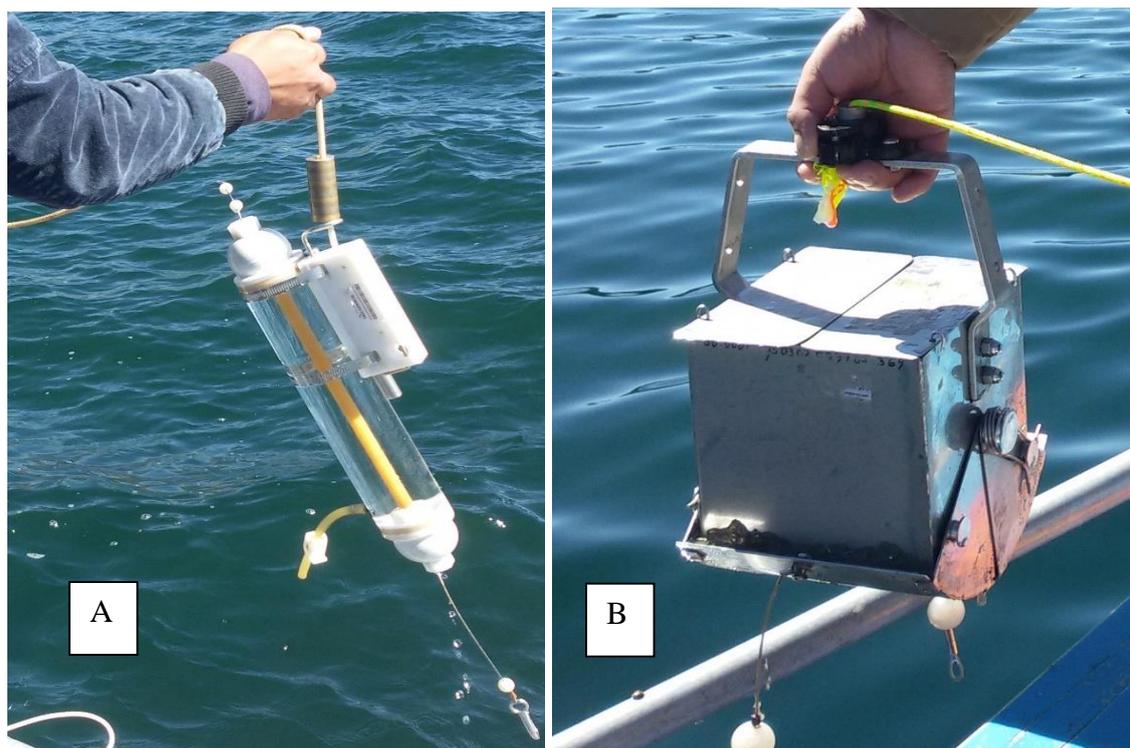


Figura 2. Colección de muestras de agua y sedimentos

Donde:

A) Colección de muestras de agua superficial y

B) Colección de sedimentos en el Lago Titicaca

3.5.2 Para análisis de sedimento

Las muestras de sedimento se realizaron en los mismos puntos de muestreo de agua superficial de granjas de producción de truchas. Se recolectaron sedimentos superficiales (aproximadamente 300 g) con una draga tipo petersen. Las muestras de sedimento fueron secadas a temperaturas bajas utilizando un liofilizador Liotop L101 y almacenadas a -18°C para el posterior procedimiento de extracción. Para la extracción de los antibióticos fueron pesados 2 g de sedimento liofilizado, en frasco de teflón de 25 mL, luego se les añadió 10 mL de acetonitrila y 10 mL de tampón citrato ($\text{pH } 3.0 \pm 0.1$) y agitado en vortex (Uniscience Biovortex V) por un minuto. Enseguida, el extracto fue colocado en baño de ultrasonido Branson 2510 por 15 minutos, centrifugado a 5°C en la centrifuga Beckeman J2-HS a $1350 \times g$ por 10 minutos y transferido el sobrenadante al balón de fondo redondo de 250 mL conteniendo 0.2 g de Na_2EDTA . El proceso de extracción fue repetido tres veces y el sobrenadante fue incorporado al mismo balón.

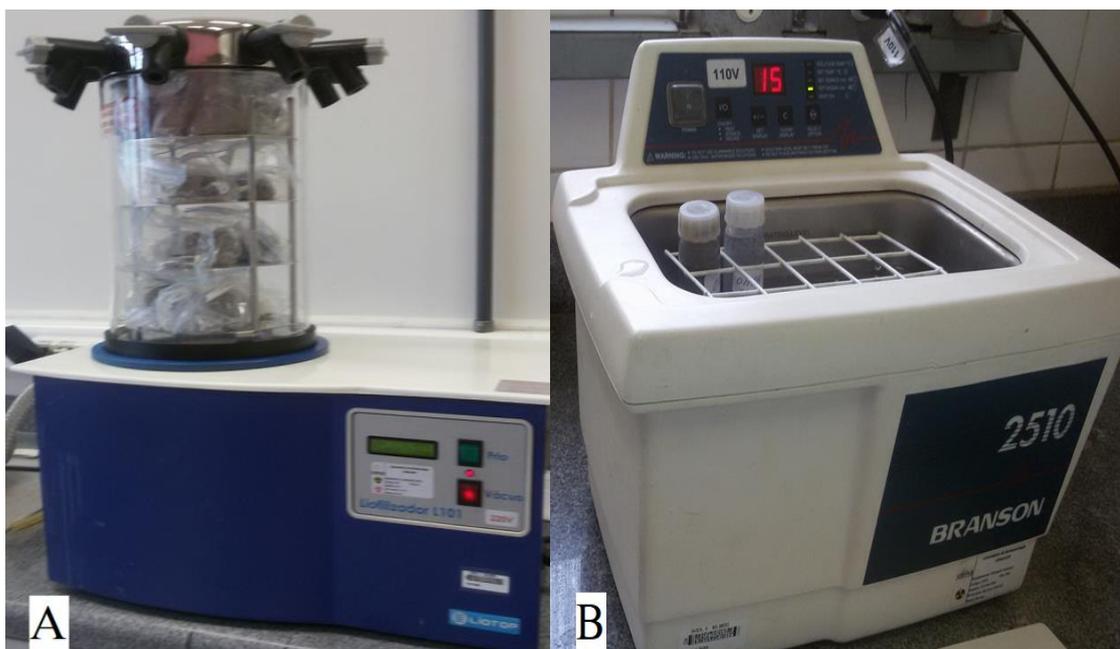


Figura 3. Secado y limpieza de muestras

Donde:

A: Secado de muestras con Liofilizador Liotop L101

B: Limpieza de muestras en Ultra-som BRANSON 2510

El extracto fue concentrado en Rotavapor R-215 Buchi a 40 °C, hasta la eliminación del acetonitrilo (cantidad <5%). El extracto acuoso remanente se aumentó a 10 mL con agua ultra pura. El extracto fue filtrado mediante SPE en línea usando un cartucho SPE Strata SAX (500 mg / 6 mL).

Los cartuchos Strata SAX fueron acondicionaron con 10 mL de metanol y 10 mL de agua ultra pura. El agua residual en el cartucho se eliminó utilizando una bomba de vacío (Vacuubrand; Wertheim, Alemania) con un colector Supelco Visiprep (Bellefonte, PA, EE. UU.), durante 30 minutos. Posteriormente, se eluyeron 6 mL del extracto acuoso a través del cartucho y el eluato se recogió en un tubo de vidrio de 12 mL. Luego el extracto se filtró a través de un filtro de teflón de 0.22 μ m directamente en el vial de cromatografía y se inyectaron en el sistema SPE-LC-MS MS en las mismas condiciones utilizadas para el análisis de agua.

3.6 Desarrollo del método SPE-LC-MS/MS para agua y sedimento

Los análisis se realizaron utilizando un sistema SPE-LC-MS / MS compuesto por un cromatógrafo líquido (Agilent Technologies, Wilmington, DE, EE. UU.), equipado con una bomba de carga cuaternaria (Infinity 1260 VL), una bomba analítica binaria 1200 series, un inyector automático 1260 Infinity con adaptador para volumen de hasta 900 μL , un desgasificador 1260 Infinity, un horno de columnas 1200 series y una válvula de conmutación de 10 puertas.

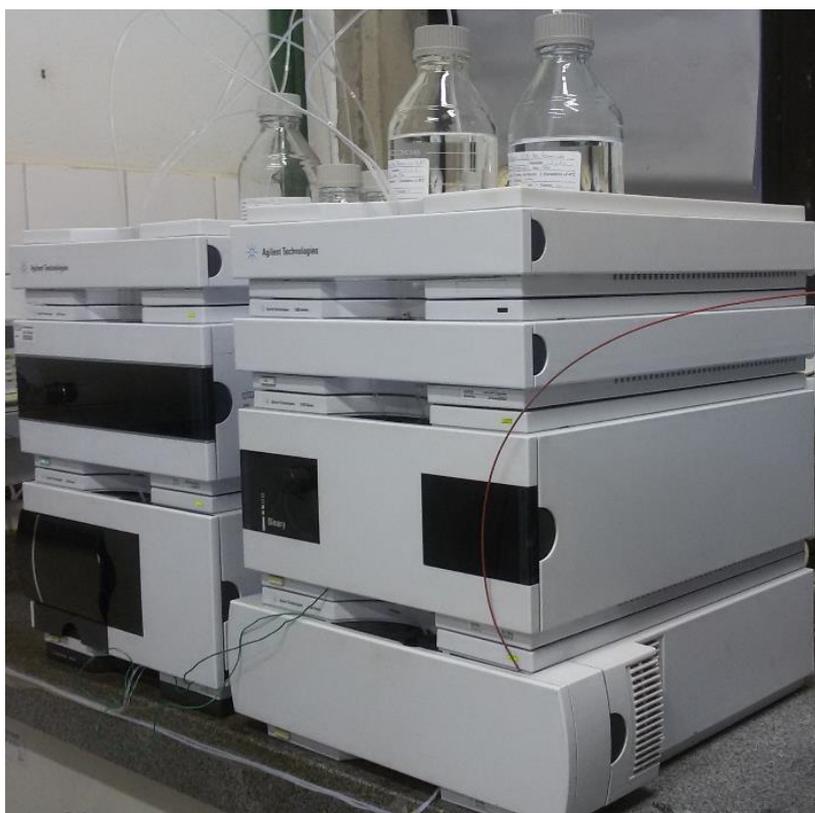


Figura 4. Sistema cromatográfico HPLC Agilent

Los procedimientos de carga de los antibióticos se realizaron utilizando la columna Agilent Zorbax SB-C8-80 (9.4 x 15 mm, 7 μm) y la separación cromatografía se realizó usando una columna analítica Agilent Zorbax Eclipse Plus C18 (100 x 3 mm, 3.5 μm) a 30°C. Se utilizó una carga en la columna SPE usando metanol (solvente C): agua acidificada a pH 4 con ácido ortofosfórico (solvente D) una gradiente lineal de hasta 20:80 (v / v) (C / D) en 4 min para lavar la columna preparativa antes de transferir los analitos a la columna analítica. La columna analítica en una fase móvil 20:80 (v/v) (A/B) acetonitrilo (solvente A): agua (solvente B), ambos solventes acidificados con 0.1% de ácido fórmico a una velocidad de flujo de 0.4 mL min⁻¹ por bomba analítica.

3.7 Validación, cuantificación y control de calidad de método

3.7.1 Análisis de agua

La selectividad fue evaluada a través del análisis de la muestra en blanco y verificada la presencia de cualquier interferente (señales, picos, trazos iónicos) en la región de interés, donde eran esperados la separación de los analitos blancos.

Para el estudio de linealidad, las curvas analíticas se realizaron con muestras blanco fortificadas, calibración con compensación de matriz (CCM) con siete niveles de concentraciones de los nueve antibióticos: 20, 50, 200, 1000 y 2000 ng L⁻¹ para agua; 10, 20, 50, 100, 200, 500 e 1000 µg kg⁻¹ para el sedimento y 5, 10, 20, 50, 100, 200, e 500 µg kg⁻¹ para trucha. Cada nivel de concentración fue preparado en triplicado.

Los límites de detección (LD) y de cuantificación (LC) fueron determinados como la cantidad mínima detectable del antibiótico en la matriz en modo MRM con una relación señal – ruido (S/N) de 3 y 10, respectivamente. Los índices S/N fueron obtenidos utilizando el software Agilent Mass Hunter.

Tabla 3
Límite de detección (LD) y límite de cuantificación (LC) para muestras de agua

Grupo	Antibióticos	LD ng L ⁻¹	LC ng L ⁻¹
Tetraciclina	CTC	1.5	4.7
	OTC	1.2	4.0
	TC	1.5	4.8
Sulfonamidas	SDM	1.0	3.2
	SMZ	0.6	2.1
	STZ	1.2	4.1
Fluroquinolonas	CFX	1.2	4.1
	EFX	0.5	1.6
	SAR	2.6	8.5

Fuente: (Monteiro, 2014)

La recuperación fue calculada en dos niveles para agua (100 y 200 ng L⁻¹) (tabla 3 y Figura 5). Cromatograma de iones totales en muestras de agua fortificada en 100 ng L⁻¹) y tres niveles para sedimento (20, 50, y 200 µg kg⁻¹), y para trucha (50, 100 y 200 µg kg⁻¹), determinada por la relación entre la concentración de los antibióticos encontrados en la muestra blanco fortificado con concentración adicionada (antes de la extracción) multiplicado por 100 (figura 5).

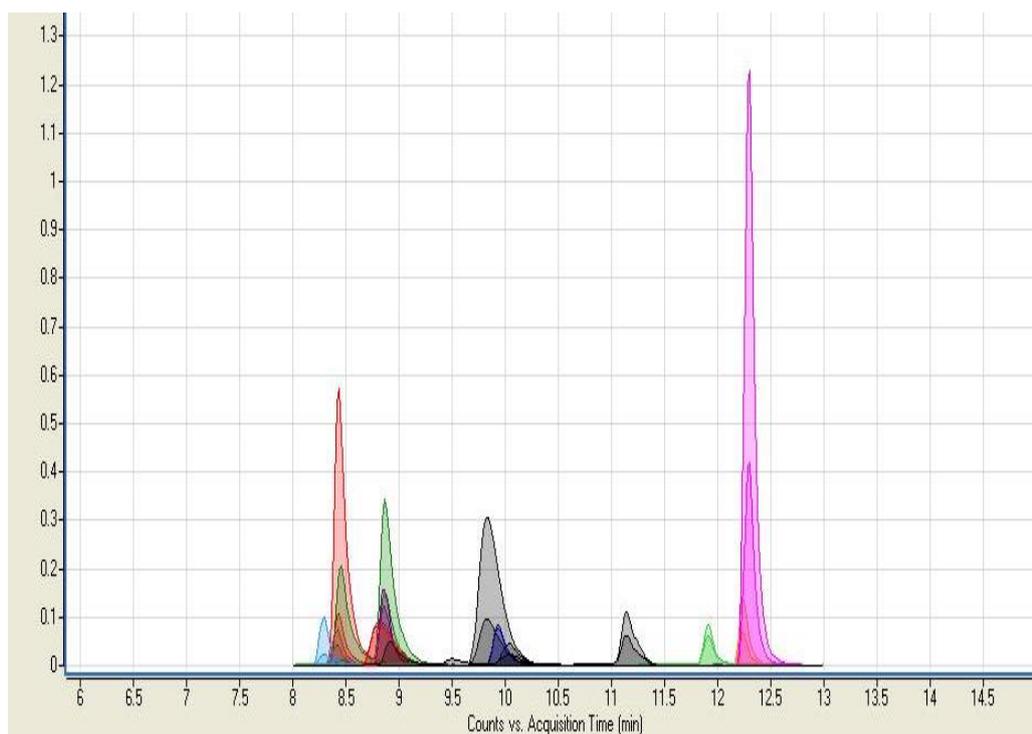


Figura 5. Cromatograma de iones totales en muestras de agua fortificada en 100 ng L⁻¹

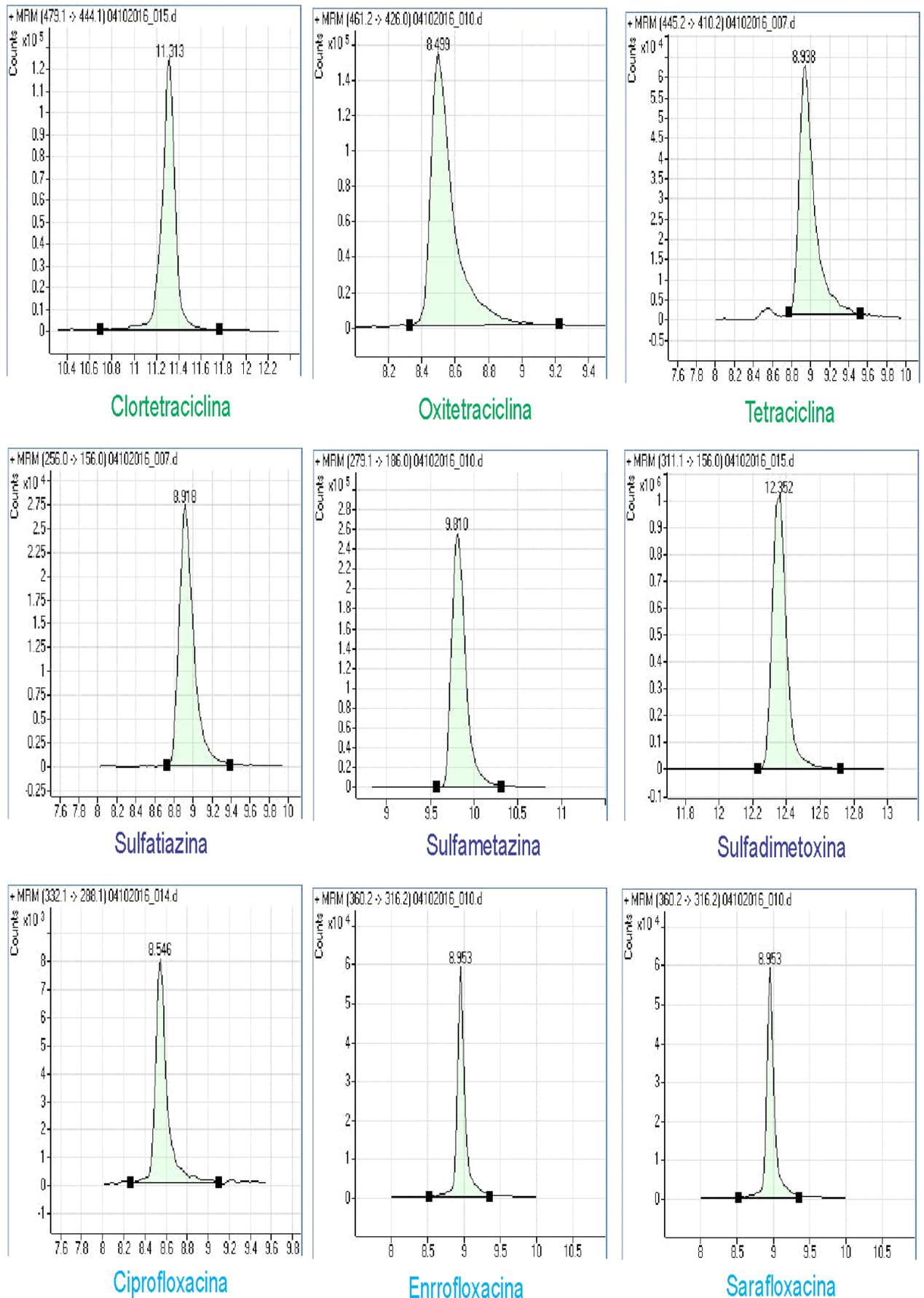


Figura 6. Cromatograma de muestras de agua fortificada a 100 ng L⁻¹ en modo positivo

3.7.2 Análisis de sedimento

La selectividad del método se verificó con la inyección de los extractos “blanco” de la matriz (sin adición de antibióticos) y extractos fortificados con los antimicrobianos. La muestra de sedimento blanco, no presentó interferentes superiores a 30 % del límite de cuantificación; los tiempos de retención de los compuestos analizados fueron los mismos, lo que hace efectivo el método selectivo.

La linealidad y rango fueron verificados por la construcción de las curvas analíticas hechas a partir de la respuesta del antimicrobiano en CCM en relación al patrón interno de concentración 100 ng g⁻¹. Las curvas analíticas producidas en el rango de concentración de 10 ng g⁻¹ a 500 ng g⁻¹ presentaron linealidad de respuesta de los patrones, presentando coeficientes de determinación (r²) superiores a 0,99 para todos los antimicrobianos.

Las exactitudes de los puntos en relación a las curvas presentaron variación inferior a 20 %; estos datos fueron calculados con la utilización del software Mass Hunter y los resultados demuestran un amplio rango lineal de trabajo de segunda orden, en la cual pueden ser determinados los antimicrobianos en las muestras de sedimento.

Tabla 4
Límite de detección (LD) y Límite de cuantificación (LC) para muestras de sedimento

Grupo	Antibiótico	LD µg kg ⁻¹	LC µg kg ⁻¹
Tetraciclinas	CTC	2.5	8.2
	OTC	1.3	4.3
	TC	1.0	3.2
Sulfonamidas	SDM	0.6	1.9
	SMZ	3.0	9.9
	STZ	4.0	13.0
Fluroquinolonas	CFX	5.1	16.0
	EFX	4.1	13.0
	NFX	4.2	13.0
	SAR	3.4	11.0

Fuente: (Monteiro, 2014)

Los valores de límite de detección (LD) y cuantificación (LC) obtenidos para sedimento en el método SPE-online están presentados en la tabla 4. Los valores obtenidos por la razón señal/ruido están por encima del más pequeño punto de la curva analítica que fue de 10 ng g^{-1} y que se mostró lineal a partir de esta concentración, por lo tanto, el LC del método fue considerado para 10 ng g^{-1} para todos los antibióticos.

3.7.3 Identificación de antibióticos

Para la identificación de los picos de antibióticos se ha considerado: el tiempo de retención y dos transiciones a través del monitoreo de reacción múltiple. Los cromatogramas de los compuestos seleccionados se muestran en la figura 7, en relación a los iones detectados.

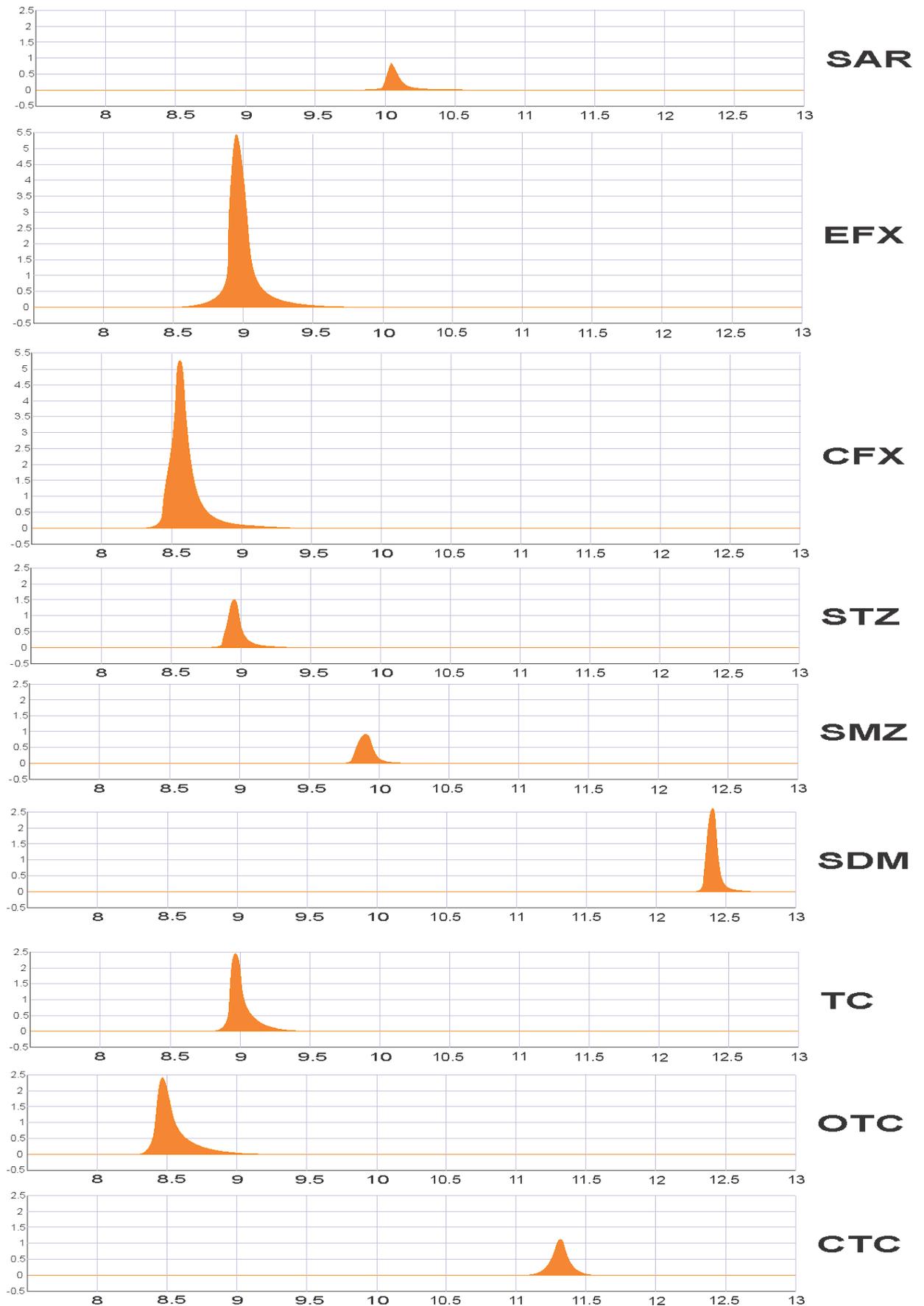


Figura 7. Cromatogramas de muestras fortificadas en muestras de sedimento en tiempos de retención

3.8 Espectrometría de masas

Para la selección de los iones producto se realizó una inyección de 10 μL de solución patrón ($10 \mu\text{g mL}^{-1}$ en acetonitrila con 0.1% ácido fórmico) directamente en el espectrómetro de masas. Diferentes energías de fragmentación (de 10 a 200 V) y diferentes energías de colisión (de 0 a 120 eV) fueron investigadas. Fue utilizado el software Agilent Mass Hunter Optimizer para realizar las pruebas. A partir del ion precursor, dos diferentes transiciones de mayor abundancia fueron seleccionadas para cuantificar y confirmar la respuesta analítica.

Para las pruebas, las inyecciones realizadas sin columna para observar solamente la ionización de las transiciones seleccionadas. La fase móvil fue agua y acetonitrila con 0.1 % de ácido fórmico (50:50). El flujo fue de $0,6 \text{ mL min}^{-1}$ durante todo el proceso. El nitrógeno 99.99 % fue utilizado como gas nebulizador y 99.9999 % como gas de colisión. El software Agilent Mass Hunter fue usado para la obtención de los datos. Para la detección en MS/MS fue utilizado el modo de monitoreo de reacción múltiple (MRM).

Tabla 5

Condiciones de operación del espectrómetro de masas para cada antibiótico analizado

Antibiótico	T_r (min)	Ion precursor	Ion producto	Energía de fragmentación (V)	Energía de colisión (eV)
CTC	11.26	479.1	462.2	125	12
		479.1	444.1	125	17
OTC	8.47	461.2	426.0	115	16
		461.2	201.1	115	41
TC	8.92	445.2	410.2	115	17
		445.2	154.2	115	30
SAR	10.04	386.1	342.1	119	15
		386.1	229.1	119	26
EFX	8.92	360.2	342.2	132	17
		360.2	316.2	132	16
CFX	8.46	332.1	288.1	125	13
		332.1	245.1	125	22
SDM	12.34	317.1	162.2	65	20
		317.1	108.1	65	28
SMZ	9.86	279.1	186.0	115	12
		279.1	156.0	115	16
STZ	8.85	256.0	156.0	90	8
		256.0	108.0	90	20

Fuente: (Monteiro, 2014)

3.9 Análisis estadístico

Para la descripción de la variable respuesta se utilizaron las medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (desviación estándar, coeficiente de variabilidad). El análisis estadístico de las diferencias en las concentraciones de antibióticos entre las épocas y lugares de muestreo, se determinó mediante comparaciones de datos de distribución normal por análisis de varianza (ANOVA). En seguida, fue aplicada la prueba t Students con 99 % de confianza. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SAS 4.1.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Antibióticos de uso veterinario en agua superficial de zonas productoras de truchas del lago Titicaca y agua potable en la ciudad de Puno

4.1.1 Parámetros fisicoquímicos del agua

La tabla 6 muestra de la temperatura promedio del agua durante el periodo seco (julio 2015) la misma que fue de 13.0 °C siendo 3 grados menor a la temperatura registrada en el periodo de lluvia (febrero 2016), esta diferencia se debe a que el invierno coincide con el periodo seco, por lo que existe presencia de bajas temperaturas en esta región (Lopez *et al.*, 2016). El promedio del potencial de óxido reducción (ORP) fue de 95.9 y 67.5 mV en el periodo seco y lluvioso respectivamente, valores que se deben a la presencia de sustancias reductoras que se originan por la descomposición anaerobia de residuos. (Li *et al.*, 2007 y Monteiro *et al.*, 2016).

Tabla 6
Valores promedio y análisis de varianza de los parámetros físicos y químicos de agua superficial del litoral del lago Titicaca

Parámetros	Seca	Lluviosa	Total	Sig
Temp (°C)	13.0 ± 0.8	16.6 ± 0.3	15,73 ± 0,99	P<0,05
pH	7.6 ± 0.3	7.3 ± 0.2	7,41 ± 0,29	P<0,05
ORP (REDOX)	95.9 ± 39.5	67.5 ± 17.6	73,86 ± 21,15	P<0,05
OD (mg/L)	5.8 ± 0.3	5.9 ± 0.4	5,85 ± 0,34	P>0,05
CE (μS/cm @25°C)	2636.4±107.6	1300.9 ± 167.3	1968.8 ± 137.5.6	P<0,05
STD (mg/L)	1284.2±82.0	847.3 ± 112.3	1059.1 ± 242.1	P<0,05
Salinidad	0.9±0.2	0.6 ± 0.2	0.8 ± 0.3	P<0,05
Turbidez	0.8±0.8	0.3 ± 0.3	0.5 ± 0.6	P<0,05

Donde:

*Temperatura (Temp), pH, potencial de óxido reducción (ORP), oxígeno disuelto (OD), conductividad eléctrica (CE), sólidos totales disueltos (STD), salinidad y turbidez.

De forma general, los parámetros físicos y químicos del agua presentaron diferencias significativas respecto a la época de año, sin embargo, se observaron claras particularidades entre los meses de febrero y julio, sobre todo en la variación de (oxígeno disuelto) OD y ORP en el agua que es menor en el mes de febrero, el que está relacionado con las condiciones climatológicas de la zona (invierno).

La fluctuación de OD presentó una variación marcada, distinguiendo notoriamente las dos épocas del año (lluviosa y seca), la primera con concentraciones elevadas en la superficie, en intervalos de 5.2 mg L^{-1} a 6.1 mg L^{-1} y la segunda con lecturas de 5.2 mg L^{-1} a 6.4 mg L^{-1} . La diferencia es causada por la circulación horizontal del agua en la superficie del lago debido a las corrientes de aire; por otro lado, los valores de OD se encuentran dentro de lo establecido por el ECA (estándares nacionales de la calidad ambiental) para el agua en el Perú, sin embargo, los valores de 5.8 en periodo seco, son menores en 0.1 mg L^{-1} al periodo de lluvias. Esto se debe a la presencia de compuestos orgánicos debido al flujo continuo de nutrientes en el lago producto de la escorrentía agrícola. El OD es un parámetro importante en la evaluación de la calidad del agua y refleja los procesos físicos y biológicos que prevalecen en el agua (Devi *et al.*, 2017). Los valores de OD indican el grado de contaminación en cuerpos de agua (Amankwaah *et al.*, 2014). El OD es necesario para la descomposición de la materia orgánica.

Durante la temporada de lluvias se registró un mayor rango de oxígeno disuelto 5.9 ± 0.4 debido a la mezcla de agua por la acción del viento fuerte y la mezcla de las lluvias frente a $5.8 \pm 0.5 \text{ mg L}^{-1}$. Estas concentraciones en agua dependen principalmente de la temperatura, las sales disueltas, la velocidad del viento, la carga de contaminación, la actividad fotosintética y la tasa de respiración (Jadhav & Jadhav, 2016). Como regla general, el OD debe mantenerse por encima de 3.0 mg L^{-1} y 5.0 mg L^{-1} para peces de aguas calientes y fríos respectivamente. La exposición prolongada a niveles bajos y no letales de OD constituye un estrés crónico y hará que los peces dejen de alimentarse, reduzcan su capacidad para la

conversión alimenticia y se hagan susceptibles a las enfermedades (Buttner, 1993). Los valores de OD obtenidos en el presente estudio están dentro de los estándares y no existe diferencia significativa entre los datos referentes a la época del año ($P > 0,05$).

Los valores de pH promedio son ligeramente alcalinos 7.2 - 7.9, lo que evidencia concentraciones altas de aniones (Zhang *et al.*, 2016), así mismo, indica incremento de los niveles de contaminación (Jeyaraj *et al.*, 2016). Esto también puede ser debido al aumento de la actividad fotosintética y la descomposición de la materia alóctona presente en el lago, lo que aumenta la concentración de nutrientes a mayor temperatura; la entrada de aguas residuales y residuos agrícolas también son responsables de mayores valores de pH en el agua. La descomposición de alimentos y la respiración liberan dióxido de carbono, que reacciona con el agua y produce ácido carbónico e iones de hidrógeno acidificando el medio (Mallasen *et al.*, 2012). El pH bajo tiene relación directa con un bajo contenido de oxígeno disuelto (Yee *et al.*, 2012). A lo largo del litoral del lago Titicaca en las estaciones de muestreo se observó que el pH que se encuentra dentro del límite permisible de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 1996). En época seca y lluviosa el pH tiene diferencia estadística significativa ($P < 0,05$).

La salinidad es la concentración total de todos los iones en el agua. Los peces de agua dulce exhiben un rango de tolerancia a la salinidad. Muchas especies comercialmente importantes (por ejemplo, bagre de canal, tilapia) sobreviven y crecen bien en agua ligeramente salada. La trucha puede tolerar el agua salada. La salinidad no sólo afecta a la osmorregulación, sino que también influye la concentración de amoníaco no ionizado. Durante la fase de planificación de una operación de acuicultura se debe medir la salinidad y determinar la idoneidad del agua (Buttner, 1993). Los valores obtenidos muestran una concentración baja de salinidad $0,76 \pm 0,23$. Existe diferencia estadística ($P < 0,05$) entre promedios las distintas épocas de año.

Por otro lado, los valores promedio de la conductividad eléctrica (EC) en época seca fueron de 2636.4 uS/cm siendo 1335.9 uS/cm menor a lo registrado en época de lluvia. Ambos valores están por encima de lo señalado en el ECA para el agua correspondiente a lagos que es de 1000 uS/cm, que indica una mayor salinidad

que se puede atribuir a la alta evaporación en época seca por ausencia de lluvias, lo que acelera la acumulación de sales en el agua (Jiang *et al.*, 2015). Los sólidos disueltos totales (TDS) en periodo seco fueron de 1732.8 mg L⁻¹ siendo 885.5 mg L⁻¹ menor en el periodo de lluvias; ambos valores están por encima de lo señalado en el ECA para el agua correspondiente a lagos que es menor o igual a 25 mg L⁻¹.

La capacidad del agua para restringir la penetración de la luz y limitar la fotosíntesis se denomina turbidez y es el efecto resultante de varios factores tales como: partículas de arcilla suspendida, dispersión de organismos planctónicos, partículas orgánicas y también los pigmentos causados por la descomposición de productos orgánicos. El rango de turbiedad de 30 - 80 cm es bueno para la salud de los peces; 15 - 40 cm es bueno para el sistema de cultivo en jaulas flotantes y <12 cm causa estrés (Bhatnagar & Devi, 2013).

4.1.2 Ocurrencia de antibióticos en agua superficial y agua potable

Un total de 9 antibióticos de uso veterinario fueron monitoreados en los cuales 6 principios activos fueron detectados: 2 TCs (CTC y OTC), 1 SAs (SDM) y 3 FQs (EFX, CFX y SAR). La Tabla 7, muestra los resultados del monitoreo. Se aprecia que CFX es el compuesto que presenta las mayores concentraciones, alcanzando hasta 408.2 ng L⁻¹ en la temporada seca (julio 2015) y 652.7 ng L⁻¹ en la temporada lluviosa (febrero 2016). Por otro lado, se ha reportado una concentración de 513 ng L⁻¹ de CFX en una planta de tratamiento de aguas residuales en Italia (Zuccato *et al.*, 2010); así también (Costanzo, Murby & Bates, 2005) informaron sobre concentraciones de 90 ng L⁻¹ en una planta de tratamiento de Brisbane, Australia, y (Golet, Alder & Giger, 2002) reportaron 106 ng L⁻¹ en aguas receptoras del río Glatt en Suiza. Las concentraciones registradas en el presente trabajo se encuentran por encima de estos valores. La presencia de CFX estaría evidenciando un uso indiscriminado por parte de los productores de trucha en las zonas monitoreadas.

Tabla 7
Concentración de antibióticos en agua superficial de piscigranjas del lago Titicaca para la época seca y lluviosa (ng L^{-1})

Comp	Época seca					Época lluviosa					Sig
	Freq (%)	Media	D.E.	Min	Max	Freq (%)	Media	D.E.	Min	Max	
CTC	94	59.8	22.5	nd	87.4	94	55.4	22.8	nd	84.2	P>0.05
OTC	0	0.0	0.0	nd	nd	0	0.0	0.0	nd	nd	-
TC	100	75.3	0.1	75.2	75.7	100	75.9	2.3	75.1	84.5	P>0.05
STZ	0	-	-	nd	nd	0	-	-	nd	nd	-
SMZ	0	-	-	nd	nd	0	-	-	nd	nd	-
SDM	100	12.5	0.3	12.1	13.4	100	12.8	1.3	12.1	17.3	P>0.05
EFX	100	60.7	1.6	56.2	63.0	100	61.7	0.8	60.2	62.9	P>0.05
CFX	100	201.0	91.1	85.5	408.2	100	301.7	125.1	143.0	652.7	P>0.05
SAR	100	74.2	1.1	72.7	76.5	100	73.8	1.6	71.5	78.2	P>0.05

Freq=frecuencia de detección; D.E.=desviación estándar

Por otro lado, estos residuos están contaminando el agua potable que abastece a la ciudad de Puno. Cuatro muestras de agua provenientes de hogares abastecidos con agua potabilizada provenientes del Lago Titicaca fueron analizadas, detectándose CTC, TC, SDM, EFC, CFX y SAR. La concentración más alta presenta residuos de CFX de hasta 384.4 ng L^{-1} . Blumberg (Blumberg *et al.*, 1991) menciona que bacterias *Staphylococcus aureus* desarrollaron resistencia a CFX por lo que la presencia de fármaco en el medio ambiente indica riesgo ecotoxicológico (Ory *et al.*, 2016), lo que representa una amenaza potencial a la función del ecosistema y potencialmente a la salud humana (Costanzo *et al.*, 2005). Además, los metabolitos excretados pueden convertirse en contaminantes secundarios y pueden modificarse adicionalmente en los cuerpos de agua receptores (Yang *et al.*, 2017).

Tabla 8

Concentración de antibióticos en agua potable de la ciudad de Puno en época seca y lluviosa (ng L⁻¹)

Comp	Época seca					Época lluviosa					Sig
	Freq (%)	Media	D.E.	Min	Max	Freq (%)	Media	D.E.	Min	Max	
CTC	100	45.1	19.9	21.2	69.6	100	61.0	13.2	48.5	79.1	P>0.05
OTC	0	-	-	nd	nd	0	-	-	nd	nd	
TC	100	75.3	0.0	75.2	75.3	100	75.3	0.1	75.2	75.5	P>0.05
STZ	0	-	-	nd	nd	0	-	-	nd	nd	
SMZ	0	-	-	nd	nd	0	-	-	nd	nd	
SDM	100	12.3	0.2	12.2	12.7	100	12.9	0.7	12.3	13.8	P>0.05
EFX	100	60.1	0.9	59.3	61.0	100	61.6	2.2	59.4	64.1	P>0.05
CFX	100	188.1	102.7	101.9	336.5	100	222.2	115.9	135.7	384.4	P>0.05
SAR	100	73.6	0.7	73.0	74.6	100	75.5	1.4	73.6	76.6	P>0.05

Freq=frecuencia de detección; D.E.=desviación estándar

En los últimos años, muchos fármacos han sido ampliamente detectados en fuentes de agua potable (Yang *et al.*, 2017) por lo que, la presencia de CFX en las muestras de agua potable monitoreadas podría deberse a que el sistema de potabilización de la ciudad de Puno es deficiente, lo que impide la degradación de este compuesto. Para ello es necesario utilizar sistemas avanzados de tratamiento, incluyendo filtración de membrana, carbón activado granular y procesos avanzados de oxidación, para la eliminación efectiva de fármacos (Yang *et al.*, 2017). Otra causa puede ser el uso de sistemas inadecuados de tratamiento de aguas residuales, donde los fármacos como el CFX no se eliminan (Ashfaq *et al.*, 2017). Debido a la cercanía en la que se encuentra la bocatoma de agua a los sistemas de producción de truchas (5.1 km) y a la laguna de oxidación de esta ciudad, es que su presencia en el agua potable podría deberse a estas dos principales fuentes de contaminación ya que fue evidenciada la presencia del compuesto en las aguas monitoreadas en las jaulas de truchas y la concentración detectada es casi similar a la concentración encontrada en las muestras de agua potable.

Por otro lado, se aprecia la presencia de CTC 87.4 ng L⁻¹ y TC 84.5 ng L⁻¹. (S. H. Monteiro *et al.*, 2016) que reporta la presencia de 16 ng L⁻¹ en una muestra de agua procedente de un sistema de producción de *Oreochromis niloticus* en el

Brasil. Los sistemas de producción de truchas en el lago Titicaca, se localizan a menos de un kilómetro de la orilla del lago; varios agricultores utilizan sus aguas para irrigar sembríos principalmente hortalizas, por lo que la presencia de residuos de antibióticos de uso veterinario, en especial de CTC estaría afectando a la macro y microfauna del suelo irrigado (Dong *et al.*, 2012 y Lin *et al.*, 2012) y su consumo continuo en el agua podría significar un riesgo para la salud humana.

4.2 Antibióticos de uso veterinario en sedimento en zonas productoras de truchas del lago Titicaca

4.2.1 Ocurrencia de antibióticos en sedimentos

De un total de 9 antibióticos monitoreados, 8 principios activos fueron detectados en los sedimentos analizados. La tabla 9 muestra que la CTC fue cuantificado en todas las muestras analizadas cuyas concentraciones variaron entre 192.2 ng g⁻¹ en época seca y 1346.6 ng g⁻¹ en época lluviosa, seguido de otros compuestos que van desde no detectados (nd) a 10079.4 ng g⁻¹ para OTC y desde nd a 124.2 ng g⁻¹ para TC. Además, se detectaron tres fluoroquinolonas que van desde nd hasta 3739.3 ng g⁻¹ en EFX, 3007.1 ng g⁻¹ para CFX, y de la SAR se encontraron solo en una piscigranja 69.0 ng g⁻¹. En menor frecuencia se detectó el grupo de sulfonamidas, que van desde nd a 3082.9 ng g⁻¹ para STZ y 187.3 ng g⁻¹ para SMZ. Las concentraciones de antibióticos en el agua determinan la carga de adsorción en los sedimentos (Kaeseberg *et al.*, 2018). Por otro lado, se han detectado residuos de CTC y OTC en el punto de muestreo localizado en la bocatoma Chimú. Esta presencia se debe probablemente al uso de antibióticos en las piscigranjas para reducir la morbilidad y mortalidad, además por el drenaje urbano y aguas residuales que concentran contaminantes disueltos (Kaeseberg *et al.*, 2018). La OTC tienen la capacidad de reducir la adsorción cuando el pH (>7.0) y salinidad se incrementa (J. Li & Zhang, 2016), así mismo, la desorción se da a la exposición de ciertos factores como la disminución de pH y salinidad (Xu & Li, 2010).

Tabla 9
Concentración de antibióticos en sedimento de piscigranjas del lago Titicaca para la época seca y lluviosa (ng L⁻¹)

Comp	Época seca					Época lluviosa					Sig
	Freq	Media	D.E.	Min	Max	Freq	Media	D.E.	Min	Max	
CTC	100	364.0	145.2	192.2	789.7	100	430.1	340.0	103.0	1346.6	P>0.05
OTC	75	1566.3	3021.3	64.3	10079.4	6	128.6	-	128.6	128.6	P>0.05
TC	6	124.2	-	124.2	124.2	0	-	-	nd	nd	
STZ	13	1579.2	2126.5	75.5	3082.9	6	45.8	-	45.8	45.8	P>0.05
SMZ	6	187.3	-	187.3	187.3	0	-	-	nd	nd	
SDM	0	-	-	nd	nd	0	-	-	nd	nd	
EFX	50	960.2	597.8	212.7	1645.0	31	1619.5	1523.5	149.0	3739.3	P>0.05
CFX	13	1980.7	1451.5	954.4	3007.1	0	-	-	nd	nd	
SAR	6	69.0	-	69.0	69.0	0	-	-	nd	nd	

En el medio acuático, el sedimento actúa como un sumidero para la acumulación y persistencia de antibióticos (Maskaoui y Zhou, 2010). Debido a la naturaleza hidrofóbica intrínseca (Chen & Zhou, 2014), la estructura y grupos funcionales de estos compuestos regulan el comportamiento de adhesión (Tong *et al.*, 2011), además, tienen gran afinidad por el carbono orgánico sedimentario (COS) (Zhang *et al.*, 2011 y Zhou *et al.*, 2016) que permite la fuerte polaridad de grupos iónicos de las moléculas que inducen altos niveles de adsorción (Figueroa, Leonard, & MacKay, 2004 y Wang & Wang, 2015). El déficit de oxígeno y las condiciones oscuras reducen la biodegradación y la fotodegradación (Chen & Zhou, 2014; Tong *et al.*, 2011). Se atribuye a que hay una relación positiva entre tamaño molecular de los antibióticos con el contenido sedimentario (Chen & Zhou, 2014). Dado que la división de antibióticos y sedimentos es un proceso dinámico de factores físicos, químicos y biológicos (Li *et al.*, 2018 y Regitano & Leal, 2010), es producido por el bajo coeficiente de partición octanol-agua (Kow) (Tolls, 2001) y por las propiedades del agua y los sedimentos, como el carbono orgánico, el pH y la salinidad del agua, textura, capacidad de intercambio catiónico (CEC) de los sedimentos (Li *et al.*, 2018).

Después de la liberación de antibióticos al medio acuático, dependiendo de las propiedades fisicoquímicas pueden llegar a los sedimentos. A partir de ahí, estos contaminantes pueden ser enterrados o removilizados por factores abióticos (resuspensión) o bioturbación de los invertebrados que habitan en los sedimentos

(Bundschuh, Schletz & Goedkoop, 2016). Los contaminantes unidos a partículas de sedimento se pueden removilizar y liberar en la columna de agua y volverse biodisponibles a través de procesos dinámicos de adsorción y la desorción (Bu *et al.*, & Yu, 2013, Ding *et al.*, 2018 y Pang *et al.*, 2008) a través de eventos naturales, como las ondas de las olas que actúan sobre el interfaz del sedimento y ocasionan la resuspensión (Ding *et al.*, 2018) y otros factores antropogénicos, bajo escalas espaciales y temporales a una frecuencia y tiempo impredecibles (Kalnejais *et al.*, 2007 y Roberts, 2012). La resuspensión podría tener importantes efectos ecológicos en el medio ambiente acuático (Li *et al.*, 2018), una de ellas es que afecta la población de bacterias no objetivo y el desarrollo de microorganismos y genes resistentes que causan infecciones que se complican cada vez más, por lo que reduce el efecto terapéutico de los antibióticos (Tenover, 2006), siendo la principal causa de fracaso en el tratamiento de enfermedades infecciosas (Davies, 1994). El riesgo de propagación de estos patógenos en acuicultura (Gao *et al.*, 2012) y medicina veterinaria y humana, está en aumento con costos económicos elevados, y el riesgo de muerte en humanos es mayor (Alanis, 2005 y Chereau *et al.*, 2017). Además, como principal fuente de agua potable para la ciudad, puede suponer un alto riesgo para la salud humana (Wang *et al.*, 2018).

En el grupo de las tetraciclinas (TC), la CTC mostró una frecuencia de detección del 100 %, en las dos temporadas; seguido de la OTC 75 % y 6 % en época seca y lluviosa respectivamente (Tabla 9). Una razón para la detección frecuente y elevada de CTC es provocada probablemente por el amplio uso de antibióticos en la actividad veterinaria, (J. Xu *et al.*, 2015) y acuícola (Xu *et al.*, 2014) y estas alcanzan el lago a través de la filtración de agua de lluvia y/o escorrentía (Pal *et al.*, 2010) en la época de lluvias (diciembre – marzo) (SENAMHI, 2018). Entre el grupo de las TCs, y FQs la EFX mostró la concentración más alta (2600.3 ng g⁻¹) en la época lluviosa. La EFX es probable que, a pesar de ser altamente susceptible a la fotodegradación (Wu *et al.*, 2006), estas llegan al sedimento debido a su alto coeficiente de Koc y pseudopartición, que indica su elevada afinidad de adhesión a las partículas de sedimentos (Tolls, 2001). Pero cuando tienen condiciones de oscuridad, pH y temperatura normal, la vida media es mayor a un año; además, tienen bajos efectos sobre la hidrólisis (<10%) (Wu *et al.*, 2006).

Las algas juegan un papel importante en todo el ecosistema acuático como productores primarios (Fu *et al.*, 2017). Sin embargo, la exposición prolongada a agentes antibacterianos puede representar un riesgo tóxico para las especies de algas en los sistemas de agua dulce, incluso cuando están presentes en bajas concentraciones (Azanu *et al.*, 2018 y Yang *et al.*, 2008), inhibiendo la síntesis de proteína (Liu *et al.*, 2018), lo cual disminuye el crecimiento de los precursores de biosíntesis de clorofila y la tasa fotosintética (Halling-Sørensen, 2000 y Liu *et al.*, 2011), lo que conduce a la inhibición de la proliferación y crecimiento celular. Por ejemplo, la exposición de SMZ podría inducir la inhibición del crecimiento en las microalgas *Chlorella pyrenoidosa* y *F. chinensis* a medida que las concentraciones aumenten por la inhibición de la enzima dihidropteroato sintetasa en la ruta del biosistema de folato al actuar como análogos estructurales del sustrato ácido p-aminobenzoico (Sun *et al.*, 2017). La OTC afecta la actividad antioxidante de las enzimas, como la peroxidasa, catalasa y el glutatión S-transferasa de una manera dependiente de la dosis en *A. caroliniana* y *T. Barbieri* (Vilvert *et al.*, 2017). Las microalgas y cianobacterias, son considerablemente más sensibles que las algas (Boxall *et al.*, 2003 y Halling, 2000), en consecuencia, pueden perturbar a los organismos de niveles tróficos superiores (Fu *et al.*, 2017) a través de bioacumulación y/o transferencia a través de las cadenas alimentarias (Wilson *et al.*, 2003). Estudios previos informan que en los peces, las concentraciones de antibióticos en plasma son más altas que en agua contaminadas (Fent, Weston, & Caminada, 2006).

La presencia de antibióticos no solo se limita a un problema ecológico, ya que la contaminación también afecta el agua potable, lo que representa un riesgo potencial para la salud humana (Vazquez *et al.*, 2012 y Wang *et al.*, 2016) pues podría estar asociado a la de obesidad infantil (Mbakwa *et al.*, 2016 y Saari *et al.*, 2015), efectos alérgicos, tóxicos, mutagénicos, teratogénicos o carcinógenos agudos o acumulativos (Olatoye y Basiru, 2013). Además, la exposición crónica de CTC en niveles subterapéuticos en ratones es capaz de agravar la lesión cerebral isquémica, reduciendo la angiogénesis y el efecto terapéutico (Dong *et al.*, 2017), asimismo, a edad temprana, altera las hormonas metabólicas, el metabolismo hepático y aumenta la masa lipídica (Cho *et al.*, 2012). En pruebas de toxicidad aguda, los bajos niveles de antibióticos tienen efectos teratogénicos

sistemáticos en peces. Se han investigado los efectos de los antibióticos en las enzimas de estrés oxidativo y en el citocromo P450. Se han observado citotoxicidad, neurotoxicidad y genotoxicidad para ciertas cantidades de antibióticos (Liu *et al.*, 2018).

4.2.2 Interacción de concentración de antibióticos de agua superficial con sedimento

Los antibióticos detectados en los sedimentos, son en su mayoría los mismos que se cuantificaron en agua superficial, con excepción de OTC que solo se detectó en muestras de sedimento en 11 (73%) piscigranjas que alcanzaron valores máximos en la época seca de $10079.4 \text{ ng g}^{-1}$ y en la época lluviosa solo se cuantificó en una (6.7%) piscigranja 128.6 ng g^{-1} . Sin embargo, la SDM solo se cuantificó en muestras de agua superficial (100%) alcanzando 12.4 ng g^{-1} en ambas temporadas. Los valores medios de los antibióticos cuantificados en las piscigranjas fueron generalmente más altos en la época de lluvias: TC, SDM, EFX, CFX y estadísticamente similares en SAR, a excepción de CTC donde la mayor concentración se obtuvo en la época seca.

También se detectó que la CTC y OTC se encuentran en las muestras de sedimento del agua superficial de la bocatoma Chimu, y solo la CTC se cuantificó en agua potable de las viviendas en la ciudad de Puno, lo que sugiere que la fotodegradación bajo irradiación solar es un método importante para la degradación de antibióticos en el medio acuático natural (Andreozzi, Raffaele & Nicklas, 2003). Otro de los factores que puede influir la fotodegradación de los antibióticos es la presencia de materia orgánica disuelta en los ambientes acuáticos naturales (Squillace *et al.*, 2002). La elevada presencia de OTC en sedimento y la nula recuperación en agua, permite deducir que esta reducción se debe a la rápida fotodegradación (Golet *et al.*, 2002) y a la fuerte adsorción de antibióticos por las partículas del sedimento (Lei *et al.*, 2015). Además, existe una relación positiva con el tamaño molecular de los antibióticos y el contenido sedimentario (Chen & Zhou, 2014). La población microbiana del lago también contribuye a la degradación de los fármacos debido a que tienen la capacidad natural o adquirida para resistir a concentraciones de antibióticos como respuesta homeostática a su presencia (Patrolecco *et al.*, 2018).

CONCLUSIONES

- Se ha evidenciado la presencia de ciprofloxacina, clortetraciclina y sarafloxacina principalmente en concentraciones de hasta 652.7, 87.4 y 78.2 ng L⁻¹ respectivamente en agua superficial de piscigranjas. Asimismo, en la bocatoma Chimu y en el agua potable de la ciudad de Puno se ha cuantificado CFX, SAR, TC y EFX principalmente, lo que significa un grave riesgo para el 80% de la población de Puno, ya que todas estas personas son abastecidas con agua contaminada procedente del lago Titicaca.
- La presencia de antibióticos de uso veterinario en sedimentos en zonas productoras de truchas alcanzó concentraciones de hasta 3739.3 ng g⁻¹ para enrofloxacina, 3007.1 ng g⁻¹ para ciprofloxacina y 1346.6 ng g⁻¹ para clortetraciclina, sin embargo, la mayor frecuencia de detección fue para clortetraciclina en el 100 % de muestras. Además, se ha determinado la presencia de clortetraciclina y tetraciclina en la zona de captación para agua potable (bocatoma Chimu) de la ciudad de Puno. Los antibióticos son bioacumulativos en sedimentos que puede suponer un riesgo potencial por factores de removilización a nivel de ecosistema acuático de invertebrados, vertebrados e incluso puede afectar la salud pública.

RECOMENDACIONES

- Adoptar medidas que permitan mitigar la contaminación con antibióticos del agua en el lago Titicaca.
- Fomentar el uso prudente y limitar la exposición innecesaria de antibióticos en la producción pecuaria, acuícola y en la automedicación en humanos, con el objetivo final de preservar su efectividad para infecciones graves.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmed, M. B., Zhou, J. L., Ngo, H. H., & Guo, W. (2015). Adsorptive removal of antibiotics from water and wastewater: Progress and challenges. *Science of The Total Environment*, 532, 112-126.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.05.130>
- Alanis, A. J. (2005). Resistance to Antibiotics: Are We in the Post-Antibiotic Era? *Archives of Medical Research*, 36(6), 697-705.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.06.009>
- Amankwaah, D., Cobbina, S. J., Tiwaa, Y. A., Bakobie, N., & Millicent, E. A. B. (2014). Assessment of pond effluent effect on water quality of Asuofia Stream, Ghana. *African Journal of Environmental Science and Technology*, 8(5), 306-311.
- Andreozzi, R., Raffaele, M., & Nicklas, P. (2003). Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. *Chemosphere*, 50(10), 1319-1330. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(02\)00769-5](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(02)00769-5)
- Archundia, D., Duwig, C., Lehembre, F., Chiron, S., Morel, M. C., Prado, B., . . . Martins, J. M. F. (2017). Antibiotic pollution in the Katari subcatchment of the Titicaca Lake: Major transformation products and occurrence of resistance genes. *Science of the Total Environment*, 576, 671-682.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.10.129>
- Ashfaq, M., Khan, K. N., Rehman, M. S. U., Mustafa, G., Nazar, M. F., Sun, Q., . . . Yu, C.-P. (2017). Ecological risk assessment of pharmaceuticals in the receiving environment of pharmaceutical wastewater in Pakistan. *Ecotoxicology and environmental safety*, 136, 31-39.
- Avisar, D., Lester, Y., & Ronen, D. (2009). Sulfamethoxazole contamination of a deep phreatic aquifer. *Science of the Total Environment*, 407(14), 4278-4282.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.03.032>

- Azanu, D., Styrihave, B., Darko, G., Weisser, J. J., & Abaidoo, R. C. (2018). Occurrence and risk assessment of antibiotics in water and lettuce in Ghana. *Science of The Total Environment*, 622, 293-305.
- Baquero, F., Martínez, J.-L., & Cantón, R. (2008). Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Current Opinion in Biotechnology*, 19(3), 260-265. <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2008.05.006>
- Barron, M. G., & Holder, E. (2003). Are exposure and ecological risks of PAHs underestimated at petroleum contaminated sites? *Human and Ecological Risk Assessment*, 9(6), 1533-1545. <https://doi.org/10.1080/10807030390251029>
- Bengtsson-Palme, J., & Larsson, D. G. J. (2016). Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: Proposed limits for environmental regulation. *Environment International*, 86, 140-149. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2015.10.015>
- Bhatnagar, A., & Devi, P. (2013). Water quality guidelines for the management of pond fish culture. *International Journal of Environmental Sciences*, 3(6), 1980.
- Bilotta, G. S., & Brazier, R. E. (2008). Understanding the influence of suspended solids on water quality and aquatic biota. *Water Research*, 42(12), 2849-2861. <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2008.03.018>
- Blackwell, P. A., Kay, P., & Boxall, A. B. A. (2007). The dissipation and transport of veterinary antibiotics in a sandy loam soil. *Chemosphere*, 67(2), 292-299. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.09.095>
- Blumberg, H. M., Rimland, D., Carroll, D. J., Terry, P., & Wachsmuth, I. K. (1991). Rapid development of ciprofloxacin resistance in methicillin-susceptible and methicillin-resistant staphylococcus-aureus. *Journal of Infectious Diseases*, 163(6), 1279-1285.
- Boxall, A. B. A., Kolpin, D. W., Halling-Sørensen, B., & Tolls, J. (2003). Peer Reviewed: Are Veterinary Medicines Causing Environmental Risks? *Environmental Science & Technology*, 37(15), 286A-294A. <https://doi.org/10.1021/es032519b>
- Brils, J. (2008). Sediment monitoring and the European water framework directive. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita*, 44(3), 218.
- Bruce, G. M., Pleus, R. C., & Snyder, S. A. (2010). Toxicological Relevance of Pharmaceuticals in Drinking Water. *Environmental Science & Technology*, 44(14), 5619-5626. <https://doi.org/10.1021/es1004895>

- Bu, Q., Wang, B., Huang, J., Deng, S., & Yu, G. (2013). Pharmaceuticals and personal care products in the aquatic environment in China: A review. *Journal of Hazardous Materials*, 262, 189-211. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2013.08.040>
- Bundschuh, M., Schletz, M., & Goedkoop, W. (2016). The mode of bioturbation triggers pesticide remobilization from aquatic sediments. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 130, 171-176. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2016.04.013>
- Burton, G. A., & Johnston, E. L. (2010). Assessing contaminated sediments in the context of multiple stressors. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 29(12), 2625-2643. <https://doi.org/10.1002/etc.332>
- Buttner, J. K. (1993). Introduction to water chemistry in freshwater aquaculture.
- Celiz, M. D., Tso, J., & Aga, D. S. (2009). Pharmaceutical metabolites in the environment: Analytical challenges and ecological risks. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28(12), 2473-2484. <https://doi.org/10.1897/09-173.1>
- Chen, K., & Zhou, J. L. (2014). Occurrence and behavior of antibiotics in water and sediments from the Huangpu River, Shanghai, China. *Chemosphere*, 95, 604-612. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.09.119>
- Chen, Q., An, X.-L., Li, H., Zhu, Y., Su, J. Q., & Cui, L. (2017). *Do manure-borne or indigenous soil microorganisms influence the spread of antibiotic resistance genes in manured soil?* (Vol. 114).
- Chereau, F., Opatowski, L., Tourdjman, M., & Vong, S. (2017). Risk assessment for antibiotic resistance in South East Asia. *BMJ*, 358.
- Cho, I., Yamanishi, S., Cox, L., Methé, B. A., Zavadil, J., Li, K., . . . Teitler, I. (2012). Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature*, 488(7413), 621.
- Christou, A., Agüera, A., Bayona, J. M., Cytryn, E., Fotopoulos, V., Lambropoulou, D., . . . Fatta-Kassinos, D. (2017). The potential implications of reclaimed wastewater reuse for irrigation on the agricultural environment: The knowns and unknowns of the fate of antibiotics and antibiotic resistant bacteria and resistance genes – A review. *Water Research*, 123, 448-467. <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2017.07.004>

- Collier, K. (1993). Review of the status, distribution, and conservation of freshwater invertebrates in New Zealand. *New Zealand Journal of Marine and Freshwater Research*, 27(3), 339-356. <https://doi.org/10.1080/00288330.1993.9516574>
- Costantini, M. L., Sabetta, L., Mancinelli, G., & Rossi, L. (2004). Spatial variability of the decomposition rate of *Schoenoplectus tatora* in a polluted area of Lake Titicaca. *Journal of Tropical Ecology*, 20, 325-335. <https://doi.org/10.1017/s0266467403001214>
- Costanzo, S. D., Murby, J., & Bates, J. (2005). Ecosystem response to antibiotics entering the aquatic environment. *Marine pollution bulletin*, 51(1-4), 218-223.
- Cullmann, W., Edwards, D. J., Kissling, M., Kneer, J., Stoeckel, K., & Urwyler, H. (1992). Cefetamet pivoxil: a review of its microbiology, toxicology, pharmacokinetics and clinical efficacy. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 1(4), 175-191. [https://doi.org/10.1016/0924-8579\(92\)90004-B](https://doi.org/10.1016/0924-8579(92)90004-B)
- Cunha, S. C., & Fernandes, J. O. (2010). Development and validation of a method based on a QuEChERS procedure and heart-cutting GC-MS for determination of five mycotoxins in cereal products. *Journal of Separation Science*, 33(4-5), 600-609. <https://doi.org/10.1002/jssc.200900695>
- Cunningham, V. L., Binks, S. P., & Olson, M. J. (2009). Human health risk assessment from the presence of human pharmaceuticals in the aquatic environment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 53(1), 39-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.10.006>
- Daly, M. L., & Silverstein, D. C. (2009). Chapter 197 - Fluoroquinolones. In D. C. Silverstein & K. Hopper (Eds.), *Small Animal Critical Care Medicine* (pp. 835-839). Saint Louis: W.B. Saunders.
- Daughton, C. G., & Ternes, T. A. (1999). Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? *Environmental Health Perspectives*, 107(Suppl 6), 907-938.
- Davies, J. (1994). Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science*, 264(5157), 375-382. <https://doi.org/10.1126/science.8153624>
- De La Lanza-Espino, G. (1990). *La acuicultura en México: de los conceptos a la producción*. México: Universidad Nacional Autónoma de México.
- Devi, P. A., Padmavathy, P., Aanand, S., & Aruljothi, K. (2017). Review on water quality parameters in freshwater cage fish culture. *IJAR*, 3(5), 114-120.

- Diaz-Cruz, M. S., de Alda, M. J. L., & Barcelo, D. (2003). Environmental behavior and analysis of veterinary and human drugs in soils, sediments and sludge. *Trends in Analytical Chemistry*, 22(6), 340-351. [https://doi.org/10.1016/s0165-9936\(03\)00603-4](https://doi.org/10.1016/s0165-9936(03)00603-4)
- Ding, Y., Sun, L., Qin, B., Wu, T., Shen, X., & Wang, Y. (2018). Characteristics of sediment resuspension in Lake Taihu, China: A wave flume study. *Journal of Hydrology*, 561, 702-710. <https://doi.org/10.1016/j.jhydrol.2018.04.026>
- Dong, L. X., Gao, J., Xie, X. J., & Zhou, Q. X. (2012). DNA damage and biochemical toxicity of antibiotics in soil on the earthworm *Eisenia fetida*. *Chemosphere*, 89(1), 44-51. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.04.010>
- Dong, X.-H., Peng, C., Zhang, Y.-Y., Tao, Y.-l., Tao, X., Zhang, C., . . . Xie, H.-H. (2017). Chronic Exposure to Subtherapeutic Antibiotics Aggravates Ischemic Stroke Outcome in Mice. *EBioMedicine*, 24, 116-126. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.09.002>
- El-Shaboury, S. R., Saleh, G. A., Mohamed, F. A., & Rageh, A. H. (2007). Analysis of cephalosporin antibiotics. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 45(1), 1-19. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.06.002>
- EMSAPUNO. (2011). *Memoria descriptiva del sistema de abastecimiento de agua en la ciudad de Puno, Ilave y Desaguadero*. Puno, Perú.
- Fahrenfeld, N., Ma, Y., O'Brien, M., & Pruden, A. (2013). Reclaimed water as a reservoir of antibiotic resistance genes: distribution system and irrigation implications. *Frontiers in microbiology*, 4.
- Fent, K., Weston, A. A., & Caminada, D. (2006). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology*, 76(2), 122-159. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aquatox.2005.09.009>
- Fernandes, V. C., Domingues, V. F., Mateus, N., & Delerue-Matos, C. (2011). Organochlorine Pesticide Residues in Strawberries from Integrated Pest Management and Organic Farming. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(14), 7582-7591. <https://doi.org/10.1021/jf103899r>
- Figuroa, R. A., Leonard, A., & MacKay, A. A. (2004). Modeling Tetracycline Antibiotic Sorption to Clays. *Environmental Science & Technology*, 38(2), 476-483. <https://doi.org/10.1021/es0342087>
- Finley, S., Barrington, S., & Lyew, D. (2009). Reuse of domestic greywater for the irrigation of food crops. *Water, air, and soil pollution*, 199(1-4), 235-245.

- Fu, L., Huang, T., Wang, S., Wang, X., Su, L., Li, C., & Zhao, Y. (2017). Toxicity of 13 different antibiotics towards freshwater green algae *Pseudokirchneriella subcapitata* and their modes of action. *Chemosphere*, *168*, 217-222. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.10.043>
- Förstner, U., Heise, S., Schwartz, R., Westrich, B., & Ahlf, W. (2004). Historical Contaminated Sediments and Soils at the River Basin Scale. *Journal of Soils and Sediments*, *4*(4), 247-260. <https://doi.org/10.1007/BF02991121>
- Gao, L., Shi, Y., Li, W., Liu, J., & Cai, Y. (2012). Occurrence, distribution and bioaccumulation of antibiotics in the Haihe River in China. *Journal of Environmental Monitoring*, *14*(4), 1247-1254. <https://doi.org/10.1039/C2EM10916F>
- Gilliver, M. A., Bennett, M., Begon, M., Hazel, S. M., & Hart, C. A. (1999). Enterobacteria: Antibiotic resistance found in wild rodents. *Nature*, *401*(6750), 233-234.
- Glassmeyer, S. T., Furlong, E. T., Kolpin, D. W., Cahill, J. D., Zaugg, S. D., Werner, S. L., . . . Kryak, D. D. (2005). Transport of Chemical and Microbial Compounds from Known Wastewater Discharges: Potential for Use as Indicators of Human Fecal Contamination. *Environmental Science & Technology*, *39*(14), 5157-5169. <https://doi.org/10.1021/es048120k>
- Golet, E. M., Alder, A. C., & Giger, W. (2002). Environmental exposure and risk assessment of fluoroquinolone antibacterial agents in wastewater and river water of the Glatt Valley Watershed, Switzerland. *Environmental science & technology*, *36*(17), 3645-3651.
- Hahmenberger, M. (2003). Summertime precipitation variability and atmospheric circulation over the south American Altiplano: Effects of Lake Titicaca and salar de Uyuni. *Oklahoma Weather Center Research Experiences for Undergraduates Program, Summer*.
- Halling-Sorensen, B., Nielsen, S. N., Lanzky, P. F., Ingerslev, F., Lutzhoft, H. C. H., & Jorgensen, S. E. (1998). Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment - A review. *Chemosphere*, *36*(2), 357-394. [https://doi.org/10.1016/s0045-6535\(97\)00354-8](https://doi.org/10.1016/s0045-6535(97)00354-8)
- Halling-Sørensen, B. (2000). Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming. *Chemosphere*, *40*(7), 731-739.

- Hamscher, G., Sczesny, S., Höper, H., & Nau, H. (2002). Determination of Persistent Tetracycline Residues in Soil Fertilized with Liquid Manure by High-Performance Liquid Chromatography with Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry. *Analytical Chemistry*, 74(7), 1509-1518. <https://doi.org/10.1021/ac015588m>
- Hernandez Barraza, C. A., Aguirre Guzman, G., & Lopez Cantu, D. G. (2009). Sistemas de producción de acuicultura con recirculación de agua para la región norte, noreste y noroeste de México. *Revista Mexicana de Agronegocios*, 25(1345-2016-104263), 117.
- Heuer, O. E., Kruse, H., Grave, K., Collignon, P., Karunasagar, I., & Angulo, F. J. (2009). Human Health Consequences of Use of Antimicrobial Agents in Aquaculture. *Clinical Infectious Diseases*, 49(8), 1248-1253. doi:10.1086/605667
- Hirsch, R., Ternes, T., Haberer, K., & Kratz, K. L. (1999). Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *Science of the Total Environment*, 225(1-2), 109-118. [https://doi.org/10.1016/s0048-9697\(98\)00337-4](https://doi.org/10.1016/s0048-9697(98)00337-4)
- Hummel, D., Löffler, D., Fink, G., & Ternes, T. A. (2006). Simultaneous Determination of Psychoactive Drugs and Their Metabolites in Aqueous Matrices by Liquid Chromatography Mass Spectrometry†. *Environmental Science & Technology*, 40(23), 7321-7328. <https://doi.org/10.1021/es061740w>
- Hörsing, M., Ledin, A., Grabic, R., Fick, J., Tysklind, M., Jansen, J. I. C., & Andersen, H. R. (2011). Determination of sorption of seventy-five pharmaceuticals in sewage sludge. *Water Research*, 45(15), 4470-4482. <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2011.05.033>
- INEI. (2018). Resultados Definitivos de los Censos Nacionales 2017 . *XII de Población, VII de Vivienda y III de Comunidades Indígenas*. Retrieved from https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1563/
- Jackson, R. B., Carpenter, S. R., Dahm, C. N., McKnight, D. M., Naiman, R. J., Postel, S. L., & Running, S. W. (2001). WATER IN A CHANGING WORLD. *Ecological Applications*, 11(4), 1027-1045. [https://doi.org/10.1890/1051-0761\(2001\)011\[1027:WIACW\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1890/1051-0761(2001)011[1027:WIACW]2.0.CO;2)
- Jadhav, S. D., & Jadhav, M. S. (2016). Water quality evaluation and water quality index of Krishna River near Karad Tahsil, Dist Satara,(MS India). *IJCS*, 4(5), 94-97.

- Justino, C. I. L., Duarte, K. R., Freitas, A. C., Panteleitchouk, T. S. L., Duarte, A. C., & Rocha-Santos, T. A. P. (2016). Contaminants in aquaculture: Overview of analytical techniques for their determination. *Trac-Trends in Analytical Chemistry*, *80*, 293-310. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2015.07.014>
- Kaeseberg, T., Zhang, J., Schubert, S., Oertel, R., Siedel, H., & Krebs, P. (2018). Sewer sediment-bound antibiotics as a potential environmental risk: Adsorption and desorption affinity of 14 antibiotics and one metabolite. *Environmental Pollution*, *239*, 638-647. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.04.075>
- Kalnejais, L. H., Martin, W. R., Signell, R. P., & Bothner, M. H. (2007). Role of Sediment Resuspension in the Remobilization of Particulate-Phase Metals from Coastal Sediments. *Environmental Science & Technology*, *41*(7), 2282-2288. <https://doi.org/10.1021/es061770z>
- Kaneko, T., Dougherty, T. J., & Magee, T. V. (2007). 7.18 - Macrolide Antibiotics. In J. B. Taylor & D. J. Triggle (Eds.), *Comprehensive Medicinal Chemistry II*. Oxford: Elsevier.
- Karbassi, A. R., Monavari, S. M., Nabi Bidhendi, G. R., Nouri, J., & Nematpour, K. (2008). Metal pollution assessment of sediment and water in the Shur River. *Environmental Monitoring and Assessment*, *147*(1-3), 107-116. <https://doi.org/10.1007/s10661-007-0102-8>
- Khanna, T., Friendship, R., Dewey, C., & Weese, J. S. (2008). Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. *Veterinary Microbiology*, *128*(3), 298-303. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.10.006>
- Kim, H. Y., Lee, I. S., & Oh, J. E. (2017). Human and veterinary pharmaceuticals in the marine environment including fish farms in Korea. *Science of the Total Environment*, *579*, 940-949. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.10.039>
- Kim, S.-C., & Carlson, K. (2007). Temporal and Spatial Trends in the Occurrence of Human and Veterinary Antibiotics in Aqueous and River Sediment Matrices. *Environmental Science & Technology*, *41*(1), 50-57. doi:10.1021/es060737+
- Kim, Y.-J., Kim, Y. S., Niazi, J. H., & Gu, M. B. (2010). Electrochemical aptasensor for tetracycline detection. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, *33*(1), 31-37. <https://doi.org/10.1007/s00449-009-0371-4>
- Kinney, C. A., Furlong, E. T., Werner, S. L., & Cahill, J. D. (2006). Presence and distribution of wastewater-derived pharmaceuticals in soil irrigated with

- reclaimed water. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 25(2), 317-326.
<https://doi.org/10.1897/05-187R.1>
- Klous, G., Huss, A., Heederik, D. J. J., & Coutinho, R. A. (2016). Human–livestock contacts and their relationship to transmission of zoonotic pathogens, a systematic review of literature. *One Health*, 2, 65-76.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.onehlt.2016.03.001>
- Koba, O., Golovko, O., Kodešová, R., Fér, M., & Grabic, R. (2017). Antibiotics degradation in soil: A case of clindamycin, trimethoprim, sulfamethoxazole and their transformation products. *Environmental Pollution*, 220, 1251-1263.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2016.11.007>
- Kumar, R. R., Lee, J. T., & Cho, J. Y. (2012). Fate, occurrence, and toxicity of veterinary antibiotics in environment. *J Korean Soc Appl Biol Chem*, 55(6), 701-709.
- Kummerer, K. (2001). Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources - a review. *Chemosphere*, 45(6-7), 957-969. doi:10.1016/s0045-6535(01)00144-8
- Kummerer, K. (2009). Antibiotics in the aquatic environment - A review - Part II. *Chemosphere*, 75(4), 435-441.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.12.006>
- Kümmerer, K. (2003). Significance of antibiotics in the environment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 52(1), 5-7. doi:10.1093/jac/dkg293
- Kümmerer, K. (2009). Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part I. *Chemosphere*, 75(4), 417-434.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.11.086>
- Lai, H. T., Liu, S. M., & Chien, Y. H. (1995). Transformation of chloramphenicol and oxytetracycline in aquaculture pond sediments. *Journal of Environmental Science and Health . Part A: Environmental Science and Engineering and Toxicology*, 30(9), 1897-1923. <https://doi.org/10.1080/10934529509376311>
- Lanças, F. M. (2009). A Cromatografia Líquida Moderna e a Espectrometria de Massas: finalmente “compatíveis”. *Scientia chromatographica*, 1(2), 35-61.
- Lanças, F. M. (2013). A cromatografia líquida moderna e a espectrometria de massas: Finalmente “compatíveis”? II. A escolha do analisador de massas. *Scientia Chromatographica*, 5, 27-46.
- Lapworth, D. J., Baran, N., Stuart, M. E., & Ward, R. S. (2012). Emerging organic contaminants in groundwater: A review of sources, fate and occurrence.

- Environmental Pollution*, 163, 287-303.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2011.12.034>
- Larsson, D. G. J., de Pedro, C., & Paxeus, N. (2007). Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *Journal of Hazardous Materials*, 148(3), 751-755. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2007.07.008>
- Leekha, S., Terrell, C. L., & Edson, R. S. (2011). General Principles of Antimicrobial Therapy. *Mayo Clinic Proceedings*, 86(2), 156-167. doi:10.4065/mcp.2010.0639
- Lei, X., Lu, J., Liu, Z., Tong, Y., & Li, S. (2015). Concentration and distribution of antibiotics in water–sediment system of Bosten Lake, Xinjiang. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(3), 1670-1678.
- Leston, S., Freitas, A., Rosa, J., Barbosa, J., Lemos, M. F. L., Pardal, M. Â., & Ramos, F. (2016). A multiresidue approach for the simultaneous quantification of antibiotics in macroalgae by ultra-high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 1033-1034, 361-367. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.09.009>
- Li, J., & Zhang, H. (2016). Adsorption-desorption of oxytetracycline on marine sediments: Kinetics and influencing factors. *Chemosphere*, 164, 156-163.
- Li, Q.-M., Zhang, W., Wang, X.-X., Zhou, Y.-Y., Yang, H., & Ji, G.-L. (2007). Phosphorus in Interstitial Water Induced by Redox Potential in Sediment of Dianchi Lake, China. *Pedosphere*, 17(6), 739-746. [https://doi.org/10.1016/S1002-0160\(07\)60089-7](https://doi.org/10.1016/S1002-0160(07)60089-7)
- Li, S., Huang, Z., Wang, Y., Liu, Y.-Q., Luo, R., Shang, J.-G., & Liao, Q.-J.-H. (2018). Migration of two antibiotics during resuspension under simulated wind–wave disturbances in a water–sediment system. *Chemosphere*, 192, 234-243. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.10.131>
- Li, S., Shi, W., Liu, W., Li, H., Zhang, W., Hu, J., . . . Ni, J. (2018). A duodecennial national synthesis of antibiotics in China's major rivers and seas (2005–2016). *Science of The Total Environment*, 615, 906-917. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.09.328>
- Lin, D. S., Zhou, Q. X., Xu, Y. M., Chen, C., & Li, Y. (2012). Physiological and molecular responses of the earthworm (*Eisenia fetida*) to soil chlortetracycline contamination. *Environmental Pollution*, 171, 46-51. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2012.07.020>

- Liu, B., Liu, W., Nie, X., Guan, C., Yang, Y., Wang, Z., & Liao, W. (2011). Growth response and toxic effects of three antibiotics on *Selenastrum capricornutum* evaluated by photosynthetic rate and chlorophyll biosynthesis. *Journal of Environmental Sciences*, 23(9), 1558-1563. [https://doi.org/10.1016/S1001-0742\(10\)60608-0](https://doi.org/10.1016/S1001-0742(10)60608-0)
- Liu, H., Zhang, G., Liu, C.-Q., Li, L., & Xiang, M. (2009). The occurrence of chloramphenicol and tetracyclines in municipal sewage and the Nanming River, Guiyang City, China. *Journal of Environmental Monitoring*, 11(6), 1199-1205. doi:10.1039/B820492F
- Liu, L., Wu, W., Zhang, J., Lv, P., Xu, L., & Yan, Y. (2018). Progress of research on the toxicology of antibiotic pollution in aquatic organisms. *Acta Ecologica Sinica*, 38(1), 36-41. <https://doi.org/10.1016/j.chnaes.2018.01.006>
- Lopez-Moreno, J. I., Moran-Tejeda, E., Vicente-Serrano, S. M., Bazo, J., Azorin-Molina, C., Revuelto, J., . . . Chura, O. (2016). Recent temperature variability and change in the Altiplano of Bolivia and Peru. *International Journal of Climatology*, 36(4), 1773-1796. <https://doi.org/10.1002/joc.4459>
- Luchini, L., & Panné-Huidobro, S. (2008). Perspectivas en acuicultura: nivel mundial, regional y local. *Dirección de Acuicultura, Subsecretaría de Pesca y Acuicultura, SAGPyA, Buenos Aires*.
- Lundström, S. V., Östman, M., Bengtsson-Palme, J., Rutgersson, C., Thoudal, M., Sircar, T., . . . Larsson, D. G. J. (2016). Minimal selective concentrations of tetracycline in complex aquatic bacterial biofilms. *Science of The Total Environment*, 553, 587-595. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.02.103>
- Luo, Y., Xu, L., Rysz, M., Wang, Y., Zhang, H., & Alvarez, P. J. J. (2011). Occurrence and Transport of Tetracycline, Sulfonamide, Quinolone, and Macrolide Antibiotics in the Haihe River Basin, China. *Environmental Science & Technology*, 45(5), 1827-1833. doi:10.1021/es104009s
- Mackey, B. H., & Roering, J. J. (2011). Sediment yield, spatial characteristics, and the long-term evolution of active earthflows determined from airborne LiDAR and historical aerial photographs, Eel River, California. *Geological Society of America Bulletin*, 123(7-8), 1560-1576.
- Mallasen, M., Pereira de Barros, H., Polizeli Traficante, D., & Scarano Camargo, A. L. (2012). Influence of a net cage tilapia culture on the water quality of the Nova

- Avanhandava reservoir, São Paulo State, Brazil. *Acta Scientiarum. Biological Sciences*, 34(3).
- Manaia, C. M., Macedo, G., Fatta-Kassinos, D., & Nunes, O. C. (2016). Antibiotic resistance in urban aquatic environments: can it be controlled? *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100(4), 1543-1557. doi:10.1007/s00253-015-7202-0
- Mantilla, M. B. (2016). *ACUICULTURA, cultivo de truchas en jaulas flotantes*.
- Marti, E., Variatza, E., & Balcazar, J. L. (2014). The role of aquatic ecosystems as reservoirs of antibiotic resistance. *Trends in Microbiology*, 22(1), 36-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2013.11.001>
- Marti, R., Scott, A., Tien, Y.-C., Murray, R., Sabourin, L., Zhang, Y., & Topp, E. (2013). Impact of Manure Fertilization on the Abundance of Antibiotic-Resistant Bacteria and Frequency of Detection of Antibiotic Resistance Genes in Soil and on Vegetables at Harvest. *Applied and Environmental Microbiology*, 79(18), 5701-5709. <https://doi.org/10.1128/AEM.01682-13>
- Mbakwa, C. A., Scheres, L., Penders, J., Mommers, M., Thijs, C., & Arts, I. C. W. (2016). Early Life Antibiotic Exposure and Weight Development in Children. *The Journal of Pediatrics*, 176, 105-113.e102. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.06.015>
- Monteiro, S. H. (2014). Ocorrência de antibióticos e estudo de resistência microbiana em sistemas aquaculturais do Rio Paraná, Reservatório de Ilha Solteira, na região de Santa Fé do Sul, estado de São Paulo.
- Monteiro, S. H., Francisco, J. G., Andrade, G., Botelho, R. G., Figueiredo, L. A., & Tornisielo, V. L. (2016). Study of spatial and temporal distribution of antimicrobial in water and sediments from caging fish farms by on-line SPE-LC-MS/MS. *Journal of Environmental Science and Health Part B-Pesticides Food Contaminants and Agricultural Wastes*, 51(9), 634-643. <https://doi.org/10.1080/03601234.2016.1181917>
- Moreno-Bondi, M. C., Marazuela, M. D., Herranz, S., & Rodriguez, E. (2009). An overview of sample preparation procedures for LC-MS multiclass antibiotic determination in environmental and food samples. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 395(4), 921-946.
- Mullin, C. A., Frazier, M., Frazier, J. L., Ashcraft, S., Simonds, R., vanEngelsdorp, D., & Pettis, J. S. (2010). High Levels of Miticides and Agrochemicals in North

- American Apiaries: Implications for Honey Bee Health. *Plos One*, 5(3).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009754>
- Nieto, A., Borrull, F., Marce, R. M., & Pocurull, E. (2007). Selective extraction of sulfonamides, macrolides and other pharmaceuticals from sewage sludge by pressurized liquid extraction. *Journal of Chromatography A*, 1174(1-2), 125-131.
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2007.09.068>
- Noman, A. T., Qazi, A. H., Alqasrawi, M., Ayinde, H., Tleyjeh, I. M., Lindower, P., & Bin Abdulhak, A. A. (2019). Fluoroquinolones and the risk of aortopathy: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 274, 299-302. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.067>
- Nõlvak, H., Truu, M., Kanger, K., Tampere, M., Espenberg, M., Loit, E., . . . Truu, J. (2016). Inorganic and organic fertilizers impact the abundance and proportion of antibiotic resistance and integron-integrase genes in agricultural grassland soil. *Science of the Total Environment*, 562, 678-689.
- OEFA., O. d. E. y. F. A., Ministerio del Ambiente. (2014). FISCALIZACIÓN AMBIENTAL EN AGUAS RESIDUALES. In (Ministerio del Ambiente - Perú ed.). Lima, Perú.
- OMS. (1996). Guidelines for drinking-water quality: health criteria and other supporting information.
- Ory, J., Bricheux, G., Togola, A., Bonnet, J. L., Donnadieu-Bernard, F., Nakusi, L., . . . Traore, O. (2016). Ciprofloxacin residue and antibiotic-resistant biofilm bacteria in hospital effluent. *Environmental Pollution*, 214, 635-645.
- Pal, A., Gin, K. Y.-H., Lin, A. Y.-C., & Reinhard, M. (2010). Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: Review of recent occurrences, sources, fate and effects. *Science of The Total Environment*, 408(24), 6062-6069.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.09.026>
- Pang, G.-F. (2018). Chapter 1 - Sulfonamides. In G.-F. Pang (Ed.), *Analytical Methods for Food Safety by Mass Spectrometry* (pp. 1-66): Academic Press.
- Pang, Y., Yan, R.-r., Yu, Z.-b., Li, Y.-p., & Li, R.-l. (2008). [Suspension-sedimentation of sediment and release amount of internal load in Lake Taihu affected by wind]. *Huan jing ke xue= Huanjing kexue*, 29(9), 2456-2464.
- Pareek, S., Mathur, N., Singh, A., & Nepalia, A. (2015). Antibiotics in the Environment: A Review. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci*, 4(11), 278-285.

- Patrolecco, L., Rauseo, J., Ademollo, N., Grenni, P., Cardoni, M., Levantesi, C., . . . Caracciolo, A. B. (2018). Persistence of the antibiotic sulfamethoxazole in river water alone or in the co-presence of ciprofloxacin. *Science of The Total Environment*, 640-641, 1438-1446. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.06.025>
- PRODUCE. (2018). *Producción nacional de trucha*. Retrieved from http://rnia.produce.gob.pe/index.php?option=com_content&view=article&id=518:trucha-gestion&catid=22:actividades&Itemid=76
- Regitano, J. B., & Leal, R. M. P. (2010). Comportamento e impacto ambiental de antibióticos usados na produção animal brasileira. *Revista Brasileira de Ciência do Solo*, 34(3), 601-616.
- Reynaud, S., & Deschaux, P. (2006). The effects of polycyclic aromatic hydrocarbons on the immune system of fish: A review. *Aquatic Toxicology*, 77(2), 229-238. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2005.10.018>
- Riemenschneider, C., Al-Raggad, M., Moeder, M., Seiwert, B., Salameh, E., & Reemtsma, T. (2016). Pharmaceuticals, Their Metabolites, and Other Polar Pollutants in Field-Grown Vegetables Irrigated with Treated Municipal Wastewater. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(29), 5784-5792. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b01696>
- Roberts, D. A. (2012). Causes and ecological effects of resuspended contaminated sediments (RCS) in marine environments. *Environment International*, 40, 230-243. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2011.11.013>
- Saari, A., Virta, L. J., Sankilampi, U., Dunkel, L., & Saxen, H. (2015). Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics*, 135(4), 617-626.
- Sader, H. S., & Jones, R. N. (1992). Historical overview of the cephalosporin spectrum: Four generations of structural evolution. *Antimicrobial Newsletter*, 8(12), 75-82. [https://doi.org/10.1016/0738-1751\(92\)90022-3](https://doi.org/10.1016/0738-1751(92)90022-3)
- Samanidou, V. F., & Evaggelopoulou, E. N. (2007). Analytical strategies to determine antibiotic residues in fish. *Journal of Separation Science*, 30(16), 2549-2569. <https://doi.org/10.1002/jssc.200700252>
- Sapkota, A., Sapkota, A. R., Kucharski, M., Burke, J., McKenzie, S., Walker, P., & Lawrence, R. (2008). Aquaculture practices and potential human health risks:

- Current knowledge and future priorities. *Environment International*, 34(8), 1215-1226. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2008.04.009>
- Sapozhnikova, Y., & Lehotay, S. J. (2013). Multi-class, multi-residue analysis of pesticides, polychlorinated biphenyls, polycyclic aromatic hydrocarbons, polybrominated diphenyl ethers and novel flame retardants in fish using fast, low-pressure gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 758, 80-92. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.10.034>
- Sarmah, A. K., Meyer, M. T., & Boxall, A. B. A. (2006). A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. *Chemosphere*, 65(5), 725-759. <https://doi.org/doi:10.1016/j.chemosphere.2006.03.026>
- Scholar, E. (2007a). Sulfonamides. In S. J. Enna & D. B. Bylund (Eds.), *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* (1-4). New York: Elsevier.
- Scholar, E. (2007b). Tetracyclines. In S. J. Enna & D. B. Bylund (Eds.), *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* (1-4). New York: Elsevier.
- SENAMHI. (2018). *Análisis meteorológico*. Lima, Perú.
- Simcik, M. F., Eisenreich, S. J., & Lioy, P. J. (1999). Source apportionment and source/sink relationships of PAHs in the coastal atmosphere of Chicago and Lake Michigan. *Atmospheric Environment*, 33(30), 5071-5079. [https://doi.org/10.1016/s1352-2310\(99\)00233-2](https://doi.org/10.1016/s1352-2310(99)00233-2)
- Singer, A. C., Colizza, V., Schmitt, H., Andrews, J., Balcan, D., Huang, W. E., . . . Williams, R. J. (2011). Assessing the ecotoxicologic hazards of a pandemic influenza medical response. *Environmental health perspectives*, 119(8), 1084.
- Squillace, P. J., Scott, J. C., Moran, M. J., Nolan, B. T., & Kolpin, D. W. (2002). VOCs, Pesticides, Nitrate, and Their Mixtures in Groundwater Used for Drinking Water in the United States. *Environmental Science & Technology*, 36(9), 1923-1930. <https://doi.org/doi:10.1021/es015591n>
- Stoob, K., Singer, H. P., Mueller, S. R., Schwarzenbach, R. P., & Stamm, C. H. (2007). Dissipation and transport of veterinary sulfonamide antibiotics after manure application to grassland in a small catchment. *Environmental science & technology*, 41(21), 7349-7355.
- Sun, M., Lin, H., Guo, W., Zhao, F., & Li, J. (2017). Bioaccumulation and biodegradation of sulfamethazine in *Chlorella pyrenoidosa*. *Journal of Ocean University of China*, 16(6), 1167-1174. <https://doi.org/10.1007/s11802-017-3367-8>

- Tenover, F. C. (2006). Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *American journal of infection control*, 34(5), S3-S10.
- Ternes, T. A. (1998). Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Research*, 32(11), 3245-3260. [https://doi.org/10.1016/s0043-1354\(98\)00099-2](https://doi.org/10.1016/s0043-1354(98)00099-2)
- Tolls, J. (2001). Sorption of Veterinary Pharmaceuticals in Soils: A Review. *Environmental Science & Technology*, 35(17), 3397-3406. <https://doi.org/doi:10.1021/es0003021>
- Tong, L., Eichhorn, P., Pérez, S., Wang, Y., & Barceló, D. (2011). Photodegradation of azithromycin in various aqueous systems under simulated and natural solar radiation: Kinetics and identification of photoproducts. *Chemosphere*, 83(3), 340-348. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.12.025>
- van den Bogaard, A. E., & Stobberingh, E. E. (1999). Antibiotic usage in animals - Impact on bacterial resistance and public health. *Drugs*, 58(4), 589-607. <https://doi.org/10.2165/00003495-199958040-00002>
- van den Bogaard, A. E., & Stobberingh, E. E. (2000). Epidemiology of resistance to antibiotics: Links between animals and humans. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 14(4), 327-335. [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(00\)00145-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(00)00145-X)
- Vaze, J., & Chiew, F. (2004). Nutrient Loads Associated with Different Sediment Sizes in Urban Stormwater and Surface Pollutants. *Journal of Environmental Engineering*, 130(4), 391-396. [https://doi.org/10.1061/\(ASCE\)0733-9372\(2004\)130:4\(391\)](https://doi.org/10.1061/(ASCE)0733-9372(2004)130:4(391))
- Vilvert, E., Contardo-Jara, V., Esterhuizen-Londt, M., & Pflugmacher, S. (2017). The effect of oxytetracycline on physiological and enzymatic defense responses in aquatic plant species *Egeria densa*, *Azolla caroliniana*, and *Taxiphyllum barbieri*. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 99(1), 104-116.
- Wang, L., Zhang, J., Li, H., Yang, H., Peng, C., Peng, Z., & Lu, L. (2018). Shift in the microbial community composition of surface water and sediment along an urban river. *Science of The Total Environment*, 627, 600-612. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.01.203>
- Wang, S., & Wang, H. (2015). Adsorption behavior of antibiotic in soil environment: a critical review. *Frontiers of Environmental Science & Engineering*, 9(4), 565-574. <https://doi.org/doi:10.1007/s11783-015-0801-2>

- Wen, Z.-H., Chen, L., Meng, X.-Z., Duan, Y.-P., Zhang, Z.-S., & Zeng, E. Y. (2014). Occurrence and human health risk of wastewater-derived pharmaceuticals in a drinking water source for Shanghai, East China. *Science of The Total Environment*, 490(0), 987-993. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.05.087>
- Wichmann, F., Udikovic-Kolic, N., Andrew, S., & Handelsman, J. (2014). Diverse antibiotic resistance genes in dairy cow manure. *MBio*, 5(2), e01017-01013.
- Wilson, B. A., Smith, V. H., deNoyelles, F., & Larive, C. K. (2003). Effects of three pharmaceutical and personal care products on natural freshwater algal assemblages. *Environmental science & technology*, 37(9), 1713-1719.
- Wu, Y., Liao, X., Wang, Z., Chen, Z., & Zhou, Y. (2006). Hydrolysis characteristics of enrofloxacin. *Ying yong sheng tai xue bao= The journal of applied ecology*, 17(6), 1086-1090.
- Xu, J., Xu, Y., Wang, H., Guo, C., Qiu, H., He, Y., . . . Meng, W. (2015). Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in a sewage treatment plant and its effluent-receiving river. *Chemosphere*, 119(0), 1379-1385. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.02.040>
- Xu, J., Zhang, Y., Zhou, C., Guo, C., Wang, D., Du, P., . . . Meng, W. (2014). Distribution, sources and composition of antibiotics in sediment, overlying water and pore water from Taihu Lake, China. *Science of The Total Environment*, 497-498(0), 267-273. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.07.114>
- Xu, W., Zhang, G., Wai, O. H., Zou, S., & Li, X. (2009). Transport and adsorption of antibiotics by marine sediments in a dynamic environment. *Journal of Soils and Sediments*, 9(4), 364-373. doi:10.1007/s11368-009-0091-z
- Xu, X.-R., & Li, X.-Y. (2010). Sorption and desorption of antibiotic tetracycline on marine sediments. *Chemosphere*, 78(4), 430-436. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.10.045>
- Yang, L. H., Ying, G. G., Su, H. C., Stauber, J. L., Adams, M. S., & Binet, M. T. (2008). Growth-inhibiting effects of 12 antibacterial agents and their mixtures on the freshwater microalga *pseudokirchneriella subcapitata*. *Environmental toxicology and chemistry*, 27(5), 1201-1208.
- Yang, Y., Ok, Y. S., Kim, K.-H., Kwon, E. E., & Tsang, Y. F. (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. <https://doi.org/doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.04.102>
- Yee, L. T., Paka, D. D., Nyanti, L., Ismail, N., & Emang, J. J. J. (2012). Water quality at Batang Ai hydroelectric reservoir (Sarawak, Malaysia) and implications for aquaculture. *International Journal of Applied*, 2(6).
- Zhang, D., Lin, L., Luo, Z., Yan, C., & Zhang, X. (2011). Occurrence of selected antibiotics in Jiulongjiang River in various seasons, South China. *Journal of Environmental Monitoring*, 13(7), 1953-1960.
- Zhang, Q. Q., Ying, G. G., Pan, C. G., Liu, Y. S., & Zhao, J. L. (2015). Comprehensive Evaluation of Antibiotics Emission and Fate in the River Basins of China: Source Analysis, Multimedia Modeling, and Linkage to Bacterial Resistance. *Environmental Science & Technology*, 49(11), 6772-6782. <https://doi.org/doi:10.1021/acs.est.5b00729>
- Zhou, L.-J., Wu, Q. L., Zhang, B.-B., Zhao, Y.-G., & Zhao, B.-Y. (2016). Occurrence, spatiotemporal distribution, mass balance and ecological risks of antibiotics in subtropical shallow Lake Taihu, China. *Environmental Science: Processes & Impacts*, 18(4), 500-513.
- Zhou, L.-J., Ying, G.-G., Zhao, J.-L., Yang, J.-F., Wang, L., Yang, B., & Liu, S. (2011). Trends in the occurrence of human and veterinary antibiotics in the sediments of the Yellow River, Hai River and Liao River in northern China. *Environmental Pollution*, 159(7), 1877-1885. <https://doi.org/dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2011.03.034>
- Zuccato, E., Castiglioni, S., Bagnati, R., Melis, M., & Fanelli, R. (2010). Source, occurrence and fate of antibiotics in the Italian aquatic environment. *Journal of Hazardous Materials*, 179(1-3), 1042-1048. <https://doi.org/doi:10.1016/j.jhazmat.2010.03.110>



ANEXOS

Anexo 1. Otros resultados

Tabla 10

Detección y cuantificación de tetraciclinas y sulfonamidas en agua superficial en las zonas productoras de truchas en el lago Titicaca y agua potable en la ciudad de Puno ($ng L^{-1}$)

Muestra	Tetraciclinas						Sulfonamidas					
	CTC		OTC		TC		STZ		SMZ		SDM	
	Jul	Feb	Jul	Feb	Jul	Feb	Jul	Feb	Jul	Feb	Jul	Feb
P1	61.1	49.5	nd	nd	75.4	75.2	nd	nd	nd	nd	12.2	13.2
P2	48.0	59.5	nd	nd	75.3	75.3	nd	nd	nd	nd	12.4	12.3
P3	56.6	32.3	nd	nd	75.2	75.3	nd	nd	nd	nd	12.7	12.8
P4	30.3	39.2	nd	nd	75.3	75.3	nd	nd	nd	nd	12.4	12.7
P5	60.2	81.1	nd	nd	75.2	75.3	nd	nd	nd	nd	12.4	12.2
P6	84.9	74.3	nd	nd	75.2	75.2	nd	nd	nd	nd	12.2	12.3
P7	nd	61.6	nd	nd	75.7	75.3	nd	nd	nd	nd	13.4	12.4
P8	78.9	84.2	nd	nd	75.2	75.3	nd	nd	nd	nd	12.8	12.1
P9	79.1	79.4	nd	nd	75.2	75.4	nd	nd	nd	nd	12.4	12.3
P10	87.4	75.9	nd	nd	75.2	75.1	nd	nd	nd	nd	13.0	12.1
P11	59.8	nd	nd	nd	75.3	84.5	nd	nd	nd	nd	12.3	17.3
P12	47.9	75.5	nd	nd	75.3	75.4	nd	nd	nd	nd	12.1	12.4
P13	85.0	38.4	nd	nd	75.2	75.2	nd	nd	nd	nd	12.4	12.9
P14	63.4	46.9	nd	nd	75.3	75.3	nd	nd	nd	nd	12.2	12.1
P15	62.9	43.6	nd	nd	75.4	75.4	nd	nd	nd	nd	12.4	12.0
CH	51.7	44.7	nd	nd	75.2	75.4	nd	nd	nd	nd	12.2	13.3
C1	47.1	54.9	nd	nd	75.2	75.3	nd	nd	nd	nd	12.2	13.8
C2	21.2	48.5	nd	nd	75.2	75.5	nd	nd	nd	nd	12.3	13.0
C3	69.6	61.5	nd	nd	75.3	75.3	nd	nd	nd	nd	12.2	12.3
C4	42.3	79.1	nd	nd	75.3	75.2	nd	nd	nd	nd	12.7	12.4

P=Agua superficial del lago Titicaca; CH=Agua superficial del lago Titicaca bocatoma Chimú, C=Agua potable de viviendas de la ciudad de Puno

Tabla 11

Detección y cuantificación de fluroquinolonas en agua superficial en la zonas productoras de truchas en el lago Titicaca y agua potable en la ciudad de Puno (ng L⁻¹)

Muestra	Fluroquinolonas					
	EFX		CFX		SAR	
	Jul	Feb	Jul	Feb	Jul	Feb
P1	61.3	61.2	85.5	263.4	74.5	74.5
P2	61.6	62.7	408.2	295.4	72.7	73.6
P3	60.4	60.2	226.7	179.9	72.7	72.5
P4	62.2	62.2	255.7	375.9	73.9	74.6
P5	63.0	60.6	254.7	142.9	73.1	78.2
P6	60.1	62.4	167.3	147.4	73.4	75.3
P7	62.2	61.6	248.7	326.5	74.6	73.0
P8	60.0	61.3	120.6	349.6	73.4	72.4
P9	59.4	62.1	141.9	274.3	75.2	71.6
P10	60.1	61.9	105.8	285.4	76.5	74.2
P11	59.9	62.9	126.3	232.7	75.1	73.9
P12	56.2	61.3	124.7	347.5	73.2	73.2
P13	60.2	62.2	178.3	652.7	74.5	73.6
P14	60.5	60.7	360.9	456.0	74.9	74.2
P15	61.4	61.8	235.0	260.4	75.4	75.2
CH	62.1	62.7	174.8	236.7	74.6	71.5
C1	59.3	64.1	145.6	384.4	73.0	76.6
C2	61.0	62.9	101.9	226.9	73.5	76.4
C3	60.8	60.1	336.5	135.7	74.6	73.6
C4	59.4	59.4	168.3	141.9	73.2	75.2

P=Agua superficial del lago Titicaca; CH=Agua superficial del lago Titicaca bocatoma Chimú, C=Agua potable de viviendas de la ciudad de Puno

Tabla 12

Detección y cuantificación de tetraciclinas y sulfonamidas en muestras de sedimento en las piscigranjas y bocatoma Chimú del lago Titicaca ($ng\ g^{-1}$)

Muestra	Tetraciclinas						Sulfonamidas					
	CTC		OTC		TC		STZ		SMZ		SDM	
	Jul	Feb	Jul	Feb	Jul	Feb	Jul	Feb	Jul	Feb	Jul	Feb
S1	303.4	1346.6	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
S2	227.6	527.1	275.5	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
S3	368.5	481.6	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
S4	263.1	795.2	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
S5	357.8	206.9	nd	128.6	nd	nd	nd	45.8	nd	nd	nd	nd
S6	379.6	273.9	64.3	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
S7	202.1	322.7	268.0	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
S8	789.7	172.4	10079.4	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
S9	192.2	281.4	122.9	nd	nd	nd	3082.9	nd	187.3	nd	nd	nd
S10	238.6	338.6	238.3	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
S11	364.1	186.5	147.0	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
S12	438.6	288.9	780.9	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
S13	403.0	401.7	204.3	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
S14	441.3	103.0	1339.4	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
S15	496.6	167.9	5051.1	nd	124.2	nd	75.5	nd	nd	nd	nd	nd
SCH	358.3	987.0	224.5	nd	nd	nd	0.0	nd	nd	nd	nd	nd

S=Sedimento; SCH=Sedimento de la bocatoma Chimú

Tabla 13

Detección y cuantificación de fluroquinolonas en muestras de sedimento en las piscigranjas y bocatoma Chimu del lago Titicaca (ng g⁻¹)

Muestra	Fluroquinolonas					
	EFX		CFX		SAR	
	Jul	Feb	Jul	Feb	Jul	Feb
S1	nd	nd	nd	nd	nd	nd
S2	nd	1214.5	954.4	nd	nd	nd
S3	327.7	3739.3	nd	nd	nd	nd
S4	292.1	2600.3	nd	nd	nd	nd
S5	1158.7	nd	nd	nd	nd	nd
S6	1645.0	nd	nd	nd	nd	nd
S7	nd	nd	nd	nd	nd	nd
S8	nd	nd	nd	nd	nd	nd
S9	1606.4	394.1	nd	nd	69.0	nd
S10	nd	nd	nd	nd	nd	nd
S11	nd	nd	nd	nd	nd	nd
S12	1085.2	nd	nd	nd	nd	nd
S13	nd	nd	nd	nd	nd	nd
S14	1353.6	nd	nd	nd	nd	nd
S15	212.7	149.0	3007.1	nd	nd	nd
SCH	nd	nd	nd	nd	nd	nd

S=Sedimento; SCH=Sedimento de la bocatoma Chimu