

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



TESIS

DEPLECIÓN DEL ANTIBIÓTICO SULFADIAZINA ¹⁴C EN TRUCHA
ARCO IRIS (*Oncorhynchus mykiss*)

PRESENTADA POR:

OLIVIA MAGALY LUQUE VILCA

PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE:

DOCTORIS SCIENTIAE EN CIENCIA, TECNOLOGÍA Y MEDIO
AMBIENTE

PUNO, PERÚ

2018

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



TESIS

DEPLECIÓN DEL ANTIBIÓTICO SULFADIAZINA ¹⁴C EN TRUCHA ARCO
IRIS (*Oncorhynchus mykiss*)

PRESENTADA POR:

OLIVIA MAGALY LUQUE VILCA

PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE:

DOCTORIS SCIENTIAE EN CIENCIA, TECNOLOGÍA Y MEDIO
AMBIENTE

APROBADA POR EL SIGUIENTE JURADO:

PRESIDENTE

Ph. D. SABINO ATENCIO LIMACHI

PRIMER MIEMBRO

Dr. FELIPE AMACHI FERNÁNDEZ

SEGUNDO MIEMBRO

.....
Dr. ÁNGEL CANALES GUTIÉRREZ

ASESOR DE TESIS

Dr. WALTER ALEJANDRO ZAMALLOA CUBA

ASESOR DE TESIS

Dr. FRANZ VIRENA VILCA

Puno, 08 de noviembre de 2018.

ÁREA: Ciencia, tecnología y medio ambiente.

TEMA: Depleción del antibiótico Sulfadiazina.

LÍNEA: Impacto tecnológico y ambiental.

DEDICATORIA

A Dios a quien supo guiarme por un buen camino y darme la fuerza necesaria para seguir adelante, enseñándome a encarar las adversidades ni desfallecer en el intento.

Elliotte Cristofer, por ser la fuente de mi inspiración y motivación para superarme cada día más y así poder luchar para que la vida nos depare un futuro mejor.

A mi familia, que son parte de mi vida y permitirme ser parte de mi orgullo.

AGRADECIMIENTOS

- Deseo expresar mi agradecimiento a mi profesor guía Dr. Franz Zirena Vilca, al Dr. Valdemar Luiz Tornisielo profesor del Centro de Energía Nuclear en la Agricultura de la Universidad de São Paulo y Director del Laboratorio de Ecotoxicología de CENA – USP por brindarme la oportunidad de trabajar junto a su equipo de trabajo científico, los cuales me brindaron el apoyo y la confianza necesaria para llevar acabo mi trabajo de la mejor manera. Además, deseo agradecer en forma especial al Dr. Kassio Ferreira Mendes, por su colaboración, apoyo y guía.
- Agradezco la colaboración del Maestrando Ricardo Ferraz Silveira, Dr. Walter Zamalloa Cuba por su apoyo profesional. Adicionalmente estoy muy agradecido por la ayuda recibida por parte del personal técnico del laboratorio en el CENA - USP, los que claramente facilitaron mis tareas y labores durante la realización de esta tesis.
- Mis agradecimientos a la Universidad Nacional del Altiplano, a la Escuela de Posgrado, Doctorado en Ciencia Tecnología y Medio Ambiente, en la que complemente mi formación pos profesional, sobre todo al Jurado de tesis: Ph. D. Sabino Atencio Limachi, Dr. Amachi Fernandez Felipe Santiago y Dr. Ángel Canales Gutiérrez.
- A la Escuela profesional de Ingeniería Química de la UNAP, por haberme facilitado el uso de las instalaciones del laboratorio de investigación de esta carrera profesional, en especial a la Dra. Edith Tello Palma, por su gran voluntad de apoyo.
- A todos los que han colaborado con la ejecución del presente trabajo como por ejemplo al Sr. Jesus Jailiri gerente de la empresa CORAQUA PERU S.A.C, entre otros.

ÍNDICE GENERAL

| | Pág. |
|------------------|-------------|
| DEDICATORIA | i |
| AGRADECIMIENTOS | ii |
| ÍNDICE GENERAL | iii |
| ÍNDICE DE TABLAS | vi |
| ÍNDICE DE ANEXOS | ix |
| RESUMEN | x |
| ABSTRACT | xi |
| INTRODUCCIÓN | 1 |

CAPÍTULO I**REVISIÓN DE LITERATURA**

| | | |
|---------|--|-----|
| 1.1 | La acuicultura y su impacto en el medio ambiente | 3 |
| 1.2 | Contaminación por antibióticos y residuos de medicamentos veterinarios | 7 |
| 1.3 | Sulfonamidas | 8 |
| 1.4 | Sulfadiazina | 12 |
| 1.5 | Depleción de antibiótico | 14 |
| 1.6 | Factores determinantes del proceso de bioacumulación | 15 |
| 1.6.1 | Factores referentes a los contaminantes | 15 |
| 1.6.1.1 | Solubilidad | 15 |
| 1.6.1.2 | Estabilidad | 16 |
| 1.6.1.3 | Estereoquímica | 16 |
| 1.6.1.4 | Hidrofobicidad | 17 |
| 1.6.1.5 | Fugacidad | 18 |
| 1.6.2 | Factores referentes a los sedimentos | 18 |
| 1.6.3 | Factores referentes al agua | 18 |
| 1.6.3.1 | Dureza | 18 |
| 1.6.3.2 | Salinidad | 19 |
| 1.6.4 | Factores referentes a la biota | 19 |
| 1.6.4.1 | Biotransformación | 19 |
| 1.6.4.2 | Depuración | 21 |
| 1.6.4.3 | Dieta | 22 |
| 1.6.4.4 | Tasa metabólica | 22 |
| | | iii |

| | | |
|------|--------------------------------|----|
| 1.7 | Uso de isotopos radioactivos | 22 |
| 1.8 | Estimación de bioconcentración | 24 |
| 1.9 | Modelos cinéticos | 25 |
| 1.10 | Antecedentes | 26 |

CAPÍTULO II

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

| | | |
|-------|-----------------------------|----|
| 2.1 | Identificación del problema | 29 |
| 2.2 | Enunciados del problema | 30 |
| 2.2.1 | Interrogante general | 30 |
| 2.2.2 | Interrogantes específicas | 30 |
| 2.3 | Justificación | 31 |
| 2.4 | Objetivos | 31 |
| 2.4.1 | Objetivo general | 31 |
| 2.4.2 | Objetivo específicos | 31 |
| 2.5 | Hipótesis | 31 |
| 2.5.1 | Hipótesis general | 31 |
| 2.5.2 | Hipótesis específicas | 32 |

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

| | | |
|---------|---|----|
| 3.1 | Lugar de estudio | 33 |
| 3.2 | Población y muestra | 35 |
| 3.3 | Método de investigación | 36 |
| 3.3.1 | Determinación de la acumulación de sulfadiazina ^{14}C en alevinos de trucha arco iris (<i>Oncorhynchus mykiss</i>), mediante técnicas de radiomarcado | 36 |
| 3.3.1.1 | Diseño del muestreo | 36 |
| 3.3.1.2 | Descripción de la metodología para la determinación de la acumulación de sulfadiazina ^{14}C en alevinos de trucha arco iris (<i>Oncorhynchus mykiss</i>), mediante técnicas de radiomarcado | 36 |
| 3.3.1.3 | Descripción de variables | 44 |
| 3.3.1.4 | Análisis de datos y estadístico | 45 |
| 3.3.2 | Determinación y evaluación de los residuos de sulfadiazina ^{14}C en agua, mediante técnica de radiomarcado. | 46 |
| 3.3.2.1 | Muestreo | 46 |

| | | |
|-------------------------------|---|----|
| 3.3.2.2 | Materiales e insumos | 47 |
| 3.3.2.3 | Descripción de variables | 50 |
| 3.3.2.4 | Análisis de datos y estadístico | 50 |
| 3.3.3 | Determinación y evaluación de la bioacumulación de sulfadiazina ¹⁴ C en sedimento, mediante técnicas de radiomarcado | 51 |
| 3.3.3.1 | Diseño del muestreo | 51 |
| 3.3.3.2 | Descripción del uso de materiales e insumos | 51 |
| 3.3.3.3 | Descripción de variables | 54 |
| 3.3.3.4 | Análisis de datos y estadístico | 54 |
| CAPÍTULO IV | | |
| RESULTADOS Y DISCUSIÓN | | |
| 4.1 | Evaluación de la exposición en alevinos de trucha (<i>Oncorhynchus mykiss</i>), alimentados con alimento contaminado con sulfadiazina ¹⁴ C | 56 |
| 4.2 | Evaluación de la concentración de sulfadiazina en agua | 64 |
| 4.3 | Determinación y evaluación de la bioacumulación de sulfadiazina ¹⁴ C en sedimento. | 66 |
| CONCLUSIONES | | 68 |
| RECOMENDACIONES | | 69 |
| BIBLIOGRAFÍA | | 70 |
| ANEXOS | | 85 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | Pág. |
|---|-------------|
| 1. Estructuras químicas y límites máximos de residuos de Sulfonamidas | 10 |
| 2. Descripción de variables correspondiente al objetivo específico a | 44 |
| 3. Descripción de variables correspondiente al objetivo específico b | 50 |
| 4. Descripción de variables correspondiente al objetivo específico c | 54 |
| 5. Valores medios de concentración de SDZ obtenido después del experimento en alevinos de trucha. | 57 |
| 6. Parámetros cinéticos de la bioconcentración de SDZ en alevinos de trucha arco iris. | 61 |
| 7. Valores medios de concentración de sulfadiazina 14C en peces, agua y sedimento. | 63 |
| 8. Cosecha de recursos hidrobiológicos de la actividad de acuicultura según ámbito departamento y especie, 2017* TM..... | 86 |
| 9. Producción de recursos hidrobiológicos procedentes de la actividad de acuicultura, según especie, 2006-2017..... | 91 |
| 10. Datos experimentales correspondientes a la concentración de sulfadiazina en alevinos de trucha (ng g ⁻¹) durante la fase de exposición y depuración. | 92 |
| 11. Datos experimentales correspondientes a la concentración de sulfadiazina durante la fase de depuración. | 95 |
| 12. Datos experimentales correspondientes a la concentración de sulfadiazina en agua | 96 |
| 13. Datos experimentales correspondientes a la concentración de sulfadiazina en sedimento | 97 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | Pág. |
|---|------|
| 1. Importación de ovas embrionadas de trucha arco iris (2011 – 2016)..... | 4 |
| 2. Proyección de importación de ovas embrionadas de trucha arco iris en el Perú al 2021. | 5 |
| 3. El ciclo general de cultivo de trucha arcoíris se muestra..... | 6 |
| 4. Estructura molecular de la sulfadiazina. | 13 |
| 5. Síntesis de formación de la sulfadiazina..... | 14 |
| 6. Principios químicos del equilibrio, balance de masa, magnificación e integración de procesos en el organismo. | 16 |
| 7. Representación esquemática de las propiedades estructurales de los compuestos y de la membrana que puede afectar a la asimilación en los organismos..... | 17 |
| 8. Regulación P – 450. | 20 |
| 9. Fase I y II del proceso de biotransformación..... | 21 |
| 10. Isótopos del carbono. | 23 |
| 11. Mecanismo de radiación β | 23 |
| 12. Modelo de dos compartimientos para bioacumulación de contaminantes químicos.26 | |
| 13. Proceso de aclimatación y exposición de la trucha arcoíris a ^{14}C -sulfadiazina en el laboratorio de investigación de la E.P. de Ingeniería Química..... | 33 |
| 14. Centro de Energía Nuclear en la Agricultura (CENA) - Universidad de São Paulo – Brasil..... | 34 |
| 15. Laboratorio de eco toxicología en el CENA – USP – Brasil..... | 34 |
| 16. Fotografía de tamaño de peces promedio de 4 – 5 cm utilizado en el experimento. 35 | |
| 17. Acondicionamiento del experimento en el laboratorio de la escuela profesional de Ingeniería Química de la UNA - Puno..... | 37 |
| 18. Acondicionamiento de peces (alevinos) en cada acuario. | 37 |
| 19. Acondicionamiento del alimento con sulfadiazina radiomarcado con ^{14}C | 38 |
| 20. Pesado del pienso acondicionado para día experimental..... | 39 |
| 21. Alimentación con dieta contaminada con SDZ ^{14}C | 39 |
| 22. Colecta de muestra..... | 40 |
| 23. Rotulado de muestras..... | 40 |
| 24. Proceso de congelado de muestras..... | 41 |

| | |
|--|----|
| 25. Acondicionamiento de peces (alevinos) en cada acuario para evaluación de la fase de depuración. | 42 |
| 26. Alimentación con alimento comercial durante 7 días (fase de depuración). | 42 |
| 27. Preparación de muestras para la realización de oxidación. | 43 |
| 28. Colocado de muestras para la realización de oxidación. | 43 |
| 29. Oxidación de muestras. | 44 |
| 30. Muestras de agua en viales de 20 ml. | 47 |
| 31. Proceso de filtración de agua. | 48 |
| 32. Viales con 10 ml de la solución de centelleo insta-gel plus. | 48 |
| 33. Adicionando 10 ml de muestra a los viales con 10 ml de la solución de centelleo insta-gel plus. | 49 |
| 34. Colocando muestras al centellador líquido con un contador Tri-Carb 2910 TR LSA. | 49 |
| 35. Colecta de sedimento. | 52 |
| 36. Muestras de sedimento (heces de trucha). | 52 |
| 37. Acondicionamiento de muestras en los barquillos para quemar en el oxidador biológico. | 53 |
| 38. Quema de muestras en el oxidador biológico. | 53 |
| 39. Gráfico de diferencia de medias. | 58 |
| 40. Niveles promedios de concentración de SDZ. | 58 |
| 41. Concentración de SDZ durante la fase de exposición. | 59 |
| 42. Depleción de residuos de SDZ en alevinos de trucha. | 60 |
| 43. Proyección de la depleción de residuos de SDZ en alevinos de trucha. | 62 |
| 44. Concentración de SDZ en agua. | 65 |
| 45. Concentración de sulfadiazina en sedimento. | 67 |
| 46. Evolución de la producción de trucha arco iris en el Perú. | 89 |
| 47. Proyección de la producción de trucha arco iris en el Perú al 2021. | 89 |
| 48. Evolución de la producción de trucha arco iris en el departamento de Puno. | 90 |
| 49. Producción de trucha arco iris, en Perú por departamentos en TM (2016). | 90 |
| 50. Gráfica de medias correspondiente al análisis de medias de los alevinos de trucha. | 94 |

ÍNDICE DE ANEXOS

| | Pág. |
|--|------|
| 1. Perú: cosecha de recursos hidrobiológicos de la actividad de acuicultura según ámbito departamento y especie, 2017* TM..... | 86 |
| 2. Perú: producción de recursos hidrobiológicos procedentes de la actividad de acuicultura, según especie, 2006-2017. | 91 |
| 3. Concentración de sulfadiazina en alevinos de trucha (ng g^{-1}) durante la fase de exposición y depuración. | 92 |
| 4. Análisis de varianza entre días de tratamiento y replicas en alevinos de trucha. | 93 |
| 5. Análisis de diferencia de medias – Dunnett..... | 94 |
| 6. Concentración de la sulfadiazina durante la fase de depuración. | 95 |
| 7. Concentración de la sulfadiazina en agua..... | 96 |
| 8. Concentración de la sulfadiazina en sedimento..... | 97 |
| 9. Concentración de la sulfadiazina en sedimento..... | 98 |
| 10. Análisis de varianza de la concentración de sulfadiazina en sedimento..... | 99 |

RESUMEN

La sulfadiazina (SDZ) es un antibiótico perteneciente a la familia de las sulfonamidas ampliamente utilizada en animales y humanos, razón por lo cual, se realizó el estudio de depleción de esta molécula en truchas arco iris (*Oncorhynchus mykiss*) con el uso de técnicas radiométricas con ^{14}C , con exposición de pienso contaminado con sulfadiazina distribuido por Sigma-Aldrich vía alimento tomando en consideración el peso de los peces, con una actividad específica de $3,5171 \text{ MBq mg}^{-1}$, actividad de $9,25 \text{ MBq}$ con pureza radio química de 98% y pureza química mayor a 95% durante 07 días de exposición (absorción – acumulación) y 07 días de depuración en condiciones semi estáticas realizado en el laboratorio de investigación de la Escuela Profesional de Ingeniería Química de la Universidad Nacional del Altiplano para su posterior análisis en el laboratorio de ecotoxicología del CENA-Universidad de São Paulo – Brasil, donde se realizó la cuantificación final del antibiótico en el organismo (alevino de trucha), agua y sedimento, realizado de febrero a junio del 2018; para lo cual fue utilizando espectrometría de centelleo líquido; para realizar el balance de masa del producto aplicado. Se determinaron la tasa de absorción (k_1), la velocidad de depuración (k_2) y las vidas medias biológicas ($t_{1/2}$) que es de $0,65 \text{ L Kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$; $0,16 \text{ d}^{-1}$ y $4,33 \text{ d}$ respectivamente. Se encontró después de la fase de exposición en trucha, agua y heces $359,4 \text{ ng g}^{-1}$, $3527,32 \text{ ng L}^{-1}$, y $344,79 \text{ ng g}^{-1}$ respectivamente y después de la fase de depuración $131,67 \text{ ng g}^{-1}$, $539,43 \text{ ng L}^{-1}$ y $32,24 \text{ ng g}^{-1}$ respectivamente.

Palabras clave: alevinos, depleción, depuración, exposición y sulfadiazina.

ABSTRACT

Sulfadiazine (SDZ) is an antibiotic belonging to the family of the sulfonamides widely used in animals and humans, reason by which it conducted the study of depletion of this molecule in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) with the use of techniques radiometric ^{14}C with exposure of contaminated feed with sulfadiazine distributed by Sigma-Aldrich track food taking into consideration the weight of fish with a specific activity of $3,5171 \text{ MBq mg}^{-1}$, activity of $9,25 \text{ MBq}$ with purity radio chemistry of 98% and chemical purity 95% during 7 days of exposure (absorption - accumulation) and 7 days of purification in semi-static conditions made in the research laboratory of the Professional School of Chemical Engineering of the National University of the Altiplano to their subsequent analysis in the ecotoxicology laboratory of the CENA-University of Sao Paulo - Brazil, where it was the quantification of the antibiotic in the organism (alevino of trout), water and sediment, conducted from february to June 2018; for which it was using liquid scintillation spectrometry to realize the balance of mass of the applied product. Determined the rate of absorption (k_1), the depuration rate (k_2) and the half-lives biological ($t_{1/2}$) that is $0.65 \text{ L kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$; 0.16 d^{-1} and 4.33 d respectively. It was found after the phase of exposure in trout, water and sediment $359,4 \text{ ng g}^{-1}$, $3527,32 \text{ ng l}^{-1}$, and $344,79 \text{ ng g}^{-1}$ respectively and after the depuration phase $131,67 \text{ ng g}^{-1}$, $539,43 \text{ ng l}^{-1}$ and $32,24 \text{ ng g}^{-1}$ respectively.

Keywords: depletion, depuration, exposure, fingerlings and sulfadiazine.

INTRODUCCIÓN

La creciente población mundial demanda cada vez mayor cantidad de alimentos inocuos y nutritivos, es así que, la acuicultura toma un rol importante en la erradicación de la inseguridad alimentaria y la desnutrición, actividad que viene incrementado rápidamente en todo el mundo debido a la demanda de productos acuáticos, es la actividad que suministra aproximadamente el 40% del pescado en el mundo sobre todo gracias a la acuicultura intensiva. Por otra parte, la acuicultura intensiva, contamina el agua debido a la alta densidad de siembra y la gran cantidad de alimentación suplementaria que genera acumulación de residuos en el fondo del estanque.

Así mismo el uso de antibióticos en este tipo de sistemas productivos es inevitable, por lo que, se ha encontrado presencia de residuos de estos productos en el musculo de pescado y en los ambientes acuáticos por su solubilidad en agua, representando una amenaza para estos ecosistemas generando problemas de resistencia bacteriana, su presencia en este ecosistema es debido a su uso indiscriminado en el tratamiento y prevención de enfermedades en humanos y animales y en sistemas acuícolas para el control de enfermedades durante el ciclo productivo de los peces; la selección del tipo de fármaco depende del costo, eficiencia, seguridad humana, aprobación legal, impacto ambiental y facilidad en su aplicación. Varios son los antibióticos utilizados en la producción de peces, como el grupo de sulfamida, la sulfometazina, oxitetraciclina y florfenicol debido a su amplio espectro, también son incluidos los grupos B-lactámicos, fenicoles, quinolonas, fluoroquinolonas, y oxitetraciclinas, por lo tanto, los principios activos utilizados en este sistema productivo varía de un país a otro.

Las sulfonamidas, son una clase de antibióticos comúnmente utilizados, dentro de ello tenemos la sulfadiazina que un agente antibacteriano, que posee una gran posibilidad de ingresar en el medio acuático, lo que resulta un gran riesgo ambiental debido a que los microorganismos podrían cambiar la estructura de la comunidad, aclimatando bacterias funcionales y generando resistencia a los antibióticos, lo que promueve la aparición de patógenos oportunistas, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium avium* y su género más amplio *Mycobacterium spp.*, Así como las amebas *Acanthamoeba spp.* y *Hartmanella vermiformis* entre otros. Por otro lado, se ha encontrado que puede acumularse sulfonamidas en los organismos acuáticos hasta 1150 mg kg⁻¹, lo que significa un riesgo para la salud humana debido a su efecto cancerígeno

y mutagenico bajo condiciones de exposición a largo plazo, en peces malformaciones y son altamente tóxicos para microorganismos, algas y ciertas plantas.

Se ha establecido los Límites Máximos Residuales (LMR) para diferentes compuestos farmacológicos. En el caso de la sulfadiazina el LMR es de $100 \mu\text{g kg}^{-1}$ tanto en Estados Unidos, la Unión Europea y en el Perú para todas las sustancias que pertenecen al grupo de sulfonamidas es $100 \mu\text{g kg}^{-1}$ en musculo y piel de peces, siendo la tendencia mundial la seguridad e inocuidad alimentaria de los alimentos que se produce, es así que el consumidor demanda alimentos nutritivos e inocuos a fin de proteger su salud, por lo que trata de evitar la presencia de residuos de antibióticos en alimentos destinados a su consumo, es así que Codex Alimentarius (Comisión FAO/OMS) señala que el cumplimiento del período de resguardo para cada formulación de fármaco es una de las principales medidas para controlar la presencia de residuos en productos alimenticios destinados al consumo humano.

La región Puno es el principal productor de truchas arco iris (*Oncorhynchus mykiss*), producción que es realizada en las aguas del Lago Titicaca; para el año 2016 se reportó una producción de 43 290,02 toneladas de truchas provenientes de cultivos de productores artesanales y empresas privadas sin embargo, existen problemas, como la aparición de varias enfermedades, lo que ocasiona el uso indiscriminado de antibióticos que no son controlados, cuyos residuos presentes en el agua constituyen un riesgo potencial para el ecosistema y la salud humana, debido a que las aguas del Lago Titicaca son una fuente de agua dulce importante para los países de Perú y Bolivia, cubriendo una superficie de 8 300 km², varias ciudades ubicadas a orillas de este lago potabilizan y utilizan sus aguas para consumo humano.

Es en ese sentido, que para un mejor entendimiento sobre la dinámica de los antibióticos dentro de los organismos, son utilizadas varias técnicas, siendo la técnica de radiomarcado la que permite una cuantificación más confiable de los residuos de los contaminantes presentes en los animales en estudio. El uso de la técnica de rastreo de isotopos marcados con ¹⁴C permite seguir el paso de una muestra a través de un sistema. Por lo que, sulfadiazina ¹⁴C fue empleada para realización de estudios de depleción de éste compuesto en alevinos de truchas arco iris.

CAPÍTULO I

REVISIÓN DE LITERATURA

1.1 La acuicultura y su impacto en el medio ambiente

Teniendo en cuenta el rápido crecimiento y la importancia de la industria acuícola en diferentes regiones del mundo (Heuer *et al.*, 2009), que constituyen el medio de subsistencia del 8% de la población mundial (Tito, 2017). La acuicultura en el Perú viene emergiendo como un rubro de producción económica importante por las condiciones que ofrece el territorio peruano en cuanto al clima y gran extensión de los espejos de agua propicios para esta actividad, orientada a la producción de trucha (*Oncorhynchus mykiss*), langostino (*Litopenaneus vannamei*), concha de abanico (*Argopecten purpuratus*), entre otras especies (FAO, 2016a), y forman parte del desarrollo económico y social de las comunidades dedicadas a la explotación de este recurso, que contribuye a la diversificación productiva, competitividad y seguridad alimentaria, en armonía con la preservación y conservación del medio ambiente, permitiendo la generación de empleo y la mejora de ingresos económicos del productor acuícola (Producción, 2018).

La producción mundial de trucha, desde el 2011 al 2016 ha presentado variaciones, presentando un mayor crecimiento en el 2012. En el año 2016, se ha considerado el crecimiento anual promedio de la acuicultura (5,8%) (FAO, 2016b). En el ranking mundial de países productores de Trucha Arco Iris, durante el año 2016, el Perú ocupó el quinto lugar de producción con 6,41%, y segunda ubicación de los países del continente americano con 25,97% después de Chile (Anexo 1) (Producción, 2018). La perspectiva de crecimiento del cultivo de trucha se basa en el incremento de la demanda del producto en el mercado interno y la apertura de nuevos mercados internacionales para la trucha con valor agregado (FONDEPES, 2014).

La acuicultura en el Perú es de carácter semi intensivo e intensivo, por lo que el alimento no es consumido al 100% por algunas las especies acuícolas, que se sedimenta en el fondo dañando al ambiente, que es habitado no solo por los organismos cultivados sino también por otras especies (Avadí *et al.*, 2015). En el 2011 la producción de trucha registró 19 962 TM y en el 2016 fue 52217 TM, con un una tasa de crecimiento del 21 % anual durante dicho periodo, sobre una importación 225 315 millares de ovas de trucha (Figura 1 y 2), siendo la procedencia de las ovas embrionadas de trucha de 52 % que provienen de Estados Unidos (US), 30 % de España (ES), 10% de Dinamarca (DK), 7% de Gran Bretaña (GB) y el 1 % de Chile (CL) (FAO, 2014). También se cuenta con área acuática área de 2 198,99 hectáreas, para realizar el cultivo de trucha arco iris según el Catastro Acuícola Nacional, al 2016 se registró un total de 2 228 derechos de acuicultura otorgados (Producción, 2018).

El ciclo general de cultivo de trucha arcoíris se muestra en la Figura 3, y para prevenir las enfermedades se tiene que seleccionar alevinos (se consideran alevinos desde el momento en el cual las crías rompen el huevo y comienzan a alimentarse) de buena calidad (FAO, 2014) y cantidad adecuada (Ayyat *et al.*, 2011).

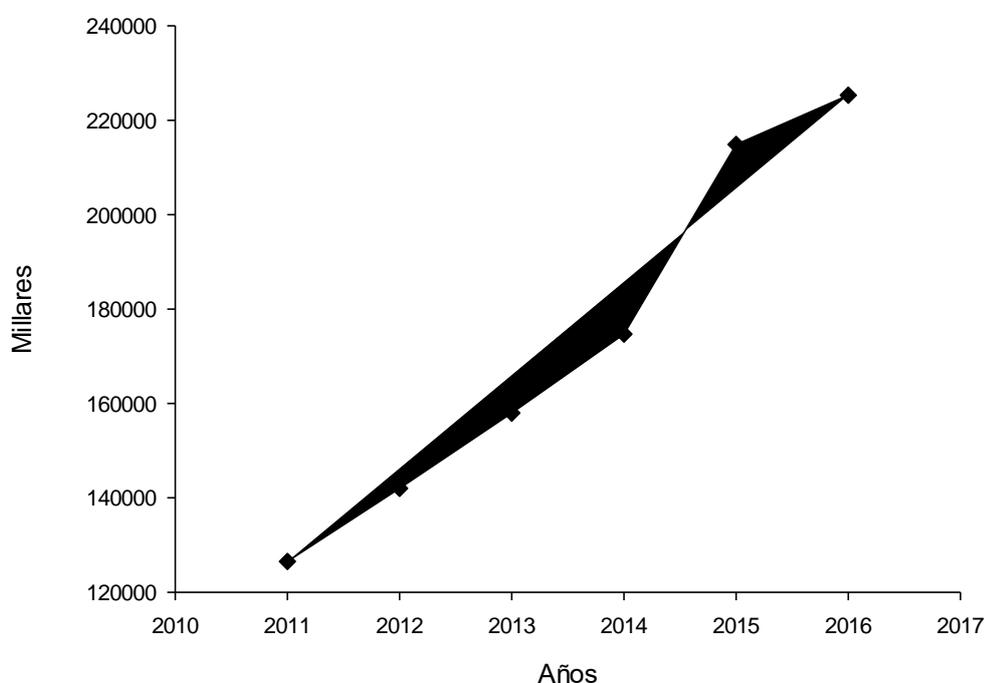


Figura 1. Importación de ovas embrionadas de trucha arco iris (2011 – 2016).
Fuente: Ministerio de la producción (2018).

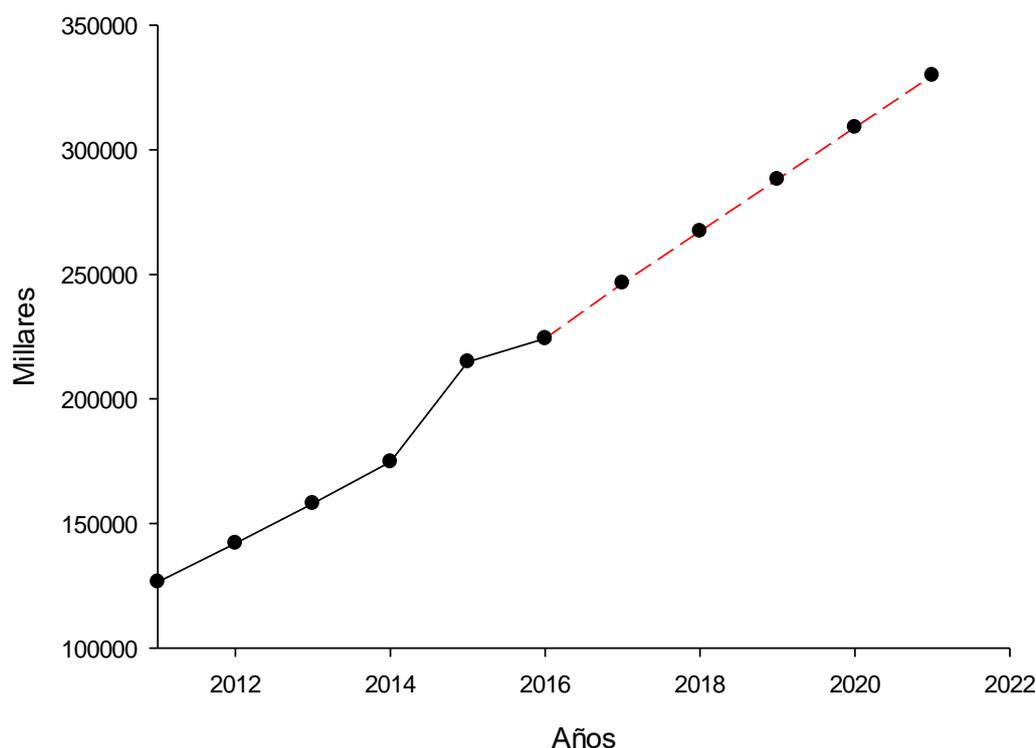


Figura 2. Proyección de importación de ovas embrionadas de trucha arco iris en el Perú al 2021.

Fuente: Ministerio de la producción (2018).

Así también se introducen antibióticos al ecosistema durante el desarrollo de la actividad debido al uso generalizado, y no regulado para la producción, que genera resistencia antimicrobiana en la acuicultura (Heuer *et al.*, 2009), por lo que se debe establecer propuestas de mitigación acordes a las leyes y normas ambientales con el objeto de garantizar su sostenibilidad, en este contexto la actividad demanda la participación institucional y de diversos grupos de interés, pero sobre todo la obligación de los acuicultores para asumir de manera responsable estos compromisos e incluir la gestión ambiental en los procesos de producción (Gómez-Baggethun *et al.*, 2010).

Por otro lado se encontró en el Lago Titicaca contaminación por antibióticos y se relacionada principalmente con descargas incontroladas de aguas residuales tratadas y no tratadas (Archundia *et al.*, 2017) así en la cuenca hidrográfica de Katari (Bolivia) se detectaron antibióticos de la familia de sulfonamidas en altas concentraciones aguas y se

produjo resistencia bacteriana en casi todos los puntos de agua muestreados (Duwig *et al.*, 2014), debido a que los ecosistemas acuáticos del Altiplano boliviano se encuentran bajo la presión del aumento de las actividades antropogénicas, la minería no reglamentada, el desarrollo agrícola y urbano (Guédron *et al.*, 2017).

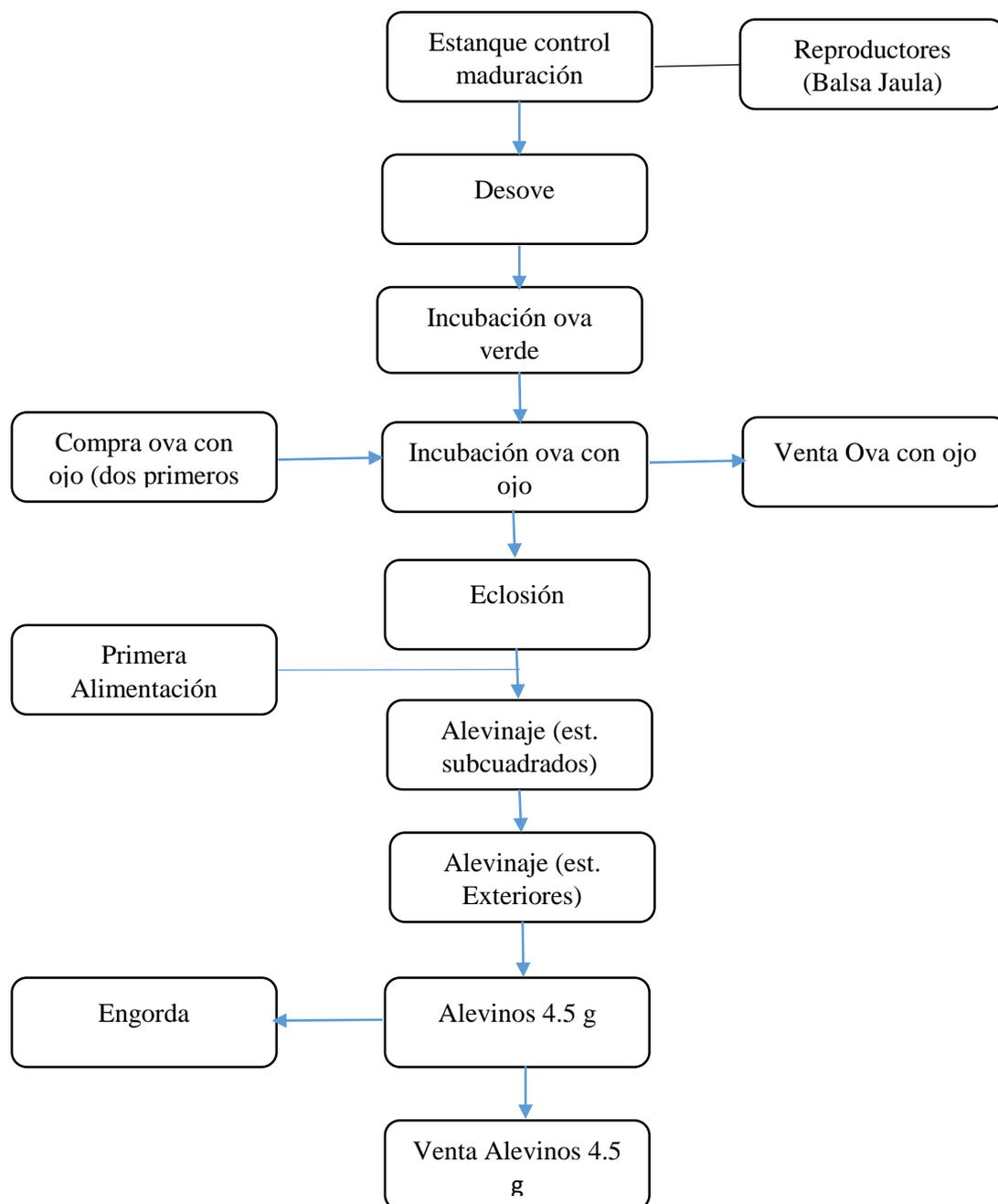


Figura 3. El ciclo general de cultivo de trucha arcoíris se muestra. Fuente: Ministerio de la producción (2018).

1.2 Contaminación por antibióticos y residuos de medicamentos veterinarios

Hoy en día se presta atención a la presencia de contaminantes como, residuos de medicamentos veterinarios y antibióticos en productos acuícolas (Justino *et al.*, 2016), debido a diversas actividades antropogénicas (Sun *et al.*, 2018; Zhou *et al.*, 2018), como el uso indiscriminado de antibióticos en medicina humana y veterinaria para tratar y prevenir enfermedades que se liberan directamente al medio ambiente (Hedberg *et al.*, 2018), a través de rutas, como por ejemplo las plantas de tratamiento de aguas residuales, (Anthony *et al.*, 2018), agricultura (Anthony *et al.*, 2018; Martinez, 2009).

Por otra parte, con la aparición de diferentes enfermedades que ocasionan pérdidas en la producción, los acuicultores han optado el uso de fármacos como fluoroquinolonas, tetraciclinas, penicilinas, sulfonamidas y otros antibióticos, que exhiben actividad contra las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, que son ampliamente utilizados para el tratamiento y la prevención de enfermedades en los peces (Samanidou & Evagelopoulou, 2007) y otros antibióticos que se utilizan en la producción de otro tipo de animales diferentes a los peces, así tenemos a la oxitetraciclina y florfenicol por su amplio espectro (Meinertz *et al.*, & Gaikowski, 2014; Möller *et al.*, 2012; Ueno *et al.*, 2004), también medicamentos que se incluyen dentro de los grupos B-lactámicos, fenícoles, quinolonas, fluoroquinolonas, sulfonamidas y oxitetraciclinas (Armstrong *et al.*, 2005), o específicamente el ácido nalidíxico, ácido oxolínico, amoxicilina, ampicilina, cefotaxima, cloramfenicol, eritromicina, florfenicol, furazolidina, gentamicina, kanamicina, quinolonas, streptomina, sulfas, tetraciclina, trimetoprim (Cabello, 2004), por lo tanto, los principios activos utilizados en este sistema productivo varía de país para otro (Burrige *et al.*, 2010).

La presencia antibióticos contribuyen a la resistencia en los organismos que habitan dichos entornos (Marti *et al.*, 2018) a causa de la alteración de la microbiota intestinal (Zhou L. *et al.*, 2018), que reduce el efecto terapéutico de los antibióticos (Binh *et al.*, 2018) cuando existe exposición en concentraciones subletales (Anthony *et al.*, 2018).

Asimismo, la persistencia de los antibióticos en los tejidos de los peces, hay reportes como el caso de oxitetraciclina en las anguilas (Ueno *et al.*, 2004), florfenicol en bagre y bagre coreano (Park *et al.*, 2008), eritromicina (Vendrell *et al.*, 2012); florfenicol

(Meinertz *et al.*, 2014); enrofloxacin (Lucchetti *et al.*, 2004); abendazol (Shaikh *et al.*, 2003), metronidazol (Mitrowska *et al.*, 2015); cloranfenicol específicamente en el tejido muscular (Bilandžić *et al.*, 2011); la lenta eliminación de algunos antibióticos sugiere la permanencia de los peces en las instalaciones de producción antes de sacar al mercado para el consumo humano (Rigos *et al.*, 2003).

Debido a su alta solubilidad en agua y baja biodisponibilidad, se han encontrado muchos residuos de antibióticos en ambientes acuáticos (Hedberg *et al.*, 2018), como sulfametoxazol y la oxitetraciclina (Zhou *et al.*, 2018); en agua proveniente de sistemas de tratamiento de aguas residuales (Binh *et al.*, 2018).

Por ende los residuos de medicamento veterinarios son sustancias farmacológicamente activas (principios activos y excipientes, productos de degradación y metabolitos) que permanecen en los productos alimenticios obtenidos a partir de animales a los que se hubiera administrado el medicamento veterinario (Reglamento CEE N° 2377/90) (Cameán & Repetto, 2006).

1.3 Sulfonamidas

Las “sulfas” o “sulfonamidas” (amidas de ácidos sulfónicos) son compuestos sintéticos de fórmula general $R'-SO_2-NH-R$, utilizadas como antibióticos (Pang, 2018) en medicina humana y veterinaria (Yang *et al.*, 2016) por su amplia gama de actividad antimicrobiana contra organismos Gram-positivos y Gram-negativos (Aronson, 2006) y en base a sus propiedades farmacológicas y usos clínicos, las sulfonamidas se pueden clasificar en cuatro grupos: sulfonamidas de acción corta o media, sulfonamidas de acción prolongada, sulfonamidas tópicas y derivados de sulfonamida utilizados para la enfermedad inflamatoria intestinal (Pang, 2018).

Las sulfamidas conservan un elevado interés en veterinaria, con la condición de utilizarlas correctamente, en especial si se tiene presente que algunas tienen indicaciones precisas y no son reemplazables por antibióticos. La propiedad bacteriostática es debida a un fenómeno antivitaminico (Fortt *et al.*, 2007) debido que inhiben la síntesis bacteriana del ácido dihidrofolico evitando la condensación de pteridina con el ácido aminobenzoico a través de la inhibición competitiva de la enzima dihidropteroato sintetasa (Pang, 2018). Los microbios, para su reproducción, necesitan de una vitamina, que es la vitamina H' o ácido para amino-benzoico. La sulfamida ocupa el lugar del ácido p-aminobenzoico en

los compuestos intermediarios del metabolismo microbiano, lo que origina su bloqueo. Este bloqueo es el que impide el crecimiento y la división celular de las bacterias (Peixoto *et al.*, 2016).

El uso extensivo de sulfonamidas en la ganadería se ha asociado con la presencia de residuos sulfamida en carnes y productos cárnicos. La presencia de residuos sulfamida en los alimentos es preocupante porque se sabe que algunos de los compuestos son cancerígenos (Pang, 2018).

Por otro lado los antibióticos de sulfonamida han despertado preocupaciones crecientes debido a su capacidad para mejorar la resistencia de las bacterias patógenas y promover la propagación de la resistencia a los antibióticos (Jianfei Chen & Xie, 2018), debido a la diseminación de genes de resistencia a antibióticos (ARG) entre la comunidad microbiana y la degradación bacteriana de sulfonamidas *in situ* (Vila-Costa *et al.*, 2017). La biodegradación juega un papel importante en la disipación de sulfonamida en ecosistemas naturales que depende de una variedad de factores, como el tipo y la concentración inicial de sulfonamidas, las propiedades del agua y el proceso de tratamiento. La oxidación de amoníaco podría promover la biodegradación de sulfonamida (Chen & Xie, 2018). Por lo tanto, el monitoreo de estos compuestos ha atraído el interés de las comunidades científicas (Pang, 2018).

El codex alimentarius (2006) define límites máximos de residuos (LMR) como la concentración máxima de residuos resultantes de un medicamento, expresada en mg Kg^{-1} o ug Kg^{-1} (sobre la base del peso fresco), que se permite legalmente o se reconoce como admisible dentro de un alimento o en la superficie del mismo (Molina, 2013); en la tabla 1 se muestra los LMR para la familia de la sulfonamidas.

Tabla 1

Estructuras químicas y límites máximos de residuos de Sulfonamidas

| Compuesto | Estructura | Peso Molecular | Cas. N° | MRL (ug/kg) |
|-------------------|------------|----------------|-----------|--------------------------------|
| Sulfametizola | | 270.33 | 144-82-1 | US :100 EU: 100 |
| Sulfamonometoxina | | 280.30 | 1220-83-3 | US :100 EU: 100 |
| Sulfadoxina | | 310.32 | 2447-57-6 | US :100 EU: 100 Leche:60 |
| Sulfatiazol | | 255.32 | 72-14-0 | US :100 EU: 100 |
| Sulfametazina | | 278.33 | 57-68-1 | US :100 EU: 100 |
| Sulfafenazol | | 314.36 | 526-08-9 | US :100 EU: 100 |

| | | | | |
|-----------------------|--|--------|----------|--|
| Sulfacetamida | | 214.24 | 144-80-9 | US :100 EU: 100 Leche:10 |
| Sulfadiazina | | 250.28 | 68-35-9 | US :100 EU: 100 Leche:70 Huevo:20 |
| Sulfapiridina | | 249.29 | 144-83-2 | US :100 EU: 100 Leche:10 |
| Sulfisoxazol | | 267.30 | 127-69-5 | US :100 EU: 100 Peces:10 |
| Sulfamerazina | | 264.3 | 127-79-7 | US :100 EU: 100 JP: 100 |
| Sulfametoxipiridazina | | 280.30 | 80-35-3 | US :100 EU: 100 |

| | | | | |
|-----------------------|--|--------|----------|---------------------------------|
| Sulfameter | | 280.30 | 651-06-9 | US :100 EU: 100 |
| Sulfachloropyridazine | | 284,72 | 80-32-0 | US :100 EU: 100 |
| Sulfametoxazol | | 253.28 | 723-46-6 | US :100 EU: 100 Hígado:20 |
| Sulfadimetoxina | | 310.33 | 122-11-2 | US :100 EU: 100 Leche:20 |

Fuente: Pang (2018).

1.4 Sulfadiazina

Sulfadiazina ($C_{10}H_{10}N_4O_2S$) es 4-amino-N-pirimidin-2-ilbencenosulfonamida (Figura 4 y 5) de acción corta (Delgado & Martínez, 2013) cuya composición porcentual es C 47,99%, H 4,03%, N 22,39%, O 12,78%, y S 12,81%; es ligeramente soluble en agua, alcohol y acetona y soluble en ácidos minerales diluidos en soluciones de hidróxido de potasio, sodio y en amoniacos acuoso (González & Rodríguez, 2018). Es fácilmente absorbido por el tracto gastrointestinal y excretado rápidamente. Como con otras sulfonamidas, hay pocas indicaciones específicas debido a la amplia gama de antibióticos alternativos. Además, la aparición de resistencia a las sulfonamidas ha hecho que esta clase de fármacos no sea apta para el tratamiento de muchas infecciones. Sulfadiazina se utiliza sobre todo para tratar infecciones y como adjunto para el tratamiento de algunas

enfermedades parásitas. Aunque sulfadiazina, al igual que otros sulfonamidas, es bastante bien tolerado. Las reacciones de hipersensibilidad y el malestar gastrointestinal se encuentran entre los efectos secundarios comunes asociados con sulfadiazina (Dowd *et al.*, 2008).

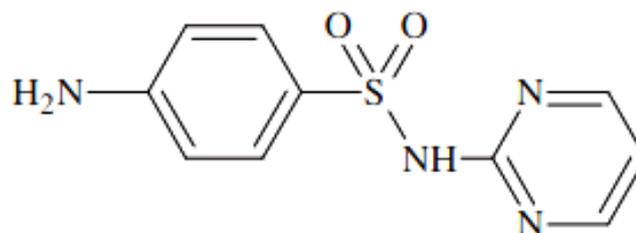


Figura 4. Estructura molecular de la sulfadiazina.
Fuente: Delgado & Martínez, (2013).

Son utilizados extensivamente en medicina veterinaria debido que es un bactericida de amplio espectro y bajo costo (Thuy *et al.*, 2011), en investigaciones recientes se ha encontrado en las aguas superficiales y aguas residuales concentraciones que van desde 8.4 ng L⁻¹ a 211 µg L⁻¹ (Luo *et al.*, 2011) en tejidos comestibles de animales, como peces, camarones, cerdo y leche (Gao *et al.*, 2012).

Estos residuos pueden ser acumulado en el cuerpo humano a través de la cadena alimenticia, que también podrían inducir resistencia bacteriana (Gao *et al.*, 2012). Las sulfonamidas más frecuentemente detectadas son sulfadiazina y sulfametoxazol en medios bióticos y abióticos (Zhao *et al.*, 2015). Así también la sulfadiazina se ha detectado en aguas superficiales y subterráneas (Anskjær *et al.*, 2013), que pueden desencadenar estrés metabólico a los peces expuestos a estos antibióticos siendo la vida media biológica de 8.7 a 10.3d en el hígado y 12.5 a 19.2d en el músculo (Zhao *et al.*, 2015).

La absorción de la sulfadiazina es influenciada por el pH y la mayor bioconcentración se encontró en niveles más bajos de pH (Anskjær *et al.*, 2013), así se determinó el efecto del pH sobre la toxicidad de la sulfadiazina, siendo el pKa 6.5 que describe que la disociación del compuesto es neutro y está cargado negativamente (Sukul *et al.*, 2008). Por otro lado los compuestos ionizables han demostrado además una tendencia a una mayor toxicidad cuando la forma neutra del compuesto domina (Tülp *et al.*, 2009).

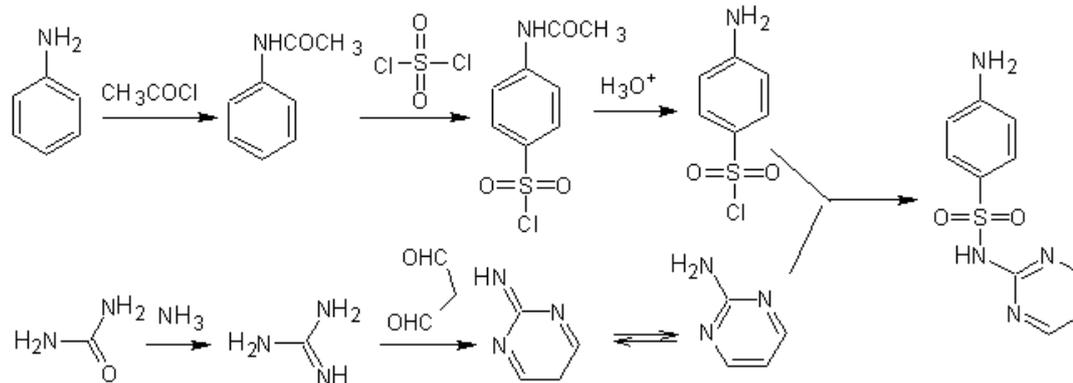


Figura 5. Síntesis de formación de la sulfadiazina.

Fuente: (González & Rodríguez, 2018)

1.5 Depleción de antibiótico

Depleción es la disminución de la concentración de una sustancia que puede ser extraña en un organismo (Orellana, 2015), por ello los estudios de depleción de residuos en antibióticos se realiza para la obtención del periodo de resguardo en el que se determinan los residuos presentes en los tejidos, en diferentes momentos tras la administración del fármaco, para ello el residuo marcador puede ser el propio fármaco o un metabolito (Cameán & Repetto, 2006), para luego muestrear periódicamente, que puede ser medido mediante la técnica de HPLC (cromatografía líquida de alta eficacia) (Nogueira-Lima *et al.*, 2006), con detección de fluorescencia (Orlando & Simionato, 2013), radiomarcado (Nei *et al.*, 2012).

Así el periodo de resguardo es el tiempo que debe transcurrir entre la última administración del producto farmacéutico, en las condiciones recomendadas en su rotulado, y la obtención de productos alimenticios de dicho animal (carne, leche, miel, huevos, etc.) (San Martín *et al.*, 2015), con el fin de proteger la salud pública y de garantizar que dichos productos alimenticios no contengan residuos en cantidades que superen los límites máximos de residuos (LMR) permitidos (Cameán & Repetto, 2006).

En la acuicultura se emplean antibióticos durante la producción, principalmente para impedir (uso profiláctico) y tratar (uso terapéutico) enfermedades bacterianas y recientemente se tiene la preocupación de los riesgos de los antibióticos en el medio acuático, que es un riesgo potencial para los consumidores (Grigorakis & Rigos, 2011), además que el uso excesivo de estos compuestos conducirá a las concentraciones de

antibióticos en los productos acuáticos sobre las normas nacionales e internacionales de inocuidad de los alimentos (Rico *et al.*, 2013), así el mejillón azul (*Mytilus edulis*) es usado en el monitoreo químico frente a la contaminación de los antibióticos (Le Bris & Pouliquen, 2004).

Así también existe diferencias con respecto a la dinámica de absorción, distribución y eliminación del fármaco por las diferencias en la composición de los tejidos, la perfusión sanguínea y el modo de vida, así en el cultivo de anguilas la oxitetraciclina no se detectó a los 7 días de la última medicación, sin embargo en el sedimento fue abundante durante la medicación, disminuyendo rápidamente después de la suspensión del fármaco, y no se detectó a los 27 días después de la última medicación (Ueno *et al.*, 2004).

En la especie *Ictalurus punctatus* se estudió el agotamiento de residuos en condiciones de acuicultura comercial para determinar un período de espera donde se dosifico con florfenicol durante 12 días a una tasa media de $9,3 \text{ mg kg}^{-1} \text{ día}^{-1}$, y a los 4 días, los niveles medios de florfenicol amina estaban por debajo de la tolerancia de 1000 ppb (Wrzesinski *et al.*, 2006), mientras en la *Litopenaeus vannamei* Boone la distribución y la depleción de residuos de oxitetraciclina (OTC) en los tejido fueron evaluados después de 14 días de la exposición a alimentos medicados que contienen 4 g kg^{-1} y después de 25 días de retirada de OTC no se detectó residuos de medicamentos (Nogueira-Lima *et al.*, 2006).

1.6 Factores determinantes del proceso de bioacumulación

El proceso de bioacumulación de compuestos puede ser influenciado por diferentes factores (Ding *et al.*, 2016). Entre ellos tenemos:

1.6.1 Factores referentes a los contaminantes

1.6.1.1 Solubilidad

Para que ocurra su transferencia a través del epitelio de absorción, el compuesto debe estar en forma soluble. Generalmente cuando mayor la solubilidad del compuesto, menor es su potencia de bioacumulación, pues la solubilidad favorece tanto a la asimilación como la eliminación por el organismo (Jiménez & Kuhn, 2009). Los compuestos orgánicos que forman ácidos o bases débiles tienen a bioacumularse menos que los compuestos orgánicos neutros porque son más reactivos y tal proceso los torna más soluble,

así los compuestos orgánicos que no se disocian (neutros o polares) son progresivamente insolubles a medida que su masa molecular aumenta y consecuentemente, son altamente bioacumulables (Zagatto & Bertoletti, 2008).

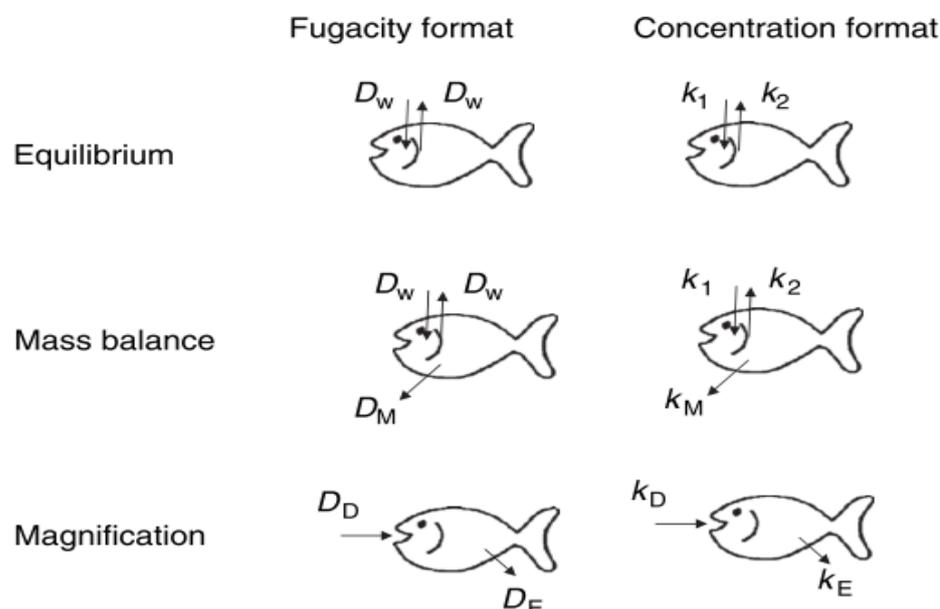


Figura 6. Principios químicos del equilibrio, balance de masa, magnificación e integración de procesos en el organismo.

1.6.1.2 Estabilidad

Para que un compuesto se bioacumule debe ser estable, conservador y resistente a la degradación; por ser elementos de la naturaleza, los metales son conservativos, siendo asimilados por el organismo tanto en su forma de ión en solución como en su forma de complejos organometalicos (Repetto & Repetto, 2009). En este caso su biodisponibilidad aumenta, facilitando su bioacumulación y los compuestos organometaloides, cuando son asimilados por los organismos, pueden sufrir hidrólisis liberando el ión metálico que puede conectarse iónica o covalentemente con sus aminas, purinas u otros grupos reactivos presentes en sustratos endógenos (Cameán & Repetto, 2006).

1.6.1.3 Estereoquímica

La estereoquímica (configuración espacial y tamaño de la molécula) de compuestos orgánicos neutros afecta su tendencia de bioacumulación (Figura 7). Moléculas planas como los hidrocarbonatos aromáticos pilinucleares

(PAHs), dioxinas tienden a ser más solubles en lípidos que moléculas globulares del mismo peso molecular (Jiménez & Kuhn, 2009). La hidrofobicidad y el transporte a través de las membranas biológicas son afectadas por el tamaño y forma de las moléculas. Así, moléculas neutras con sección transversal superior a 0,95 nm, posee menor habilidad para atravesar superficies polares de las membranas celulares del epitelio intestinal o branquial de los peces (Zagatto & Bertolotti, 2008).

1.6.1.4 Hidrofobicidad

Esta propiedad permite el cálculo del coeficiente de partición octanol /agua de un compuesto, que sería una medida de hidrofobicidad. En este caso K_{ow} es una constante que describe la magnitud de la diferencia entre la solubilidad del compuesto en el agua y su solubilidad en octanol (Repetto & Repetto, 2009).

Como los compuestos químicos orgánicos se acumulan en los lípidos de los organismos. A mayor hidrofobicidad del compuesto, facilita su transporte a través de las membranas biológicas que estarán constituidos por lipoproteínas (Donato, 2011).

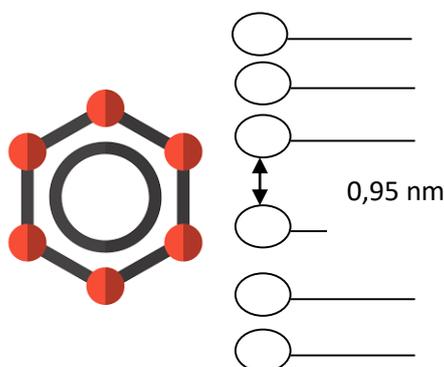


Figura 7. Representación esquemática de las propiedades estructurales de los compuestos y de la membrana que puede afectar a la asimilación en los organismos.

Fuente: (Zagatto & Bertolotti, 2008).

1.6.1.5 Fugacidad

Tendencia termodinámica de un compuesto químico en migrar de determinado compartimiento, siendo expresado en unidades de presión (Donato, 2011).

En bajas concentraciones, típicas de contaminación ambiental, la fugacidad se relaciona con la constante, que cuantifica la capacidad de una fase que contiene el compuesto. Un ejemplo es la masa de un compuesto que puede ser solubilizado en un volumen dado de agua en condiciones estandarizadas (Repetto & Repetto, 2009). Entretanto, una masa diferente de compuesto podría ser solubilizada en un volumen igual de un solvente orgánico, como el aceite, en otras palabras, la capacidad de contenido de aceite sería mayor o menor que la capacidad de contenido del mismo volumen de agua (Jiménez & Kuhn, 2009).

1.6.2 Factores referentes a los sedimentos

Parte de los sedimentos acuáticos, principalmente la camada superficial resulta de la deposición de partículas coloides, pudiendo ser una fuente de contaminantes y debido al lanzamiento continuo y por periodos prolongados, generalmente la concentración de contaminantes en el sedimento alcanza niveles mucho más superiores a los encontrados en el agua (Zagatto & Bertolotti, 2008).

La adhesión de compuestos orgánicos hidrofóbicos y metales en el sedimento es controlada por diferentes factores destacando el pH, hidróxido de hierro – magnesio, cinética de absorción y desorción, grasas, contenido de carbono orgánico total del sedimento, tamaño de las partículas de sedimento, contenido de sulfatos volátiles por acidificación (Jiménez & Kuhn, 2009).

1.6.3 Factores referentes al agua

1.6.3.1 Dureza

Concentraciones elevadas de cationes polivalentes, primeramente el calcio y magnesio, reducen la biodisponibilidad de metales (Cameán & Repetto, 2006); los iones determinantes de la dureza pueden interferir en la asimilación de los metales, por ejemplo, los iones responsables de la dureza pueden reducir

la asimilación de zinc a través de un mecanismo químico (inhibición de la absorción del metal por el magnesio) o biológico (reducción en la permeabilidad de la membrana mediada por el calcio) (Zagatto & Bertolletti, 2008).

1.6.3.2 Salinidad

La salinidad afecta la bioacumulación a través de sus efectos sobre procesos físico – químicos como desorción y solubilidad (González, 2010) y fisiológicos (osmoregulación, permeabilidad de las membranas y tasa de respiración); para contaminantes orgánicos neutros, un aumento de la solubilidad generalmente disminuye la solubilidad acuosa de estos compuestos (Repetto & Repetto, 2009).

La influencia de salinidad sobre la bioacumulación de metales es más compleja y específica para cada elemento (Jiménez & Kuhn, 2009).

1.6.4 Factores referentes a la biota

1.6.4.1 Biotransformación

Es un proceso de desintoxicación en que, por medio de vías metabólicas y reacciones enzimáticas apropiadas, el compuesto xenobiótico original es transformado pudiendo ser removido del organismo (Jiménez & Kuhn, 2009), este proceso engloba dos fases:

Fase I: En esta etapa del metabolismo de los compuestos xenobióticos, la oxidación es considerada la reacción más importante, siendo oxidasas de función mixta ligada al sistema enzimático citocromo P-450 (Figura 8 y 9) encontrando en el retículo endoplasmático (Donato, 2011). Estas enzimas exhiben amplio espectro de reactividad por compuestos lipofílicos metabolizado por medio de reacciones que envuelven grupos funcionales y gracias a la presencia del grupo funcional, el metabolito formado en la I fase es inicialmente más hidrosoluble que el compuesto original, además de poseer un dispositivo químico que permite su conexión con sustratos presentes en el organismo, facilitando su eliminación (Zagatto & Bertolletti, 2008).

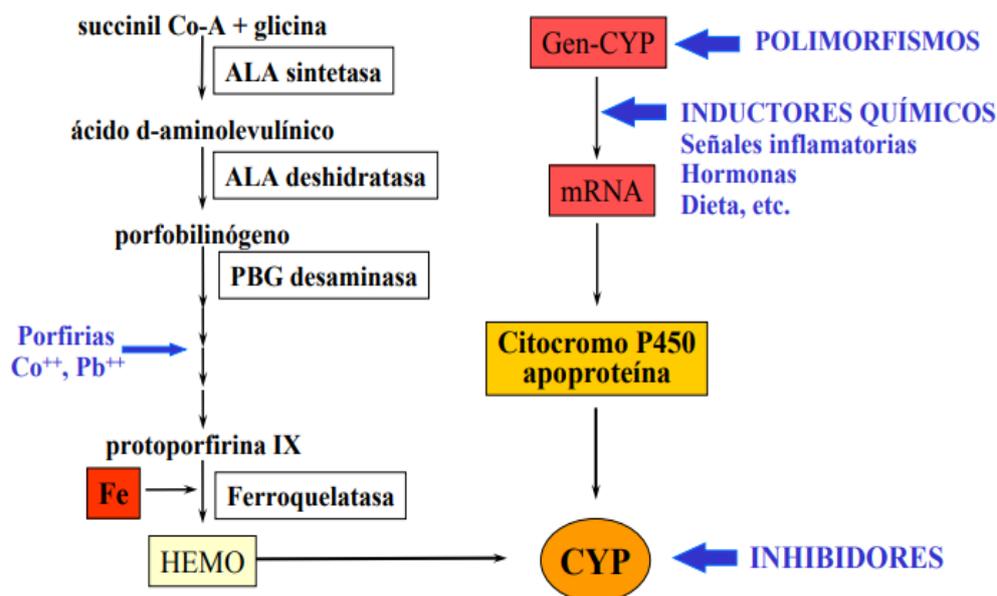


Figura 8. Regulación P – 450.

Fuente: (Donato, 2011)

Fase II: El metabolito producido en la fase I (Figura 9), se conecta covalentemente al conjugarse con los compuestos endógenos, como derivados de azúcar, péptidos y sulfatos. Estas reacciones generalmente resultan en subproductos muy hidrosolubles normalmente no tóxicos, ionizables y prontamente excretados (Donato, 2011).

Pueden ocurrir variaciones de esta secuencia, como la excreción de compuestos y sus metabolitos sin conjugación, por difusión a través de las membranas celulares y, a veces por conjugación directa (Zagatto & Bertoletti, 2008).

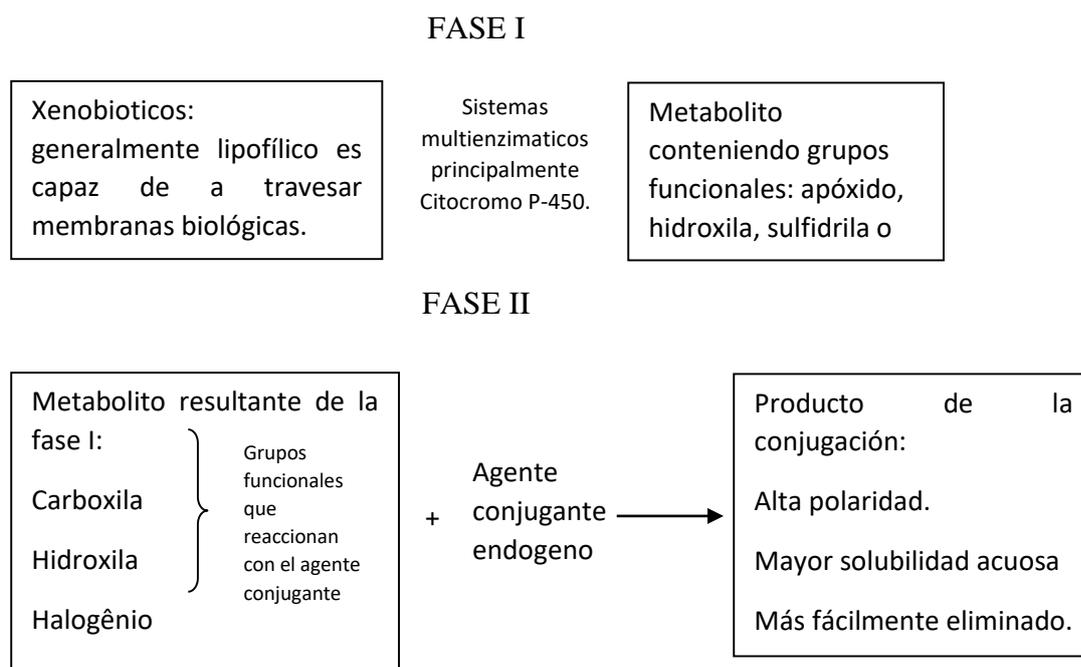


Figura 9. Fase I y II del proceso de biotransformación.
 Fuente: Zagatto & Bertoletti (2008).

Para compuestos orgánicos hidrofóbicos que tienen a ser almacenados en los lípidos, cuando mayor es el contenido total de estos últimos en el organismo, mayor es su capacidad de bioacumular tales compuestos (Donato, 2011).

1.6.4.2 Depuración

La depuración corresponde a la eliminación de sustancias toxicas por un organismo acuático a través de todos los procesos y ocurre concurrentemente al proceso de asimilación (Zhao et al., 2015). El desplazamiento del organismo para condiciones de menor exposición favorece la depuración que, en muchos casos, es un proceso bifásico y en primer lugar, son removidos los residuos de la corriente sanguínea y de los tejidos altamente irrigados y, posteriormente, son movilizados los mismos compuestos a los tejidos de reserva, como depósitos de lípidos, siendo eliminados por periodos de tiempo prolongados (Ding et al., 2016).

1.6.4.3 Dieta

La ingestión de alimento contaminado puede ser responsable por altos niveles de contaminación en los tejidos de peces expuestos a concentraciones bajas en agua. Para organismos bentónicos. La ingestión de partículas del sedimento pueden ser una significativa vía de bioacumulación (Zagatto & Bertolotti, 2008).

1.6.4.4 Tasa metabólica

Debido a la elevación del metabolismo es lógico asumir que la asimilación del contaminante es acelerada y con todos los procesos de biotransformación y excreción también puede ser incrementado, el resultado final de la bioacumulación dependerá del predominio de un proceso u otro (González, 2010).

1.7 Uso de isótopos radioactivos

No todos los átomos de un elemento determinado tienen la misma masa; la mayoría de los elementos tiene dos o más isótopos, que son átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número de masa es así que las propiedades químicas de un elemento están determinadas por protones y electrones (Chang & Goldsby, 2013).

El carbono tiene varios isótopos (Figura 10) siendo los principales el ^{12}C (98,89%) y ^{13}C (1,11%) estables que se asimila mediante la enzima ribulosa-1,5-bisfosfato carboxilasa (Zachleder *et al.*, 2018), y el ^{14}C inestable que se encuentra en la atmósfera en una proporción de un átomo a cada 10^{12} átomos de ^{12}C , que es un isótopo radioactivo (posee núcleo atómico inestable y que emite energía en la forma de radiación cuando se transforma en un isótopo más estable), que se desintegra por emisión de la partícula beta (decaimiento del átomo, donde el neutrón se desintegra, dando origen a un protón y a un electrón que se trata de electrones procedentes del núcleo) de 156 KeV de energía (Figura 11); los radioisótopos son utilizados debido a su sensibilidad de detección (Baranyai, 2018), donde las partículas β de alta energía viajan a través del agua que provoca la polarización de las moléculas a lo largo de su trayectoria, que luego emiten fotones de luz a medida que su energía regresa al estado fundamental. Una de las aplicaciones más importantes de los radioisótopos en la bioquímica es su uso para determinar las rutas

metabólicas y para medir el flujo de metabolitos a través de las vías (Rickwood *et al.*, 1993).

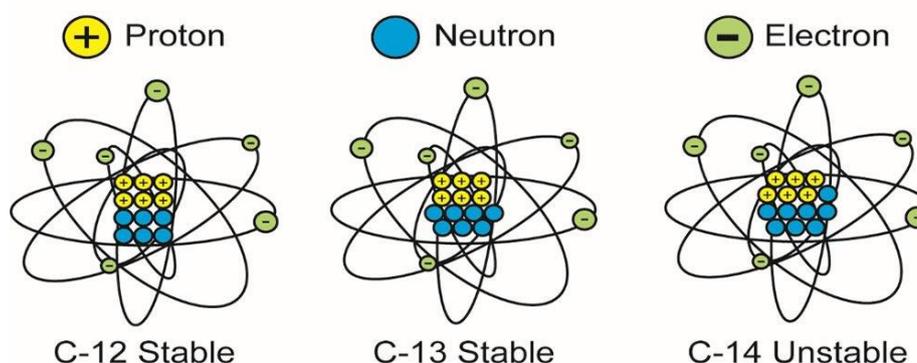


Figura 10. Isótopos del carbono.
Fuente: Rickwood *et al.* (1993).

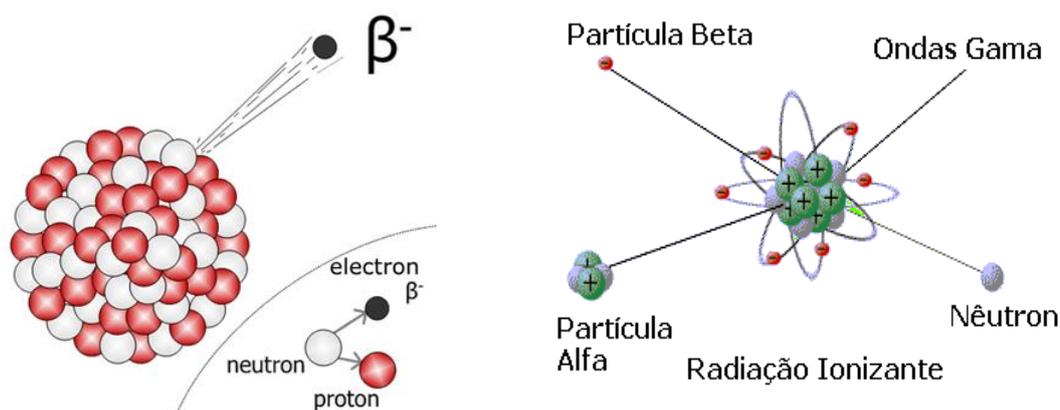
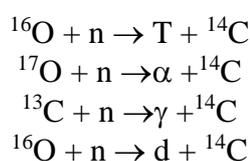
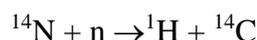


Figura 11. Mecanismo de radiación β.
Fuente: Rickwood *et al.* (1993).

El ^{14}C recibe este número, ya que tiene una masa de 14 (6 protones y 8 neutrones) (Chang & Goldsby, 2013). Este isótopo tiene dos neutrones a más en su núcleo que el isótopo estable ^{12}C . Entre los cinco isótopos inestables de carbono, ^{14}C es uno que tiene una vida media más larga, que es de aproximadamente 5730 años. El ^{14}C es un radioisótopo producido continuamente por las reacciones nucleares de las interacciones entre las partículas energéticas (rayos cósmicos) y nucleídos atmosféricos. Para obtener ^{14}C varias producciones pueden suceder (Farias, 2002):





Casi la totalidad del ^{14}C se forma a partir ^{14}N debido a su abundancia (99,63%) y su elevada de sección de choque de 1,78 bar (Farias, 2002), la actividad se expresa en una unidad llamada "becquerel" (Bq). 1 Bq equivale a una desintegración radioactiva por segundo (Rickwood et al., 1993).



1.8 Estimación de bioconcentración

Según MacKay & Fraser (2000) la bioacumulación es un proceso de acumulación de sustancias químicas en organismos vivos, siendo el término usado para cuantificar la tendencia de un compuesto que se concentra en organismos acuáticos es el factor de bioconcentración (FBC). En términos genéricos el FBC es una constante de proporcionalidad que corresponde a razón entre la concentración del compuesto en el organismo y su concentración en agua, en estado de equilibrio (Arunakumara *et al.*, 2007), como sigue:

$$FBC = \frac{\text{Concentración del compuesto en el organismo}}{\text{concentración del compuesto en el agua}} \dots (1)$$

Modelo de equilibrio

Los factores ambientales y fisiológicos que influyen en la asimilación y excreción de los contaminantes permanecen constantes durante un periodo de tiempo (estado de equilibrio). En estas condiciones, los residuos en el tejido están en estado de equilibrio y son descritos por un factor de bioconcentración para exposición acuosa (Gobas, 2008):

$$FBC = \frac{C_o}{C_a} \dots (2)$$

Donde:

FBC = Factor de bioconcentración.

C_o = Concentración del compuesto en el organismo.

C_s = Concentración del compuesto en el agua.

Para la acumulación asociada al sedimento se da mediante el factor de bioacumulación (FBA), como sigue:

$$FBA = \frac{C_o}{C_s} \dots\dots\dots (3)$$

Donde:

FBA = Factor de bioacumulación

C_o = Concentración del compuesto en el organismo.

C_s = Concentración del compuesto en el sedimento

Según Zagatto & Bertolletti (2008), en un modelo de bioacumulación para compuestos orgánicos neutros asociado, en relación al contenido de lípidos en el organismo y contenido de carbono orgánico en el sedimento se muestra en la ecuación 4.

$$FA = \frac{C_o(l)}{C_s(c)} \dots\dots\dots (4)$$

Donde:

FA = Factor de bioacumulación.

Co(l) = Concentraciones en el organismo por gramo de lípidos.

Cs(c) = Concentración en el sedimento por gramo de carbono orgánico.

1.9 Modelos cinéticos

Se dividen en dos clases (Jiménez & Kuhn, 2009): modelos compartimentales que describen el movimiento del compuesto entre los compartimientos a través de las constantes de asimilación y eliminación; modelos fisiológicos que describen la cinética y dinámica de la acumulación de los contaminantes en función de procesos fisiológicos, y distribución interna de los compuestos entre los tejidos (Zagatto & Bertolletti, 2008).

Modelos compartimentales:

Los modelos de constante de primer orden relacionan la concentración de un compuesto entre los compartimientos (en el contexto ambiental corresponde al organismo y al medio conteniendo el contaminante) (Zhao *et al.*, 2015). De esta forma el modelo de dos compartimientos (Figura 12) para acumulación a partir del agua es (Gobas, 2008):

$$\frac{dC_o}{dt} = (K_1 * C_a) - (K_2 * C_o) \dots\dots\dots (5)$$

Donde:

C_a = Concentración del compuesto en el agua.

C_o = Concentración del compuesto en el organismo

K_1 = Contante de asimilación

K_2 = Constante de eliminación

t = Tiempo

A medida que el tiempo tiende a infinito la concentración en el organismo (C_o) se aproxima a un valor estable, permitiendo determinar el factor de bioconcentración a partir de la razón $K_1 K_2^{-1}$ (Gobas, 2008).

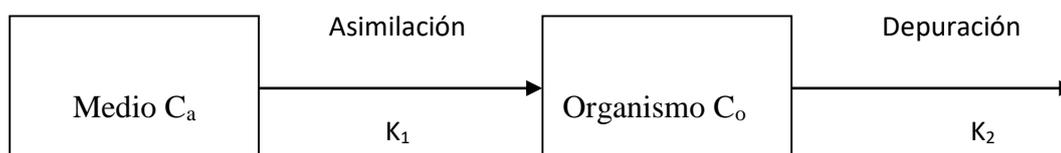


Figura 12. Modelo de dos compartimientos para bioacumulación de contaminantes químicos.

Fuente: Gobas (2008).

1.10 Antecedentes

Existen algunos estudios respecto a la presencia de residuos de medicamentos de uso veterinario en los peces, como el caso de Tilapia del Nilo (*Oreochromis niloticus*) medicados con florfenicol a razón de 10 mg kg^{-1} de peso corporal, los cuales fueron evaluados en la piel y el musculo, determinándose que este medicamento permanece hasta 10 días en el musculo (Bowser *et al.*, 2009), asimismo el florfenicol administrada a 20 mg kg^{-1} peso permanece en el pez bagre coreano (*Silurus asotus*) en su forma amina florfenicol permanece activo hasta 15 horas (Park *et al.*, 2008), igualmente el medicamento mencionado ($10 \text{ mg peso pez}^{-1}$) permaneció hasta 10 horas en tres especies Tilapia del Nilo, Perca y Lobina (Kosoff *et al.*, 2009), en Bagre (*Ictalurus punctatus*) administrado a 10 mg kg^{-1} peso durante 10 días (Gaikowski *et al.*, 2003), persistencia de la Oxitetraciclina hasta 51 horas en pez dorada (*Sparu saurata*) administrado a razón de 40 mg kg^{-1} peso en peces de 100 gr, como se muestra este medicamento se elimina lentamente razón por lo cual es recomendable la venta para el consumo de los humanos

después de largos periodos desde la última dosificación (Rigos *et al.*, 2003), la eritromicina administrada a la trucha arco iris 52 mg Kg^{-1} de peso corporal durante 8 días se encontró a los 6 días posterior a tratamiento de $220,90 \text{ ug g}^{-1}$ (Vendrell *et al.*, 2012), sulfametoxazol se expuso en pez zebra a razón de 260 ng L^{-1} durante un período de seis semanas encontrando disminución significativa en el número de células caliciformes intestinales, fosfatasa alcalina (AKP), y actividad de fosfatasa ácida (ACP), que puede afectar la salud intestinal (Zhou *et al.*, 2018).

Mientras que otros medicamentos son propensas a ser bioacumulados por los peces; (Gao L. *et al.*, 2012) al realizar un estudio de 22 antibióticos en el río Haihe en China, entre ellos ocho fluoroquinolonas, nueve sulfonamidas y cinco macrolidos de ellas Ciprofloxacina y eritromicina mostraron potencial de bioacumulación en el pez Carpin (*Carassius*); de igual modo el Trimetropin era bioacumulable en el músculo de los peces de las granjas de la Isla Llamas de China (Chen *et al.*, 2015), asimismo los residuos de Oxitetraciclina fueron detectados en la trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*) antes y después de la fritura en expendidas en los mercados de Shahre-KordIran, utilizando la técnica de HPLC, encontrándose residuos en concentración de $2,260 \pm 1,090$ y $1,110 \pm 930 \text{ ng g}^{-1}$ respectivamente (Sharafati-Chaleshtori *et al.*, 2013).

Para determinar los residuos de medicamentos en peces se tiene algunos estudios realizados al respecto, en trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*) en donde se ha estudiado el tiempo de agotamiento de la eritromicina y el residuo de la misma en el músculo para este último se ha determinado por cromatografía líquida validada, mediante la espectrometría de masas de ionización electrospray en tándem (Esposito *et al.*, 2007), mientras que para determinar residuos de enrofloxacin y de su principal metabolito ciprofloxacino en músculo y piel de la misma especie se ha utilizado la cromatografía líquida con detección de la fluorescencia en diferentes momentos después del tratamiento y para la detección de cloranfenicol días antes y 43 días después del tratamiento mediante la utilización de una enzima vinculada, por el inmunoensayo (ELISA) método validado por la comisión CE 2002/657 / CE (Bilandžić *et al.*, 2011).

Sulfadiazina y su depleción.

Se tiene estudios acerca de las sulfonamidas que son antibióticos comúnmente usados que se están liberando cada vez más en el medio acuático (Zhao *et al.*, 2015), así por ejemplo

la sulfadiazina es ampliamente utilizado en medicina veterinaria (Doretto & Rath, 2013), en el compostaje del estiércol de porcino en el que se elimina de la masa del compostaje en 3 días por su alta solubilidad en agua (Selvam *et al.*, 2012); lo que genera que estén presentes como contaminantes en las aguas superficiales (Bahnmu *et al.*, 2014); en el que se detectaron sulfadiazina (SDZ) (17,97 ng L⁻¹ y 53%) en las aguas superficiales de peces de agua dulce y acuicultura en Bangladesh (Hossain *et al.*, 2017) lo que representa una amenaza para la salud de los organismos acuáticos (Jinfeng Chen *et al.*, 2016).

Hoy en día se estudia la bioacumulación de sulfadiazina en especies acuáticas, así se ha expuesto a sulfadiazina en 50, 100, 500 y 1000 ng L⁻¹ durante 44 días donde se estableció un método eficaz para extraer sulfadiazina en tejidos de cangrejo modificando el método de limpieza después de la extracción con ultrasonido, con recuperaciones mejoradas del 61,8, 93,7 y 100,5% en muestras de branquias, músculos e hígado. Los resultados mostraron que los residuos de sulfadiazina eran <3 ng g⁻¹ de peso seco en diferentes tejidos y que la bioacumulación de sulfadiazina en el cangrejo no era dependiente de la dosis (Cheng *et al.*, 2017), se administró en carpa común (*Cyprinus carpio*) concentraciones de 0,06; 0,6 y 6 ng ml⁻¹ en condiciones semi-estáticas durante 48 d, encontrándose en hígado y músculo la vida media biológica (t_{1/2}) de 8,3; 10,7; 8,5; 3,4; 15,1 y 12,3 días respectivamente (Zhao *et al.*, 2015).

CAPÍTULO II

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.1 Identificación del problema

La creciente población mundial demanda cada vez mayor volumen de alimentos, y la acuicultura es el sector que apoya en la mitigación de muchos problemas sobre seguridad alimentaria para garantizar la disponibilidad en cantidades suficientes de alimentos inocuos y nutritivos, por esta razón, la producción acuícola se ha incrementado notablemente sobre todo por la acuicultura intensiva.

Por otro lado, los contaminantes orgánicos sintéticos representan una amenaza para los ecosistemas acuáticos que es un problema ambiental mundial; tales como los antibióticos, que hoy en día el uso en sistemas acuícolas se ha generalizado, siendo una de las razones de su uso para el control de enfermedades durante el ciclo productivo de los peces, lo que representan una amenaza para los ecosistemas acuáticos, que están generando problemas de resistencia bacteriana de las que ya existen pruebas, como el caso de *Plesiomonas shigelloides* y *Aeromonas hydrophila* a la oxitetraciclina, cloranfenicol y ampicilina, de *Aeromonas* sp a la flumequina (Naviner *et al.*, 2011), y de una población importante de microorganismos patógenos de salmón chileno a la oxitetraciclina (Miranda & Zemelman, 2002). La selección del tipo de fármaco depende del costo, eficiencia, seguridad humana, aprobación legal, impacto ambiental y facilidad en su aplicación.

La sulfadiazina es un antibiótico que posee una gran posibilidad de ingresar dentro de la población que habita en los ecosistemas acuáticos, y recientemente se ha demostrado que la sulfadiazina podría acumularse en los organismos acuáticos hasta 1150 mg kg⁻¹ proveniente de los residuos encontrados en agua que rodea a estos individuos (Bai *et al.*, 2014); por lo que se ha realizado varios experimentos a fin de investigar la

bioacumulación de las sulfonamidas en los ecosistemas acuáticos y evaluar los impactos de la sulfadiazina sobre los organismos acuáticos, en particular bajo condiciones de exposición a largo plazo.

Actualmente en el lago Titicaca se realiza la crianza de la trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*), por tal razón, Puno es la región con mayor producción en el país, con 34 114 toneladas proveniente del cultivo por los productores artesanales y empresas privadas al año 2015 (Producción, 2018), sin embargo, también existen problemas, como la aparición de varias enfermedades que se evidencia en pérdidas económicas, lo que ocasiona el uso indiscriminado de antibióticos las cuales no son controladas ni reportadas por los productores; este uso excesivo de medicamentos permite la acumulación en pequeñas cantidades en el musculo del pez lo que conllevaría a causar serios problemas en la salud de los consumidores del producto trucha, sin embargo no existe literatura científica que reporte esta presencia.

Así también la demanda de la trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*), se ha incrementado en el mercado sobre todo interno; y la presencia, acumulación de antibióticos en tejido branquial, muscular y hepático es un asunto considerable para la seguridad alimentaria, siendo uno de los antibióticos representativos de las sulfonamidas, la sulfadiazina que tiene alta solubilidad en agua, y la exposición continua puede inducir alteraciones endocrinas y como efecto agudo la muerte en especies acuícolas.

2.2 Enunciados del problema

2.2.1 Interrogante general

¿En qué medida la sulfadiazina es acumulada en alevinos de trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*), agua y sedimento?

2.2.2 Interrogantes específicas

- ¿En qué medida la sulfadiazina ^{14}C es acumulada en alevinos de trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*)?
- ¿En qué medida la sulfadiazina ^{14}C se presenta en el agua?
- ¿Es posible estimar los desechos de sulfadiazina acumulada en sedimento de la trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*)?

2.3 Justificación

Por lo que los estudios de depleción ayudan a tener un mejor conocimiento de la dinámica del fármaco dentro del organismo estudiado, toda la información científica disponible relacionada a depleción fueron realizados con productos no radio marcados lo que limita cerrar el balance de masa aplicado al individuo, balance que si puede ser realizado con el uso de técnicas radiométricas (^{14}C) que permite la generación de datos más exactos y principalmente en condiciones del Lago Titicaca. La información a ser generada ira a permitir tener un panorama claro con relación a la depleción de este producto para así, ayudar a las autoridades a la toma de decisiones con relación a su uso en las actividades acuícolas y garantizar la seguridad alimentaria.

2.4 Objetivos

2.4.1 Objetivo general

Analizar la depleción del antibiótico sulfadiazina ^{14}C en alevinos de truchas arco iris (*Oncorhynchus mykiss*) con el uso de técnicas radiométricas.

2.4.2 Objetivo específicos

- Determinar la acumulación de sulfadiazina ^{14}C en alevinos de trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*), mediante técnicas de radiomarcado.
- Determinar y evaluar los residuos de sulfadiazina ^{14}C en agua, mediante técnicas de radiomarcado.
- Determinar y evaluar la bioacumulación de sulfadiazina ^{14}C en sedimento, mediante técnicas de radiomarcado.

2.5 Hipótesis

2.5.1 Hipótesis general

Los residuos de sulfadiazina ^{14}C se mantienen en alevinos de trucha, con concentraciones mayores a LMR y por tiempos más prolongados.

2.5.2 Hipótesis específicas

- La acumulación de los residuos de sulfadiazina ^{14}C en alevinos de trucha (*Oncorhynchus mykiss*) es mayor a 100 ug Kg^{-1} después de siete días de depuración.
- Los residuos de sulfadiazina ^{14}C en agua después del tratamiento es mayor a la fase de depuración, determinado mediante técnicas de radiomarcado.
- La bioacumulación de sulfadiazina ^{14}C en sedimento después del tratamiento es mayor a la fase de depuración determinado mediante técnicas de radiomarcado.

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Lugar de estudio

El estudio de depleción del antibiótico sulfadiazina ^{14}C en trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*), se realizó en dos etapas:

- El proceso de aclimatación y exposición de la trucha arcoíris a ^{14}C -sulfadiazina se realizó en el laboratorio de la Escuela profesional de Ingeniería Química de la Universidad Nacional del Altiplano (Figura 13).

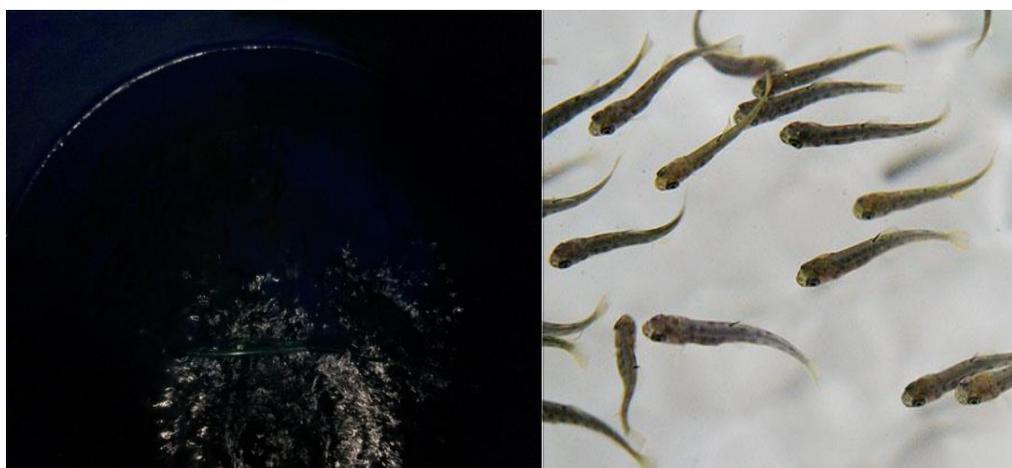


Figura 13. Proceso de aclimatación y exposición de la trucha arcoíris a ^{14}C -sulfadiazina en el laboratorio de investigación de la E.P. de Ingeniería Química.

- La cuantificación final del antibiótico para realizar el balance de masa del producto aplicado se realizó en el laboratorio de ecotoxicología del Centro de Energía Nuclear en la Agricultura (CENA) -Universidad de São Paulo – Brasil (Figura 14 y 15).



Figura 14. Centro de Energía Nuclear en la Agricultura (CENA) - Universidad de São Paulo – Brasil.



Figura 15. Laboratorio de eco toxicología en el CENA – USP – Brasil

3.2 Población y muestra

Doscientos (200) alevinos de trucha arcoíris se adquirieron de la empresa CORAQUA Perú S.A.C., de su centro de producción y laboratorios que se encuentran en el centro poblado de Chichillapi, del distrito de Santa Rosa-Mazocruz de la provincia del El Collao. Posteriormente se trasladado hasta el laboratorio de investigación de la Escuela profesional de Ingeniería Química de la Universidad Nacional del Altiplano; para minimizar el estrés en los animales y para favorecer el proceso de aclimatación, los animales fueron colocados en un tanque con una capacidad de 200 litros con agua sin cloro acoplado a un sistema de filtrado físico y biológico para la eliminación de amoníaco. El fotoperiodo del tanque consiste en 12 horas de luz y 12 de oscuro (fotoperiodo natural). Durante el proceso de aclimatación (7 días), los peces fueron alimentados dos veces por día con alimento comercial para peces, el mismo que fue suspendido 24 horas antes de la realización del experimento, siendo el número de ensayo con 56 peces de longitud aproximada de 4 – 5 cm sin considerar el género de la especie (Figura 16).



Figura 16. Fotografía de tamaño de peces promedio de 4 – 5 cm utilizado en el experimento.

3.3 Método de investigación

La investigación es de tipo experimental, que consistió en el estudio de depleción del antibiótico sulfadiazina en alevinos de trucha arco iris. El proyecto fue presentado al comité de ética para la experimentación animal mediante protocolo N° 001 -2018, de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional del Altiplano y al centro de investigación, capacitación y promoción Perú.

3.3 Descripción detallada de métodos por objetivos específicos

3.3.1 Determinación de la acumulación de sulfadiazina ^{14}C en alevinos de trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*), mediante técnicas de radiomarcado

3.3.1.1 Diseño del muestreo

De los doscientos (200) alevinos de la trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*) durante el proceso de climatización no se observó ningún indicio de alteraciones zootécnicas o de enfermedad que impedirían su inclusión en el protocolo experimental desarrollado. Fueron alimentados con pellets comercial a una temperatura nominal de $\sim 14^\circ\text{C}$; de donde se tomaron al azar 56 peces para el experimento de longitud aproximada de 4 – 5 cm y peso aproximado de 1,0 a 1,4 g, de los cuales 14 peces serán control y el resto se colocó en tres acuarios cada uno con 14 peces (Figura 17 y 18).

3.3.1.2 Descripción de la metodología para la determinación de la acumulación de sulfadiazina ^{14}C en alevinos de trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*), mediante técnicas de radiomarcado

Para la realización del estudio de depleción en peces (alevinos), se utilizó antibiótico radiomarcado con ^{14}C , los mismos que fueron suministrados a los peces vía alimento, llevando en consideración el peso de los peces, durante la fase de acumulación, depuración - depleción.



Figura 17. Acondicionamiento del experimento en el laboratorio de la escuela profesional de Ingeniería Química de la UNA - Puno.



Figura 18. Acondicionamiento de peces (alevinos) en cada acuario.

El pienso utilizado durante la experimentación fue específico para peces, teniendo la siguiente composición proximal de 49,5 % de proteínas, 12,5 % de grasa, 2,8 % de fibra y 11 % de ceniza, que fue contaminado con sulfadiazina (formula molecular: $C_{10}H_{10}N_4O_2S$; N° CAS: 68-35-9; peso molecular $250,278 \text{ g mol}^{-1}$) con $0.0330 \text{ ug mg}^{-1}$, actividad específica de $3,5171 \text{ MBq mg}^{-1}$, actividad de $9,25 \text{ MBq}$ con una pureza radioquímica de 98 %, y pureza química mayor a 95 % (Figura 19).



Figura 19. Acondicionamiento del alimento con sulfadiazina radiomarcado con ^{14}C .

El experimento fue conducido en acuarios de acero inoxidable de una capacidad de 20 L para las pruebas con tres repeticiones teniendo en cuenta el test N° 305 de la OECD (2012); se colocó en cada acuario 14 alevinos (organismos) para colectar un individuo cada día (07 días de exposición / bioconcentración y 07 días de depuración). Para la fase de exposición los peces fueron dispuestos en el acuario con 8 litros de agua (temperatura fue mantenida entre 13 a 15°C , pH de 6,85 – 7,5) manteniendo en permanente aeración y fueron alimentados con dieta contaminada con sulfadiazina (12 mg

por organismo equivalente 1% del peso corporal) dos veces al día por 7 días consecutivos (Figura 20 y 21); cada día se sacrificó un organismo y se congeló para su posterior análisis (Figura 22, 23 y 24).



Figura 20. Pesado del pienso acondicionado para día experimental.

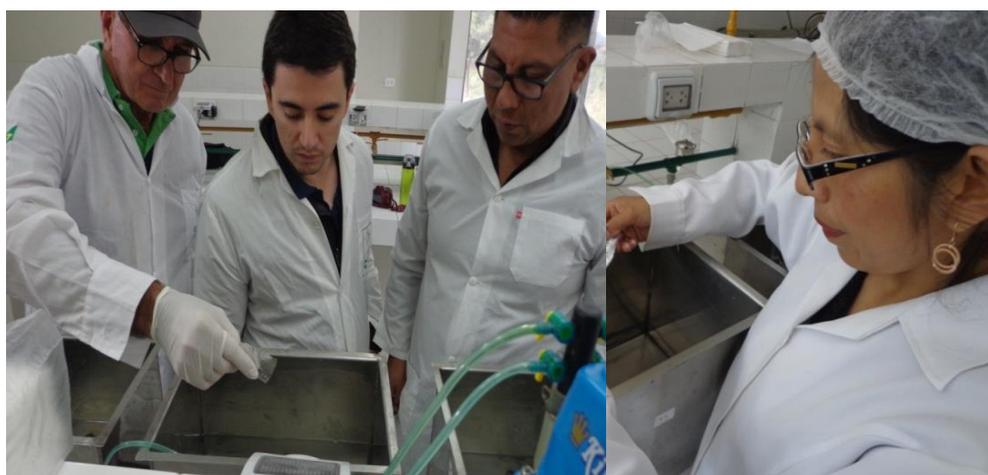


Figura 21. Alimentación con dieta contaminada con SDZ ¹⁴C.



Figura 22. Colecta de muestra.



Figura 23. Rotulado de muestras.



Figura 24. Proceso de congelado de muestras.

Para la fase depuración o depleción se transfiere a los alevinos sobrantes a un acuario limpio con cuatro litros de agua (Figura 25). Alimentados con alimentos comerciales (12 mg por organismo equivalente 1% del peso corporal) dos veces al día por 7 días consecutivos (Figura 26); cada día se sacrificó un organismo y se congeló para su posterior análisis.

Luego en el laboratorio de ecotoxicología CENA – USP se oxidaron las muestras (Figura 27, 28 y 29) en un oxidador biológico OX500 (R.J. Harvey Instrument Corporation) por un tiempo de 3 minutos por cada muestra para determinar los residuos de sulfadiazina en un cintilante líquido con un contador Tri-Carb 2910 TR LSA (Perkin Elmer) utilizando el protocolo 1 (5 minutos por muestra). En algunos casos se agregó metanol por la presencia de materia orgánica.

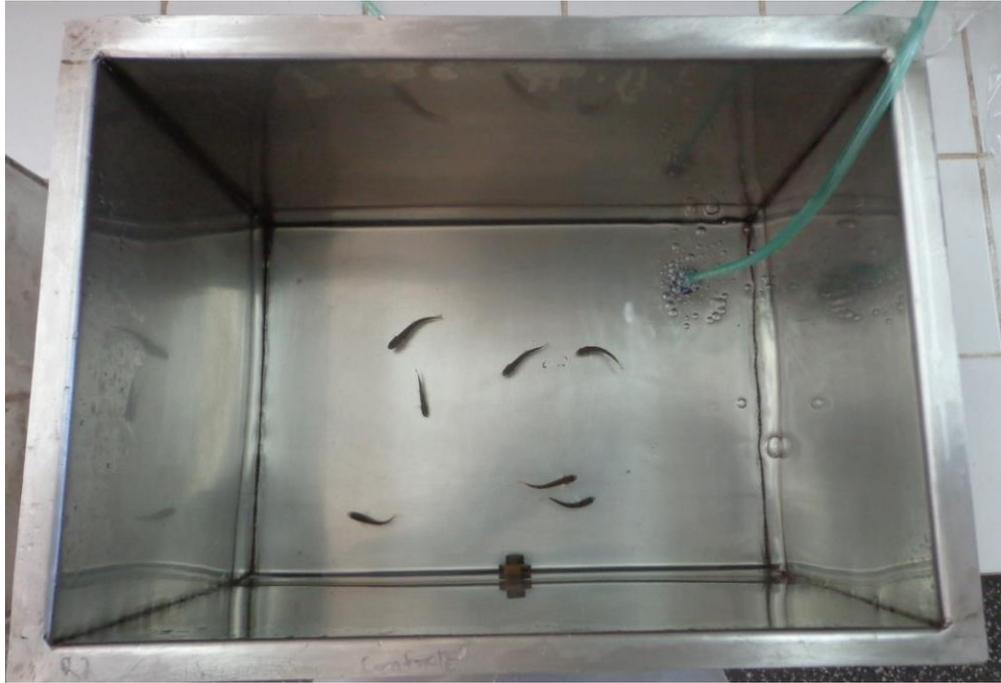


Figura 25. Acondicionamiento de peces (alevinos) en cada acuario para evaluación de la fase de depuración.



Figura 26. Alimentación con alimento comercial durante 7 días (fase de depuración).



Figura 27. Preparación de muestras para la realización de oxidación.

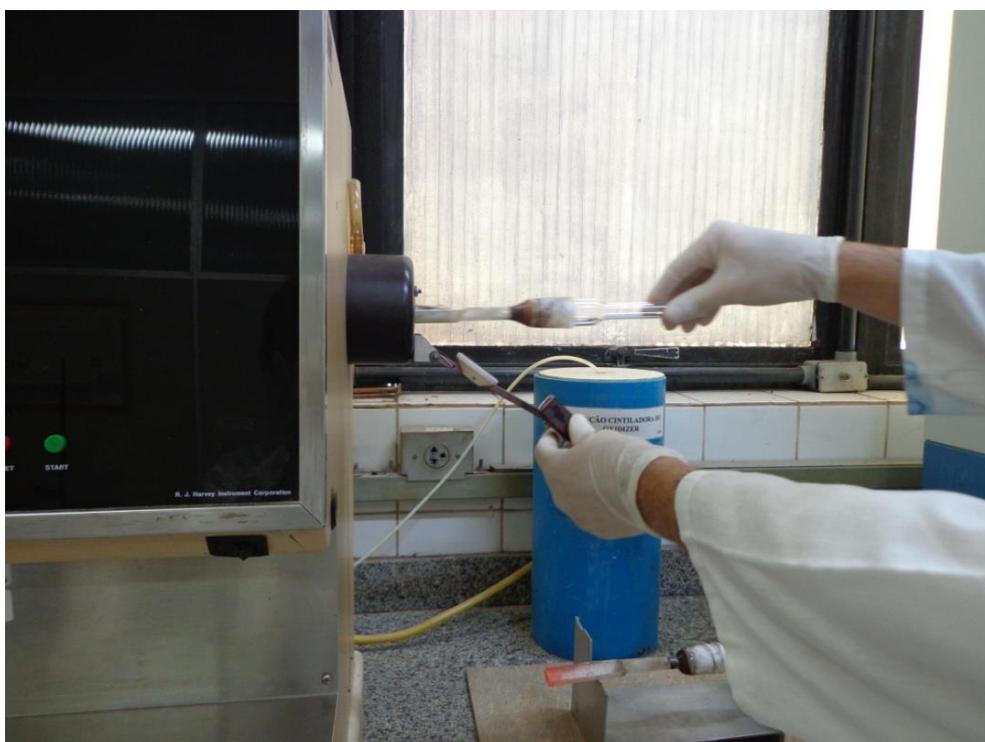


Figura 28. Colocado de muestras para la realización de oxidación.



Figura 29. Oxidación de muestras.

3.3.1.3 Descripción de variables

Se detalla en la tabla 2

Tabla 2

Descripción de variables correspondiente al objetivo específico a

| Variable | Definición conceptual | Indicadores |
|--|--|---|
| Concentración de sulfadiazina ¹⁴ C en alimento para peces (alevinos). | Concentración de sulfadiazina ¹⁴ C en alimento que se proporciona a los alevinos durante el experimento de exposición y depuración. | Desintegraciones por minuto (DPM) ó mg de SDZ ¹⁴ C * mg ⁻¹ de alimento específico para peces. |
| Concentraciones de residuos de sulfadiazina ¹⁴ C en alevinos. | Durante el experimento se determinó la concentración de residuos de sulfadiazina ¹⁴ C en alevinos luego de proporcionado el alimento contaminado con el antibiótico en estudio. | ug g ⁻¹ de acumulación residuos de sulfadiazina ¹⁴ C en alevinos. |

3.3.1.4 Análisis de datos y estadístico

Se utilizó reacción de primer orden de un compartimiento que es expresado en la ecuación (6).

$$\frac{dC_o}{dt} = (K_1 * C_a) - (K_2 * C_o) \dots\dots\dots (6)$$

Donde:

Ca = concentración del compuesto en el agua (ng L⁻¹)

Co = concentración del compuesto en el organismo (ng Kg⁻¹)

K1 = contante de asimilación (L Kg⁻¹ d⁻¹)

K2 = constante de eliminación (d⁻¹)

t = día (d)

$$\frac{dC_o}{dt} = (K_1 * C_a)(t) - (K_2 * C_o)(t) \dots\dots\dots (7)$$

A medida que el tiempo tiende a infinito la concentración en el organismo (Co) se aproxima a un valor estable, permitiendo determinar el factor de bioconcentración a partir de la razón K₁ K₂⁻¹.

$$C(t) = \frac{K_1}{K_2} * C_a(1 - e^{-K_2 t}) \dots\dots\dots (8)$$

Las constantes de velocidad de depuración (K₂) se calcularon ajustando los datos de depuración a un modelo de decaimiento de primer orden:

$$-\frac{dC}{dt} = KC \dots\dots\dots(9)$$

Donde

C = concentración de una sustancia

K = constante especifica de velocidad

t = tiempo

$$C(t) = C_o e^{-kt} \dots\dots\dots(10)$$

$$\ln C = -kt + \ln C_o \dots\dots\dots(11)$$

Donde:

C_o = concentración inicial

C = concentración en el tiempo t

El factor de bioconcentración (FBC) podría derivarse de los parámetros cinéticos y del método de estado estacionario usando la ecuación (7) que es una constante de proporcionalidad que corresponde a razón entre la concentración del compuesto en el organismo y su concentración en agua, en estado de equilibrio, como sigue:

$$FBC = \frac{C_o}{C_a} \dots\dots\dots(12)$$

Donde:

FBC = factor de bioconcentración ($L\ Kg^{-1}$)

C_o = concentración del compuesto en el organismo ($ng\ Kg^{-1}$)

C_s = concentración del compuesto en el agua ($ng\ L^{-1}$).

Así también se evaluara la varianza (Meinertz et al., 2014).

3.3.2 Determinación y evaluación de los residuos de sulfadiazina ^{14}C en agua, mediante técnica de radiomarcado.

3.3.2.1 Muestreo

Luego de la experimentación de la fase de acumulación y depuración, el agua fue retirada de los acuarios y filtrada tomando una muestra representativa por triplicado en viales de 20 ml (Figura 30) para su posterior análisis en el laboratorio de ecotoxicología del Centro de Energía Nuclear en la Agricultura (CENA) – USP.



Figura 30. Muestras de agua en viales de 20 ml.

3.3.2.2 Materiales e insumos

Para la determinación y evaluación de los residuos de sulfadiazina ^{14}C en agua se utilizó controles de radioactividad teniendo en referencia los lineamientos de la Organización para la Economía Cooperación y Desarrollo (OCDE, 2000).

Se transfirieron 10 ml de muestras de agua (de los experimentos de acumulación y depuración) por triplicado a viales que contenían 10 ml de la solución de centelleo insta-gel plus para determinar los residuos de sulfadiazina ^{14}C , mediante contadores de centelleo liquido (LSC) con un contador Tri-Carb 2910 TR LSA (Perkin Elmer) utilizando el protocolo cuatro (15 minutos por muestra).



Figura 31. Proceso de filtración de agua.



Figura 32. Viales con 10 ml de la solución de centelleo insta-gel plus.



Figura 33. Adicionando 10 ml de muestra a los viales con 10 ml de la solución de centelleo insta-gel plus.



Figura 34. Colocando muestras al centellador líquido con un contador Tri-Carb 2910 TR LSA.

3.3.2.3 Descripción de variables

Tabla 3

Descripción de variables correspondiente al objetivo específico b

| Variable | Definición conceptual | Indicadores |
|---|---|--|
| Concentración de sulfadiazina ¹⁴ C en alimento para peces (alevinos) durante la fase de exposición y depuración. | Concentración de sulfadiazina ¹⁴ C en alimento que se proporcionara a los alevinos durante el experimento después de la fase de exposición (7días) y depuración (7 días). | Desintegraciones por minuto (DPM) ó mg de SDZ ¹⁴ C * mg ⁻¹ de alimento específico para peces |
| Concentraciones de sulfadiazina ¹⁴ C en el agua | Durante el experimento se evaluó y determino la concentración de residuos de sulfadiazina ¹⁴ C en agua luego de proporcionado el alimento contaminado con el antibiótico en estudio. | ng L ⁻¹ de SDZ en agua después de la fase de exposición. ng L ⁻¹ de SDZ en agua después de la fase de depuración. |

3.3.2.4 Análisis de datos y estadístico

Como se realizó un ensayo de toxicidad crónica de sulfadiazina en alevinos de truchas, lo que implico hacer uso de diferentes pruebas estadísticas para definir si las respuestas del experimento (exposición de sulfadiazina) es significativamente diferentes aquella observada en el control, para ello se utilizó análisis de varianza, de igual forma entre las repeticiones a fin de ver si existe la variabilidad entre las réplicas.

Se consideró la probabilidad de α de 5% (0,05), debido que para ensayos ecotoxicológicos recomiendan el valor mencionado, y para evaluar la sensibilidad adecuada del ensayo de toxicidad se determinó por medio de la

diferencia mínima significativa (DMS), que es calculada a partir de las pruebas de comparación múltiples de Dunnett, a través de la siguiente ecuación:

$$DMS = d * s_w \sqrt{\frac{1}{n_o} + \frac{1}{n_c}} \dots\dots\dots (13)$$

Donde:

$d = t$ de la prueba de Dunnett para el nivel de α seleccionado y $N-(k+1)$ grados de libertad.

S_w = raíz cuadrada del cuadrado medio del residuo.

n_o = número de réplicas en el control.

n_c = número de réplicas en cada concentración.

N = número total de réplicas en el ANOVA.

K = número de tratamientos comparados con el control.

3.3.3 Determinación y evaluación de la bioacumulación de sulfadiazina ¹⁴C en sedimento, mediante técnicas de radiomarcado

3.3.3.1 Diseño del muestreo

Luego de la experimentación de la fase de acumulación y depleción, el agua fue retirada y filtrada. El sedimento que quedó fue rotulado y congelado para su posterior análisis en el laboratorio de eco toxicología del Centro de Energía Nuclear en la Agricultura (CENA) – USP.

3.3.3.2 Descripción del uso de materiales e insumos

Para la determinación y evaluación de la bioacumulación de sulfadiazina ¹⁴C en sedimento se utilizó los lineamientos de la Organización para la Economía Cooperación y Desarrollo (OCDE, 2000).

Los residuos de sedimento (heces) se secaron, dividieron y pesaron (0,2 g - base seca), luego se quemaron en el oxidador biológico OX500 (R.J. Harvey

Instrument Corporation) en atmosfera rica en oxígeno, donde todo el ^{14}C presente en las muestras es convertido en la forma $^{14}\text{CO}_2$ (Figura 38), por lo que el $^{14}\text{CO}_2$ desprendido pasa a través de una columna de Carbosob, sustancia capaz de retenerlo e transformarlo en carbamato colectadas individualmente y adicionar 10 ml de líquido de cintilación (permafluor) para cuantificar la bioacumulación de sulfadiazina ^{14}C proveniente de la oxidación utilizando espectrometría de cintilación líquida, mediante contadores de centelleo líquido (LSC) con un contador Tri-Carb 2910 TR LSA (Perkin Elmer) utilizando protocolo uno (5 minutos por muestra).



Figura 35. Colecta de sedimento.



Figura 36. Muestras de sedimento (heces de trucha).



Figura 37. Acondicionamiento de muestras en los barquillos para quemar en el oxidador biológico.



Figura 38. Quema de muestras en el oxidador biológico.

3.3.3.3 Descripción de variables

Tabla 4

Descripción de variables correspondiente al objetivo específico c

| Variable | Definición conceptual | Indicadores |
|---|--|--|
| Concentración de sulfadiazina ¹⁴ C en alimento para peces (alevinos) durante la fase de exposición y depuración. | Concentración de sulfadiazina ¹⁴ C en alimento que se proporcionara a los alevinos durante el experimento después de la fase de exposición (7días) y depuración (7 días). | Desintegraciones por minuto (DPM) ó mg de SDZ ¹⁴ C * mg ⁻¹ . |
| Concentraciones de sulfadiazina ¹⁴ C en el sedimento | Durante el experimento se evaluó y determinó la concentración de residuos de sulfadiazina ¹⁴ C en sedimento luego de proporcionado el alimento contaminado con el antibiótico en estudio. | ng g ⁻¹ en sedimento después de la fase de exposición. ng g ⁻¹ en sedimento después de la fase de depuración. |

3.3.3.4 Análisis de datos y estadístico

Como se realizó un ensayo de toxicidad crónica de sulfadiazina en alevinos de truchas, lo que implico hacer uso de diferentes pruebas estadísticas para definir si las respuestas del experimento (exposición de sulfadiazina ¹⁴C) es significativamente diferentes aquella observada en el control, para ello se utilizó análisis de varianza, de igual forma entre las repeticiones a fin de ver si existe la variabilidad entre las réplicas.

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 \dots \dots = \mu_k \dots \dots (14)$$

Ha : al menos dos de las medias no son iguales

$$y_{ij} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \varepsilon \dots \dots (15)$$

Donde:

y_{ij} : representa la concentración de sulfadiazina ^{14}C en el sedimento.

α_i : representa el efecto que sobre la media global del factor tiempo

β_j : representa el efecto que sobre la media global del factor de las repeticiones.

ε : es la variación aleatoria de las Y_{ij}

e consideró la probabilidad de α de 5% (0,05), debido que para ensayos ecotoxicológicos recomiendan el valor mencionado, y para evaluar la sensibilidad adecuada del ensayo de toxicidad se determinó por medio de la diferencia mínima significativa (DMS), que es calculada a partir de las pruebas de comparación múltiples de Dunnett.

$$DMS = d * s_w \sqrt{\frac{1}{n_o} + \frac{1}{n_c}} \dots\dots\dots (16)$$

Donde:

$d = t$ de la prueba de Dunnett para el nivel de α seleccionado y $N-(k+1)$ grados de libertad.

S_w = raíz cuadrada del cuadrado medio del residuo.

n_o = número de réplicas en el control.

n_c = número de réplicas en cada concentración.

N = número total de réplicas en el ANOVA

K = número de tratamientos comparados con el control.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Evaluación de la exposición en alevinos de trucha (*Oncorhynchus mykiss*), alimentados con alimento contaminado con sulfadiazina ^{14}C

En el periodo de siete días, los alevinos de trucha fueron alimentados con alimento comercial contaminado con sulfadiazina ^{14}C (SDZ), en ese tiempo no se registró mortalidad en los tres grupos tratados y en el grupo control. Encontrando diferencias significativas entre los días de experimento ($p < 0,05$); de acuerdo a la prueba de Dunnett (Anexo 5) se halla diferencia de medias entre el grupo control y el grupo tratado (Figura 39). La concentración de SDZ obtenido después del experimento se presenta en la Tabla 5.

En la Figura 40 se observa que durante el tiempo de exposición las concentraciones de SDZ aumentaron, existiendo acumulación en los peces, debido a la absorción de la dieta con SDZ (MacKay & Fraser, 2000), encontrando en el día cuatro el máximo nivel de concentración de SDZ (promedio de 500 ng g^{-1}) que no se estabilizó, podría atribuirse a la falta de un tiempo de exposición más prolongado OECD (2012), a los antibióticos que son poco adsorbidos en el intestino (Sarmah *et al.*, 2006). La SDZ es un compuesto que sigue una isoterma de sorción lineal (Lv *et al.*, 2014), por lo que su absorción depende del contenido de lípidos como los triglicéridos en la dieta, a fin de aumentar la biodisponibilidad de absorción, en caso del alimento de experimento contiene 12,5 % de grasa bruta, debido a su naturaleza lipofílica que facilita al transporte a través de la membrana celular por el hecho que están constituidas por lipoproteína (Carnevali *et al.*, 2017), por lo que la SDZ es poco soluble en agua y su potencial de bioacumulación es mayor, por lo que no favorece su eliminación del organismo que se acumularon principalmente en los músculos (Liu *et al.*, 2018). Los productos farmacéuticos como la

SDZ ingresan vía enzimática al organela, metabolizados principalmente por las enzimas del citocromo P450 (Burkina *et al.*, 2015) y se aloja en la célula, tejido, órgano e individuo.

Tabla 5

Valores medios de concentración de SDZ obtenido después del experimento en alevinos de trucha.

| Tiempo tras dosis (días) | Número de animales | Valor promedio de SDZ (ng g ⁻¹) |
|--------------------------|--------------------|---|
| 1 | T1, T2,T3 | 1,098 |
| 2 | T4,T5,T6 | 291,921 |
| 3 | T7,T8,T9 | 434,552 |
| 4 | T10,T11,T12 | 500,932 |
| 5 | T13,T14,T15 | 480,753 |
| 6 | T16,T17,T18 | 459,413 |
| 7 | T19,T20,T21 | 359,422 |
| 8 | T22,T23,T24 | 374,241 |
| 9 | T25,T26,T27 | 228,076 |
| 10 | T28,T29,T30 | 149,639 |
| 11 | T31,T32,T33 | 141,176 |
| 12 | T34,T35,T36 | 139,021 |
| 13 | T37,T38,T39 | 120,402 |
| 14 | T40,T41,T42 | 131,678 |

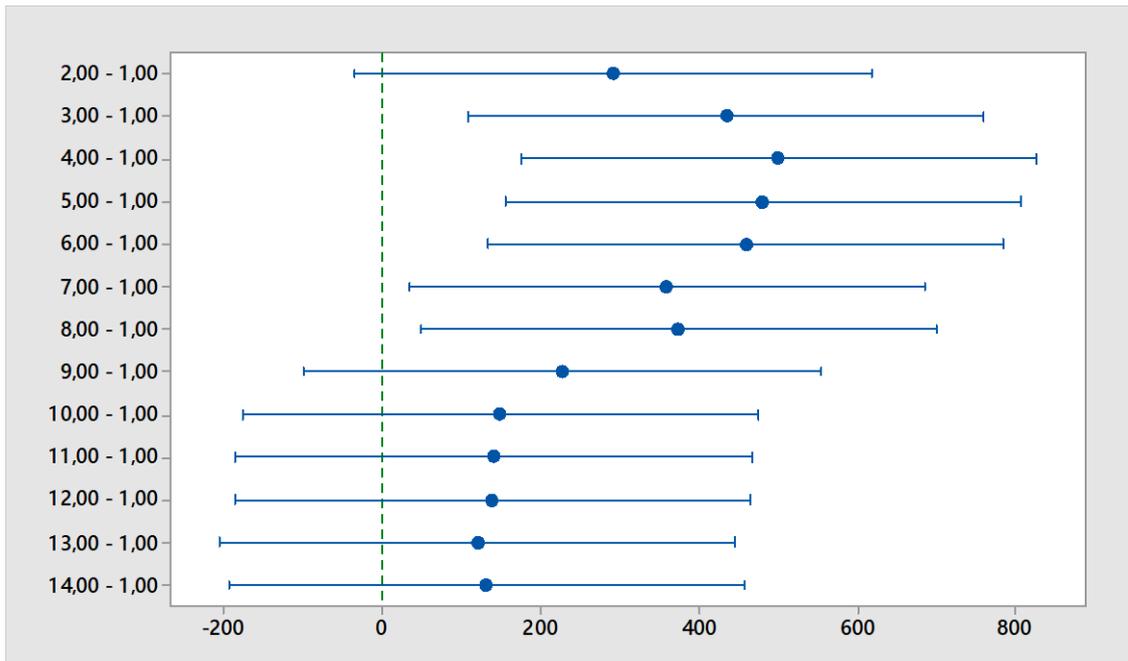


Figura 39. Gráfico de diferencia de medias.

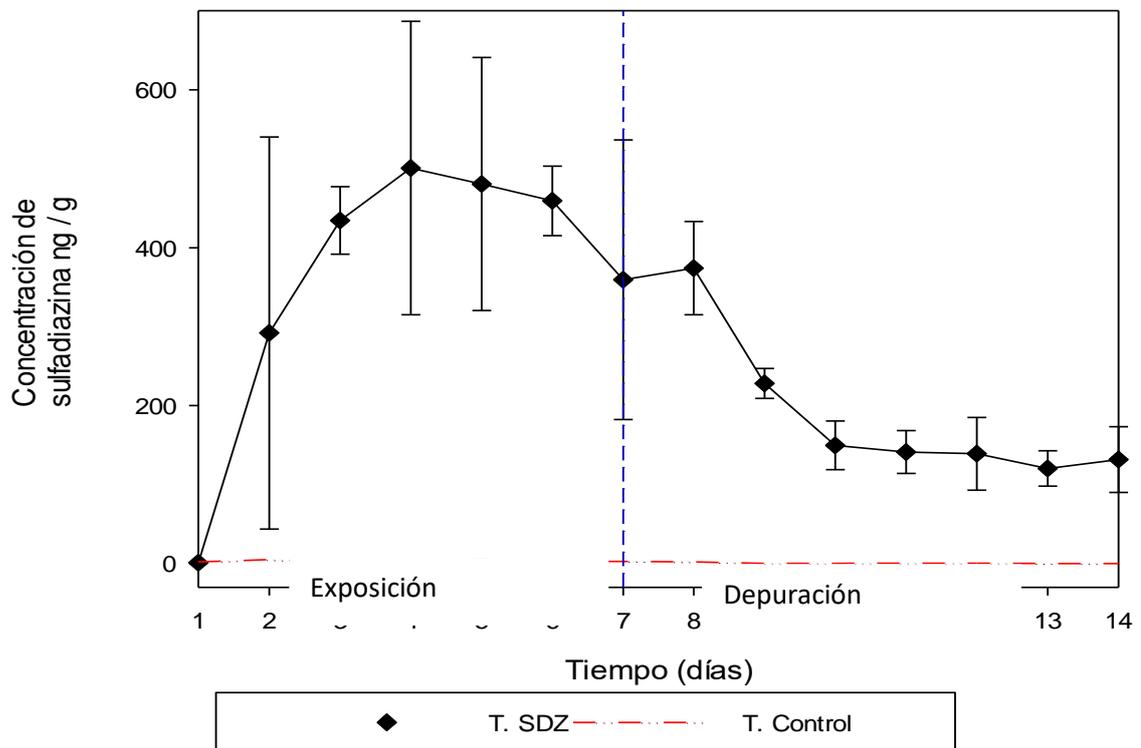


Figura 40. Niveles promedios de concentración de SDZ.

Durante la fase de depuración (7 días), los alevinos de trucha fueron alimentados con alimento comercial no contaminado con SDZ; observando en la Figura 42, que la concentración de SDZ disminuyó significativamente y las curvas comenzaron a disminuir siendo la concentración de SDZ de $131,67 \text{ ng g}^{-1}$ en el día 7 de depuración, fenómeno que podría deberse a la interacción hidrófoba que da lugar consumo de SDZ (Lv et al., 2014), haciendo que la depuración se de en forma lenta (Wang *et al.*, 2018) debido que el metabolismo es restringido en el hígado cuando los sustratos son insuficientes (Zhao *et al.*, 2015); los resultados son similares a los obtenidos en la especie Common carp (*Cyprinus carpio*) encontrando a los 48 días 3 ng g^{-1} de SDZ, de $0,2$ a 17 ng g^{-1} en dosis altas y $0,15$ a 11 ng g^{-1} en dosis bajas de SDZ en tejido muscular, por lo que la bioacumulación depende de las concentraciones del químico en exposición (Zhao *et al.*, 2015), $<3 \text{ ng g}^{-1}$ de peso seco en diferentes tejidos en el cangrejo, en mayor proporción especialmente en las branquias y el hígado (Cheng *et al.*, 2017); debido a que su absorción es lenta (Wang *et al.*, 2018).

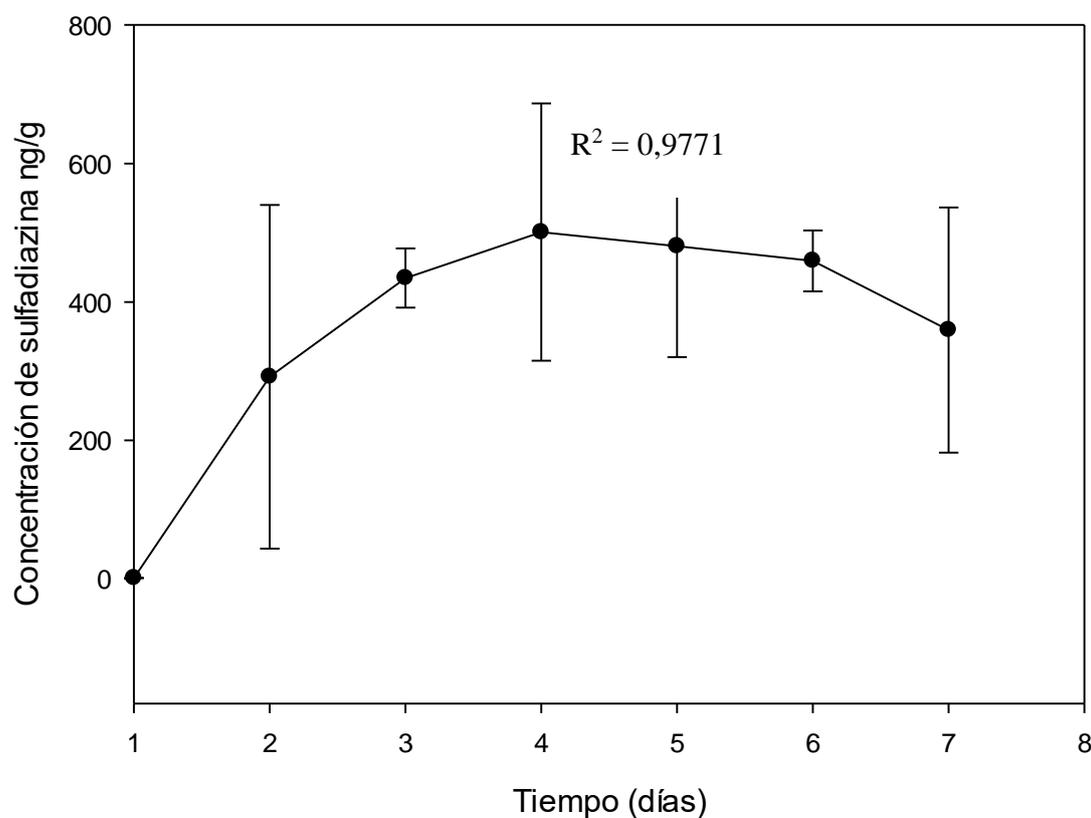


Figura 41. Concentración de SDZ durante la fase de exposición.

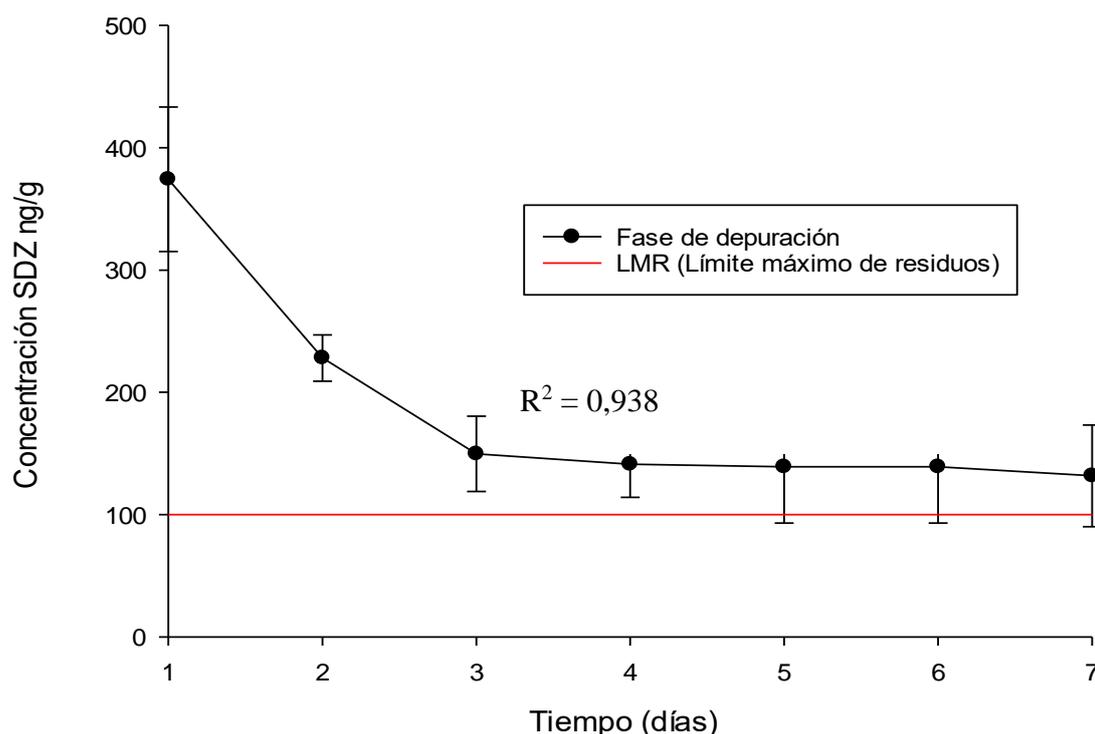


Figura 42. Depleción de residuos de SDZ en alevinos de trucha.

Con respecto al agotamiento de la concentración del antibiótico SDZ, en la Figura 42, los resultados mostraron que la eliminación de residuo de SDZ en los alevinos de trucha es lenta y a los siete días de la fase de depuración, la concentración es de $131,67 \text{ ng g}^{-1}$ o $131,67 \text{ ug Kg}^{-1}$ que está por encima de los límites máximo de residuos (LMR) para la SDZ, establecida de 100 ug Kg^{-1} en Estados Unidos y Europa (Pang, 2018), 100 ug Kg^{-1} en músculo y piel de peces en Perú para todas las sustancias que pertenecen al grupo de las sulfonamidas establecida en la Resolución Ministerial 372-2016/MINSA; por lo que es importante conocer el tiempo de espera como medida de seguridad alimentaria para el consumidor, alargando prudentemente el periodo de tiempo que media entre la administración del fármaco y el momento de sacrificio del animal a fin de asegurar que la concentración de sus residuos en el momento del sacrificio del animal de consumo humano este por debajo del LMR (Cameán & Repetto, 2006), por lo que el tiempo de espera no deberá ser inferior a 35 días, lo que concuerda con el Art. N° 11 de la Directiva 2004/28/CE 500 grados – día, para carne de peces.

Así, la disposición de la SDZ en alevinos de truchas arco iris es descrita mediante un modelo abierto bicompartimental, con una primera fase de exposición, seguido de una

segunda fase de eliminación, considerado cinética de captación y depuración de SDZ, constantes de velocidad de absorción / eliminación (k_1 / k_2), factor de bioconcentración (FBC) y vida media biológica ($t_{1/2}$) se muestra en la tabla 6. La constante de tasa de absorción (k_1) es $0,656 \text{ L kg}^{-1}\text{d}^{-1}$, constante de velocidad de depuración (k_2) $0,160 \text{ d}^{-1}$, siendo la tasa de depuración menor que la tasa de absorción lo que concuerda con varias publicaciones en los que se demostró, que en los compuestos hidrofóbicos, la constante de depuración en peces es menor que la tasa de absorción (Cheng et al., 2012; Zhao et al., 2015), y en el día siete de la fase depuración se encontró $131,678 \text{ ng g}^{-1}$ de SDZ que da lugar a una estimación y proyección de la tasa de depuración (Figura 43), ya que el antibiótico se encontraba presente en el alevino de trucha, por lo que el metabolismo es un factor importante para la depleción y biotransformación del antibiótico (Zhao *et al.*, 2015) que puede ser interferido por compuestos químicos a fin de lograr un equilibrio dentro y fuera del organismo, teniendo en cuenta los procesos de transporte y reacción en un modelo de biocumulación (Gobas, 2008).

Tabla 6

Parámetros cinéticos de la bioconcentración de SDZ en alevinos de trucha arco iris.

| Parámetro | |
|---|-------|
| Constante de velocidad de absorción (k_1) ($\text{L Kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$) | 0,656 |
| Constante de velocidad de eliminación (k_2) (d^{-1}) | 0,160 |
| Factor de bioconcentración (FBC) (L Kg^{-1}) | 4,100 |
| Vida media biológica ($t_{1/2}$) (d) | 4,330 |

El factor de bioconcentración estimado es $4,1 \text{ L Kg}^{-1}$, resultado que fue similares al estudio realizado por Zhao *et al.* (2015), que informo que el BCF fue de 2,73 en el hígado y 2,76 en el tejido muscular cuando se expuso SDZ en 6 ug L^{-1} en carpa común, esto implica que el BCF es relativamente mayor en alevinos de trucha. Los órganos con mayor

presencia de los productos farmacéuticos es el hígado y el riñón; y cuando BAF (factor de bioacumulación) ≥ 500 , un compuesto tiene potencial para bioconcentrarse / bioacumularse (Grabicova *et al.*, 2017). Recientemente se observó una relación no lineal (por ejemplo, de tipo gaussiano) entre el factor de bioconcentración medido (BCF) y el coeficiente de partición octanol / agua (KOW). Muchos estudios se han centrado en la causa de la descomposición en la curva \log BCF / \log KOW para sustancias químicas altamente hidrófobas con \log KOW > 6 (Wen *et al.*, 2012).

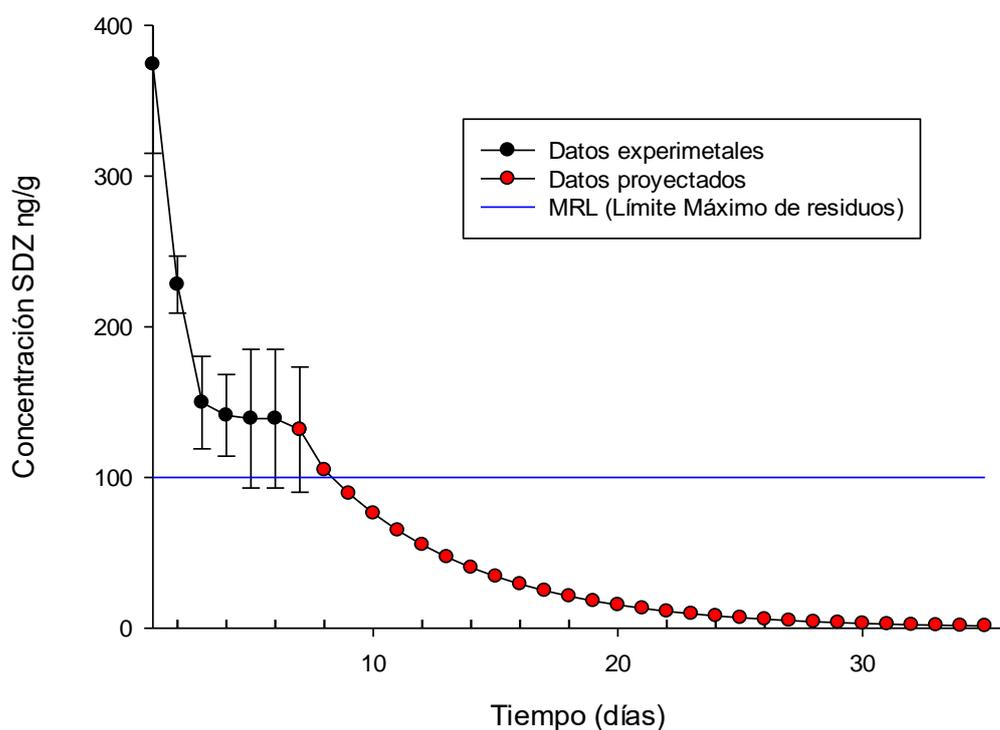


Figura 43. Proyección de la depleción de residuos de SDZ en alevinos de trucha.

Tabla 7

Valores medios de concentración de sulfadiazina ^{14}C en peces, agua y sedimento.

| concentración SDZ | Periodo (días) | | | | | | |
|---|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Peces acumulación $ng\ g^{-1}$ | 1, 0 | 291,92 | 434,55 | 500,93 | 480,75 | 459,41 | 359,42 |
| Peces depuración $ng\ g^{-1}$ | 374,24 | 228,08 | 149,64 | 141,18 | 139,02 | 120,40 | 131,68 |
| Agua (fase de acumulación) $ng\ L^{-1}$ | n.a | n.a | n.a | n.a | n.a | n.a | 3527,32 |
| Agua (fase de depuración) $ng\ L^{-1}$ | n.a | n.a | n.a | n.a | n.a | n.a | 521,34 |
| Sedimento (fase de exposición) $ng\ g^{-1}$ | n.a | n.a | n.a | n.a | n.a | n.a | 344,79 |
| Sedimento (fase de depuración) $ng\ g^{-1}$ | n.a | n.a | n.a | n.a | n.a | n.a | 29,61 |

n.a = periodos no evaluados

En general, el potencial de bioacumulación de compuestos xenobióticos orgánicos en organismos acuáticos puede predecirse mediante relaciones cuantitativas basadas en propiedades químicas específicas tales como hidrofobicidad (Hendriks, van der Linde, Cornelissen, & Sijm, 2001). Los estudios publicados previamente han demostrado que los log BCF de compuestos hidrófobos suelen estar estrechamente relacionados con su coeficiente de partición octanol-agua ($\log K_{ow}$) (Barron, 1990). Sin embargo, estimar BCF para compuestos ionizantes (por ejemplo, sulfonamidas) es difícil debido a la diferencia en lipofilia de especies neutras e ionizadas. Se ha demostrado que la fracción neutra no es la única responsable de la bioconcentración de sulfonamidas en organismos acuáticos (Anskjær *et al.*, 2013). La presencia de residuos de antibióticos en diversos compartimentos ambientales es un tema de creciente preocupación (Puckowski *et al.*, 2016), como la SDZ que es de naturaleza lipofílica que puede causar deterioro reproductivo, trastornos fisiológicos, incluida la aparición de síndromes metabólicos (Carnevali *et al.*, 2017), que puede bioacumularse en los lípidos de organismos acuáticos debido a sus propiedades fisicoquímicas (Olivares-Rubio & Vega-López, 2016) encontrando 11,13 ng g⁻¹ de SDZ en bagre (producto importados por Tailandia) lo que pueden afectar la salud humana a largo plazo por lo que se debe regular y monitorear continuamente (Jansomboon *et al.*, 2016), debido a que puede acumularse en los organismos y biomagnificarse a lo largo de la cadena trófica, dirigiéndose finalmente a los humanos (Carnevali *et al.*, 2017).

4.2 Evaluación de la concentración de sulfadiazina en agua

Existe diferencia significativa entre las muestras tomadas después de la fase de exposición y depuración ($p < 0,05$); de acuerdo a la prueba de Dunnet (anexo 9) se encontró diferencia de medias entre el grupo control y tratado ($p < 0,05$).

Después de la fase exposición (en que los alevinos de trucha fueron alimentados con alimento comercial contaminado con SDZ ¹⁴C) y depuración se encontró en el agua concentraciones de SDZ de 3523,22 ng L⁻¹ y de 522,37 ng L⁻¹ respectivamente (Figura 44), lo que causa contaminación en cuerpos de agua por la presencia de compuestos químicos como antibióticos que pueden representar un alto riesgo para el medio ambiente debido a su movilidad (Shen *et al.*, 2018), que se detectan cada vez más en las matrices ambientales (Xie *et al.*, 2017) como en agua (es decir, aguas superficiales, aguas residuales y aguas subterráneas) (Yang *et al.*, 2018), encontrando SDZ en la costa de

Dalian de China en agua $0,47\text{ng L}^{-1}$, sedimento $0,96\text{ ug Kg}^{-1}$ y organismos $1,08\text{ ug Kg}^{-1}$ (Na et al., 2013), $0,33\text{ }\mu\text{g L}^{-1}$ y $0,28\text{ }\mu\text{g L}^{-1}$ en la bahía de Jiaozhou (Lian et al., 2014).

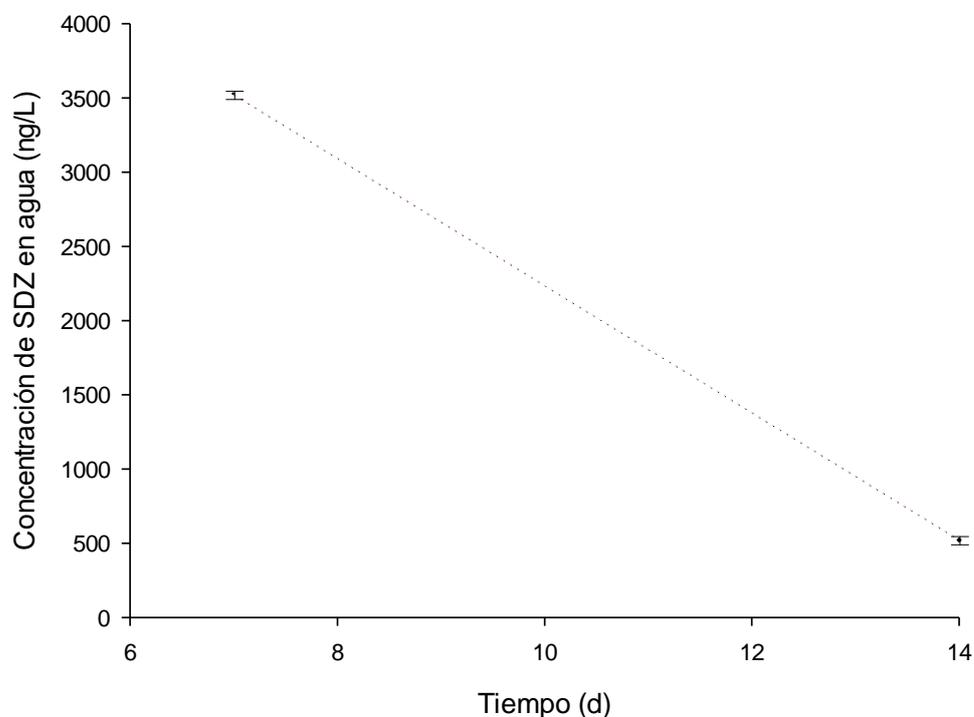


Figura 44. Concentración de SDZ en agua.

Los antibióticos como la SDZ podrían transferirse a los peces cuando son expuestos a un ambiente contaminado, siendo el pH un factor que influye en la adsorción de SDZ, en el rango de pH 3-7 disminuye y aumenta a condiciones de pH aún más bajas y más altas (Lv et al., 2014), encontrando mayor toxicidad a los pH más bajos causada por la fracción más alta de SDZ no ionizada (Anskjær et al., 2013); la temperatura de exposición como parámetro de entrada puede tener efecto en los compuestos hidrofóbicos como es el caso de la SDZ (Zhang & Kreis, 2008), siendo los antibióticos residuales una preocupación para el medioambiente y la salud humana (Chen et al., 2018), por ello hoy en día se realiza tratamiento / purificación en agua de agua potable utilización proceso de filtración de membrana electroquímica (EMF) para degradar SDZ (Sun et al., 2018), aguas residuales para eliminar los contaminantes orgánicos como la SDZ por oxidación con permanganato que es tecnología prometedora para eliminar la SDZ en aguas ácidas pero los subproductos generados por SDZ podrían ser más tóxicos que el compuesto original.(Yang et al., 2018), mientras que los sistemas convencionales de depuración no

son capaces de eliminarlos, lo que exige el desarrollo de nuevos sistemas de eliminación; debido a su exposición baja de SDZ, se encontró en el pez cebrá que estuvo expuesto a bajas concentraciones de sulfametoxazol, toxicidad subletal, lo que resulta en hemorragia, coagulación de la sangre, flexión de la cola y edema pericárdico (Lin *et al.*, 2013), por otra parte puede ser absorbido por plantas acuáticas que absorben fácilmente antibióticos de la familia de la sulfonamidas (Pi *et al.*, 2017).

En general en los lagos de agua dulce, se encontró niveles de contaminación por presencia de antibióticos como SDZ (Yang *et al.*, 2018) que proporcionan un medio ideal para la acumulación de antibióticos y genes de resistencia (Liu *et al.*, 2018) debido a que disminuye la abundancia relativa de algunas bacterias nitrificantes y desnitrificantes como *Nitrosomonas*, *Nitrospira*, *Paracoccus*, *Hyphomicrobium*, *Rhodanobacter*, *Thauera* y *Steroidobacter* (Li *et al.*, 2017), generando consecuencias severas al ecosistema y la salud humana (Yang *et al.*, 2018).

4.3 Determinación y evaluación de la bioacumulación de sulfadiazina ¹⁴C en sedimento.

Existe diferencia significativa entre las muestras tomadas después de la fase de exposición y depuración ($p < 0,05$); de acuerdo a la prueba de Dunnet (Anexo 10) se encontró diferencia de medias entre el grupo control y tratado ($p < 0,05$).

En cuanto a la concentración de sulfadiazina en el sedimento (excremento metabólico) disminuyó de $358,3 \text{ ng g}^{-1}$ (después del periodo de exposición) a $32,24 \text{ ng g}^{-1}$ (después de la fase de depuración), debido a que los antibióticos son poco adsorbidos en el intestino, que la mayoría excreta sin cambios en las heces (Sarmah *et al.*, 2006). Se muestra en la Figura 45, que existe interacción entre el sedimento y agua (Figura 44) que es similar al comportamiento de contaminantes orgánicos y farmacéuticos (Zhou & Broodbank, 2014). El resultado muestra que el sedimento juega un papel importante en la distribución de la sulfadiazina en el medio, que fue similar a lo encontrado en sulfamethoxazole (Chen *et al.*, 2017).

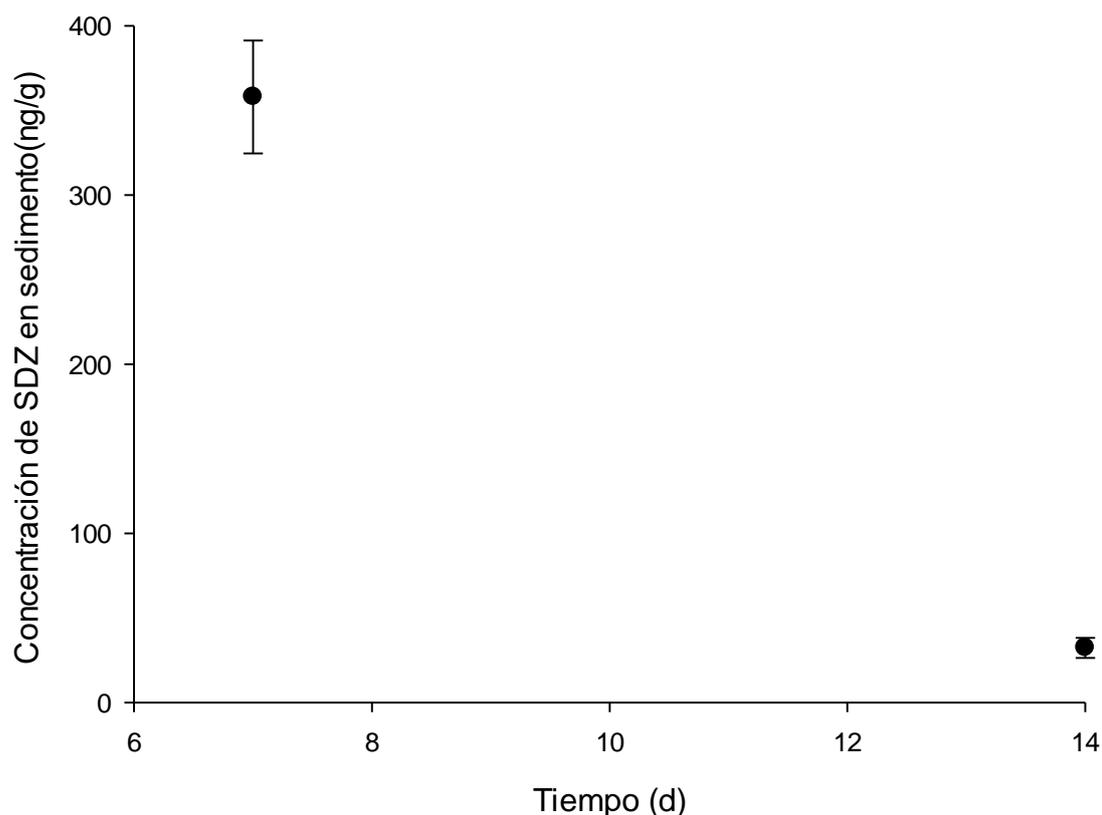


Figura 45. Concentración de sulfadiazina en sedimento.

Por lo tanto los sedimentos son una fuente importante de compuestos bioacumulativos en los ecosistemas acuáticos (Kurth *et al.*, 2017), debido a que son matrices complejas que están constituidos por fases geoquímicas discretas e independientes que actúan que actúan con diferentes afinidades con los metales, compuestos hidrofóbicos e hidrofílicos y otros, formados por materia orgánica, hidróxido de hierro, magnesio, etc (Zagatto & Bertoletti, 2008), así los contaminantes hidrofóbicos aumentan la toxicidad en presencia de quimiosensibilización (Kurth *et al.*, 2017).

Por lo tanto los residuos de sulfonamidas y sus metabolitos no solo pueden dar lugar a la generación de bacterias / genes resistentes, sino que también tienen impactos negativos tanto en el ser humano como en el ecosistema (Yang *et al.*, 2018), por lo que es importante considerar la evaluación de riesgos de contaminantes en ambientes acuáticos naturales (Yang *et al.*, 2017).

CONCLUSIONES

- En la evaluación del período de resguardo de la SDZ ^{14}C durante siete días es $131,69 \text{ ug kg}^{-1}$, persiste en los alevinos de trucha en concentraciones que superan los límites máximos residuales (LMR) de SDZ, y decaen lentamente, por lo que no deben ser enviados a consumo humano después de la finalización del tratamiento, y siendo el tiempo de espera mayor a 35 días, debidamente monitoreadas y controladas de finalizado el tratamiento, a fin de evitar posibles efectos adversos y repercusiones en la salud pública.
- De acuerdo a los resultados obtenidos, la concentración de SDZ ^{14}C en agua es de $3527,32 \text{ ng L}^{-1}$ después de la fase de exposición y $521,34 \text{ ng L}^{-1}$ después de la fase de depuración mediante técnicas de radiomarcado, tratados con una actividad de $3,5171 \text{ MBq mg}^{-1}$, actividad de $9,25 \text{ MBq}$ con una pureza radioquímica de 98%, y pureza química mayor a 95 %, que podría considerarse como contaminación ambiental.
- De acuerdo a los resultados obtenidos se bioacumuló y concentró SDZ ^{14}C en sedimento que es de $344,79 \text{ ng g}^{-1}$ o $344,79 \text{ ug Kg}^{-1}$ después de la fase de exposición y $29,61 \text{ ng g}^{-1}$ después de la fase de depuración, por lo que debe monitorearse, por ser una causa de contaminación ambiental.

RECOMENDACIONES

- Realizar ensayos de toxicidad aguda de la sulfadiazina ^{14}C en trucha, procurando estimar la concentración de la sustancia que causa efecto al 50% de la población expuesta, durante un periodo de tiempo determinado para determinar la concentración letal media.

BIBLIOGRAFÍA

- Anskjær, G. G., Rendal, C., & Kusk, K. O. (2013). Effect of pH on the toxicity and bioconcentration of sulfadiazine on *Daphnia magna*. *Chemosphere*, 91(8), 1183–1188. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.01.029>
- Anthony A, A., Adekunle C, F., & Thor A, S. (2018). Residual antibiotics, antibiotic resistant superbugs and antibiotic resistance genes in surface water catchments: Public health impact. *Physics and Chemistry of the Earth, Parts A/B/C*, (March), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.pce.2018.03.004>
- Archundia, D., Duwig, C., Lehembre, F., Chiron, S., Morel, M., Prado, B., & Bourdatdeschamps, M. (2017). Science of the Total Environment Antibiotic pollution in the Katari subcatchment of the Titicaca Lake: Major transformation products and occurrence of resistance genes. *Science of the Total Environment, The*, 576, 671–682. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.10.129>
- Armstrong, S. M., Hargrave, B. T., & Haya, K. (2005). Antibiotic Use in Finfish Aquaculture: Modes of Action, Environmental Fate, and Microbial Resistance. *Environmental Effects of Marine Finfish Aquaculture*, 5(July), 341–357. <https://doi.org/10.1007/b136017>
- Aronson, J. . (2006). Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*, 2248–2249. <https://doi.org/10.1016/B0-44-451005-2/01277-8>
- Arunakumara, K., Xuecheng, Z., & Song, X. (2007). Estudio comparativo de la bioacumulación del plomo y cadmio en cianobacterias *Synechocystis* sp. PCC 6803

- bajo condiciones de laboratorio. *Ciencias Marinas*, 33, 271–280. Retrieved from http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-38802007000300004&lang=pt
- Avadí, A., Pelletier, N., Aubin, J., Ralite, S., Núñez, J., & Fréon, P. (2015). Comparative environmental performance of artisanal and commercial feed use in Peruvian freshwater aquaculture. *Aquaculture*, 435, 52–66. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2014.08.001>
- Ayyat, M. S., El-Marakby, H. I., & Sharaf, S. M. (2011). Effect of dietary protein level, stocking density, and dietary pantothenic acid supplementation rate on performance and blood components of Nile Tilapia *Oreochromis niloticus*. *Journal of Applied Aquaculture*, 23(2), 122–135. <https://doi.org/10.1080/10454438.2011.581572>
- Bahnmu, S., Gunten, U. Von, & Canonica, S. (2014). ScienceDirect Sunlight-induced transformation of sulfadiazine and sulfamethoxazole in surface waters and wastewater effluents, 7, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.03.019>
- Bai, Y., Meng, W., Xu, J., Zhang, Y., & Guo, C. (2014). Occurrence, distribution and bioaccumulation of antibiotics in the Liao River Basin in China. *Environmental Sciences: Processes and Impacts*, 16(3), 586–593. <https://doi.org/10.1039/c3em00567d>
- Baranyai, L. (2018). *Industrial Application of Radioisotopes. Nuclear and Radiochemistry: Second Edition*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813643-0.00011-1>
- Barron, M. G. (1990). Bioconcentration, 24(11), 1612–1618.
- Bilandžić, N., Varenina, I., Tanković, S., & Kolanović, B. (2011). Elimination of chloramphenicol in rainbow trout receiving medicated feed. *Arhiv Za Higijenu Rada i Toksikologiju*, 62(3), 215–220. <https://doi.org/10.2478/10004-1254-62-2011-2106>
- Binh, V. N., Dang, N., Anh, N. T. K., Ky, L. X., & Thai, P. K. (2018). Antibiotics in the aquatic environment of Vietnam: Sources, concentrations, risk and control strategy. *Chemosphere*, 197, 438–450. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.01.061>
- Bowser, P. R., Kosoff, R. E., Chen, C. Y., Wooster, G. A., Getchell, R. G., Craig, J. L.,

- ... Tell, L. A. (2009). Florfenicol residues in Nile tilapia after 10-d oral dosing in feed: Effect of fish size. *Journal of Aquatic Animal Health*, 21(1), 14–17. <https://doi.org/10.1577/H08-014.1>
- Burkina, V., Zlabek, V., & Zamaratskaia, G. (2015). Effects of pharmaceuticals present in aquatic environment on Phase I metabolism in fish. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 40(2), 430–444. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.07.016>
- Burridge, L., Weis, J. S., Cabello, F., Pizarro, J., & Bostick, K. (2010). Chemical use in salmon aquaculture: A review of current practices and possible environmental effects. *Aquaculture*, 306(1–4), 7–23. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2010.05.020>
- Cameán, A. M., & Repetto, M. (2006). *Toxicología alimentaria*. (A. Cameán & M. Repetto, Eds.). España: Diaz de Santos.
- Carnevali, O., Notarstefano, V., Olivotto, I., Graziano, M., Gallo, P., Di Marco Pisciotto, I., ... Maradonna, F. (2017). *Dietary administration of EDC mixtures: A focus on fish lipid metabolism*. *Aquatic Toxicology* (Vol. 185). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2017.02.007>
- Chang, R., & Goldsby. (2013). *Química* (11 vo). MC GRAW HILL.
- Chen, H., Liu, S., Xu, X. R., Diao, Z. H., Sun, K. F., Hao, Q. W., ... Ying, G. G. (2018). Tissue distribution, bioaccumulation characteristics and health risk of antibiotics in cultured fish from a typical aquaculture area. *Journal of Hazardous Materials*, 343, 140–148. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.09.017>
- Chen, H., Liu, S., Xu, X. R., Liu, S. S., Zhou, G. J., Sun, K. F., ... Ying, G. G. (2015). Antibiotics in typical marine aquaculture farms surrounding Hailing Island, South China: Occurrence, bioaccumulation and human dietary exposure. *Marine Pollution Bulletin*, 90(1–2), 181–187. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2014.10.053>
- Chen, J., & Xie, S. (2018). Overview of sulfonamide biodegradation and the relevant pathways and microorganisms. *Science of the Total Environment*, 640–641(3), 1465–1477. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.06.016>
- Chen, J., Xu, H., Sun, Y., Huang, L., Zhang, P., Zou, C., ... Zhao, C. (2016). Interspecific

- differences in growth response and tolerance to the antibiotic sulfadiazine in ten clonal wetland plants in South China. *Science of the Total Environment*, 543, 197–205. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.11.015>
- Chen, Y., Zhou, J. L., Cheng, L., Zheng, Y. Y., & Xu, J. (2017). Sediment and salinity effects on the bioaccumulation of sulfamethoxazole in zebrafish (*Danio rerio*). *Chemosphere*, 180, 467–475. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.04.055>
- Cheng, J., Mao, L., Zhao, Z., Shen, M., Zhang, S., Huang, Q., & Gao, S. (2012). Bioaccumulation, depuration and biotransformation of 4,4'-dibromodiphenyl ether in crucian carp (*Carassius auratus*). *Chemosphere*, 86(5), 446–453. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.09.038>
- Cheng, L., Chen, Y., Zheng, Y. Y., Zhan, Y., Zhao, H., & Zhou, J. L. (2017). Bioaccumulation of sulfadiazine and subsequent enzymatic activities in Chinese mitten crab (*Eriocheir sinensis*). *Marine Pollution Bulletin*, 121(1–2), 176–182. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2017.06.006>
- Delgado, D. R., & Martínez, F. (2013). Solution thermodynamics of sulfadiazine in some ethanol + water mixtures. *Journal of Molecular Liquids*, 187, 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2013.06.011>
- Ding, J., Lu, G., Liu, J., Yang, H., & Li, Y. (2016). Uptake, depuration, and bioconcentration of two pharmaceuticals, roxithromycin and propranolol, in *Daphnia magna*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 126, 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2015.12.020>
- Donato, T. (2011). El metabolismo de Xenobióticos por los Organismos . Reacciones de Fase I y de Fase II . In *XX Congreso Argentino de Toxicología 2017* (Vol. 1, pp. 1–29). Retrieved from http://www.uv.es/jcastell/Metabolismo_de_xenobioticos.pdf
- Doretto, K. M., & Rath, S. (2013). Sorption of sulfadiazine on Brazilian soils. *Chemosphere*, 90(6), 2027–2034. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.10.084>
- Dowd, F. J., Murrin, L. C., Ralevic, V., Scholar, E. M., Summers, R. J., & Tew, K. D. (2008). xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference. In *Eric Scholar* (pp. 1–5).

- Duwig, C., Archundia, D., Lehembre, F., Spadini, L., Morel, M. C., Uzu, G., ... Martins, J. M. F. (2014). Impacts of Anthropogenic Activities on the Contamination of a Sub Watershed of Lake Titicaca. Are Antibiotics a Concern in the Bolivian Altiplano? *Procedia Earth and Planetary Science*, 10, 370–375. <https://doi.org/10.1016/j.proeps.2014.08.062>
- Esposito, A., Fabrizi, L., Lucchetti, D., Marvasi, L., Coni, E., & Guandalini, E. (2007). Orally administered erythromycin in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): Residues in edible tissues and withdrawal time. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(3), 1043–1047. <https://doi.org/10.1128/AAC.01002-06>
- FAO. (2014). Manual Práctico para el Cultivo de la Trucha Arcoíris. *FAO Fisheries and Aquaculture*, 44. Retrieved from <http://www.fao.org/3/a-bc354s.pdf>
- FAO. (2016a). *El estado mundial de la pesca y la acuicultura 2016. Contribución a la seguridad alimentaria y la nutrición para todos*. Roma. <https://doi.org/978-92-5-306675-9>
- FAO. (2016b). *Una mirada al extensionismo acuícola en América Latina y el Caribe Una mirada al extensionismo acuícola en América Latina y el Caribe*.
- FONDEPES. (2014). Manual de crianza de trucha en ambientes convencionales. *Ministerio de La Producción -Fondo Nacional de Desarrollo Pesquero*, 88. Retrieved from https://www.fondepes.gob.pe/src/manuales/MANUAL_TRUCHA.pdf
- Fortt Z, A., Cabello C, F., & Buschmann R, A. (2007). Residuos de tetraciclina y quinolonas en peces silvestres en una zona costera donde se desarrolla la acuicultura del salmón en Chile. *Revista Chilena de Infectología*, 24(1), 14–18. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182007000100002>
- Gaikowski, M. P., Wolf, J. C., Endris, R. G., & Gingerich, W. H. (2003). Safety of Aquaflor (Florfenicol, 50% Type A Medicated Article), Administered in Feed to Channel Catfish, *Ictalurus punctatus*. *Toxicologic Pathology*, 31(6), 689–697. <https://doi.org/10.1080/01926230390241828>
- 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), 1248–1255. <https://doi.org/10.1039/c2em10916f>
- Gao, P., Mao, D., Luo, Y., Wang, L., Xu, B., & Xu, L. (2012). Occurrence of sulfonamide and tetracycline-resistant bacteria and resistance genes in aquaculture environment. *Water Research*, 46(7), 2355–2364. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2012.02.004>
- Gobas, F. A. P. C. (2008). Food-Web Bioaccumulation Models. *Encyclopedia of Ecology*, 2(Environmental Toxicology), 1643–1652. <https://doi.org/10.1016/B978-008045405-4.00398-0>
- Gómez-Baggethun, E., de Groot, R., Lomas, P. L., & Montes, C. (2010). The history of ecosystem services in economic theory and practice: From early notions to markets and payment schemes. *Ecological Economics*, 69(6), 1209–1218. <https://doi.org/10.1016/j.ecolecon.2009.11.007>
- González, I. A., & Rodríguez, M. V. (2018). *Síntesis de Sulfadiazina y Combinación con Cobre para Tutor : Agradecimiento*.
- González, J. F. (2010). *Principios de toxicología veterinaria*.
- Grabicova, K., Grabic, R., Fedorova, G., Fick, J., Cerveny, D., Kolarova, J., ... Randak, T. (2017). Bioaccumulation of psychoactive pharmaceuticals in fish in an effluent dominated stream. *Water Research*, 124, 654–662. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.08.018>
- Grigorakis, K., & Rigos, G. (2011). Aquaculture effects on environmental and public welfare - The case of Mediterranean mariculture. *Chemosphere*, 85(6), 899–919. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.07.015>
- Guédron, S., Point, D., Acha, D., Bouchet, S., Baya, P. A., Tessier, E., ... Amouroux, D. (2017). Mercury contamination level and speciation inventory in Lakes Titicaca & Uru-Uru (Bolivia): Current status and future trends. *Environmental Pollution*, 231, 262–270. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.08.009>
- Hedberg, N., Stenson, I., Nitz Pettersson, M., Warshan, D., Nguyen-Kim, H., Tedengren, M., & Kautsky, N. (2018). Antibiotic use in Vietnamese fish and lobster sea cage farms; implications for coral reefs and human health. *Aquaculture*, 495, 366–375. <https://doi.org/10.1016/J.AQUACULTURE.2018.06.005>

- Hendriks, A. J., van der Linde, A., Cornelissen, G., & Sijm, D. T. H. M. (2001). The power of size. 1. Rate constants and equilibrium ratios for accumulation of organic substances related to octanol-water partition ratio and species weight. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 20(7), 1399–1420. <https://doi.org/10.1002/etc.5620200703>
- 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. <https://doi.org/10.1086/605667>
- Hossain, A., Nakamichi, S., Habibullah-Al-Mamun, M., Tani, K., Masunaga, S., & Matsuda, H. (2017). Occurrence, distribution, ecological and resistance risks of antibiotics in surface water of finfish and shellfish aquaculture in Bangladesh. *Chemosphere*, 188, 329–336. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.08.152>
- Jansomboon, W., Boontanon, S. K., Boontanon, N., Polprasert, C., & Thi Da, C. (2016). Monitoring and determination of sulfonamide antibiotics (sulfamethoxydiazine, sulfamethazine, sulfamethoxazole and sulfadiazine) in imported Pangasius catfish products in Thailand using liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Food Chemistry*, 212, 635–640. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.06.026>
- Jiménez, M. R., & Kuhn, G. R. (2009). *Toxicología fundamental* (Cuarta edi). Madrid: Diaz de Santos.
- 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>
- Kosoff, R. E., Chen, C. Y., Wooster, G. A., Getchell, R. G., Bowser, P. R., Clifford, A., ... Tell, L. A. (2009). Florfenicol residues in three species of fish after 10-day oral dosing in feed. *Journal of Aquatic Animal Health*, 21(1), 8–13. <https://doi.org/10.1577/H08-013.1>
- Kurth, D., Lips, S., Massei, R., Krauss, M., Luckenbach, T., Schulze, T., & Brack, W. (2017). The impact of chemosensitisation on bioaccumulation and sediment toxicity.

- Chemosphere*, 186, 652–659. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.08.019>
- Le Bris, H., & Pouliquen, H. (2004). Experimental study on the bioaccumulation of oxytetracycline and oxolinic acid by the blue mussel (*Mytilus edulis*). An evaluation of its ability to bio-monitor antibiotics in the marine environment. *Marine Pollution Bulletin*, 48(5–6), 434–440. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2003.08.018>
- Li, Z., Chang, Q., Li, S., Gao, M., She, Z., Guo, L., ... Xu, Q. (2017). Impact of sulfadiazine on performance and microbial community of a sequencing batch biofilm reactor treating synthetic mariculture wastewater. *Bioresource Technology*, 235, 122–130. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2017.03.113>
- Lian, Z., He, X., & Wang, J. (2014). Determination of sulfadiazine in Jiaozhou Bay using molecularly imprinted solid-phase extraction followed by high-performance liquid chromatography with a diode-array detector. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 957, 53–59. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2014.02.053>
- Lin, T., Chen, Y. Q., & Chen, W. (2013). Impact of toxicological properties of sulfonamides on the growth of zebrafish embryos in the water. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 36(3), 1068–1076. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2013.09.009>
- Liu, S., Bekele, T. G., Zhao, H., Cai, X., & Chen, J. (2018). Bioaccumulation and tissue distribution of antibiotics in wild marine fish from Laizhou Bay, North China. *Science of the Total Environment*, 631–632, 1398–1405. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.03.139>
- Liu, X., Lu, S., Guo, W., Xi, B., & Wang, W. (2018). Antibiotics in the aquatic environments: A review of lakes, China. *Science of the Total Environment*, 627, 1195–1208. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.01.271>
- Lucchetti, D., Fabrizi, L., Guandalini, E., Podesta, E., Marvasi, L., Zaghini, A., & Coni, E. (2004). Long Depletion Time of Enro oxacin in Rainbow Trout (*Oncorhynchus*). *Society*, 48(10), 3912–3917. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.10.3912>
- 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 and Technology*, 45(5), 1827–1833. <https://doi.org/10.1021/es104009s>
- Lv, G., Li, Z., Hoepfner, N., Wu, L., & Liao, L. (2014). Interactions between sulfa drug sulfadiazine and hydrophobic talc surfaces. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 446, 172–178. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2014.01.014>
- MacKay, D., & Fraser, A. (2000). Bioaccumulation of persistent organic chemicals: Mechanisms and models. *Environmental Pollution*, 110(3), 375–391. [https://doi.org/10.1016/S0269-7491\(00\)00162-7](https://doi.org/10.1016/S0269-7491(00)00162-7)
- Marti, E., Huerta, B., Rodríguez-Mozaz, S., Barceló, D., Marcé, R., & Balcázar, J. L. (2018). Abundance of antibiotic resistance genes and bacterial community composition in wild freshwater fish species. *Chemosphere*, 196, 115–119. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.12.108>
- Martinez, J. L. (2009). Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. *Environmental Pollution*, 157(11), 2893–2902. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2009.05.051>
- Meinertz, J. R., Schreier, T. M., Porcher, S. T., Smerud, J. R., & Gaikowski, M. P. (2014). Depletion of eugenol residues from the skin-on fillet tissue of rainbow trout exposed to ¹⁴C-labeled eugenol. *Aquaculture*, 430, 74–78. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2014.03.050>
- Ministerio de la producción, P. (2018). Red nacional de información acuicola. Retrieved from rnia.produce.gob.pe/
- Miranda, C. D., & Zemelman, R. (2002). Bacterial resistance to oxytetracycline in Chilean salmon farming. *Aquaculture*, 212(1–4), 31–47. [https://doi.org/10.1016/S0044-8486\(02\)00124-2](https://doi.org/10.1016/S0044-8486(02)00124-2)
- Mitrowska, K., Pekala, A., & Posyniak, A. (2015). Tissue distribution and residue depletion of metronidazole in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Food Additives and Contaminants - Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment*, 32(6), 841–848. <https://doi.org/10.1080/19440049.2015.1036320>

- Molina, P. A. G. (2013). *Estudio de depleción de oxitetraciclina en huevos obtenidos de gallinas de posturas experimentales*. Universidad de Chile.
- Möller, M., Du Preez, J. L., & Harvey, B. H. (2012). Development and validation of a single analytical method for the determination of tryptophan, and its kynurenine metabolites in rat plasma. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 898, 121–129. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2012.04.030>
- Na, G., Fang, X., Cai, Y., Ge, L., Zong, H., Yuan, X., ... Zhang, Z. (2013). Occurrence, distribution, and bioaccumulation of antibiotics in coastal environment of Dalian, China. *Marine Pollution Bulletin*, 69(1–2), 233–237. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2012.12.028>
- Naviner, M., Gordon, L., Giraud, E., Denis, M., Mangion, C., Le Bris, H., & Ganière, J. P. (2011). Antimicrobial resistance of *Aeromonas* spp. isolated from the growth pond to the commercial product in a rainbow trout farm following a flumequine treatment. *Aquaculture*, 315(3–4), 236–241. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2011.03.006>
- Nei, J., Young, K., Salley, S. O., & Ng, K. Y. S. (2012). Determination of C14/C15 phase abundance in Laves phase alloys. *Materials Chemistry and Physics*, 136(2–3), 520–527. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2012.07.020>
- Nogueira-Lima, A. C., Gesteira, T. C. V., & Mafezoli, J. (2006). Oxytetracycline residues in cultivated marine shrimp (*Litopenaeus vannamei* Boone, 1931) (Crustacea, Decapoda) submitted to antibiotic treatment. *Aquaculture*, 254(1–4), 748–757. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2005.11.021>
- Olivares-Rubio, H. F., & Vega-López, A. (2016). Fatty acid metabolism in fish species as a biomarker for environmental monitoring. *Environmental Pollution*, 218, 297–312. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.07.005>
- Orellana, M. P. K. (2015). Comparación de la depleción de oxitetraciclina y su epímero (4EPI-Oxitetraciclina) en plumas y tejidos comestible de pollos broiler.
- Orlando, E. A., & Simionato, A. V. C. (2013). Extraction of tetracyclenic antibiotic residues from fish file: Comparison and optimization of different procedures using

- liquid chromatography with fluorescence detection. *Journal of Chromatography A*, 1307, 111–118. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.07.084>
- Pang, G.-F. (2018). Sulfonamides. *Analytical Methods for Food Safety by Mass Spectrometry*, 1–66. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814165-6.00001-4>
- Park, B. K., Lim, J. H., Kim, M. S., Hwang, Y. H., & Yun, H. I. (2008). Pharmacokinetics of florfenicol and its metabolite, florfenicol amine, in dogs. *Research in Veterinary Science*, 84(1), 85–89. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2007.04.001>
- Peixoto, P. S., Tóth, I. V., Segundo, M. A., & Lima, J. L. F. C. (2016). Fluoroquinolones and sulfonamides: features of their determination in water. A review. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 96(2), 185–202. <https://doi.org/10.1080/03067319.2015.1128539>
- Pi, N., Ng, J. Z., & Kelly, B. C. (2017). Bioaccumulation of pharmaceutically active compounds and endocrine disrupting chemicals in aquatic macrophytes: Results of hydroponic experiments with *Echinodorus horemanii* and *Eichhornia crassipes*. *Science of the Total Environment*, 601–602(1), 812–820. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.05.137>
- Producción, M. de la. Acuicultura de la Trucha Arco Iris (2018). Retrieved from http://rnia.produce.gob.pe/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=9&Itemid=47
- Puckowski, A., Mioduszevska, K., Łukaszewicz, P., Borecka, M., Caban, M., Maszkowska, J., & Stepnowski, P. (2016). Bioaccumulation and analytics of pharmaceutical residues in the environment: A review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 127, 232–255. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.02.049>
- Repetto, M., & Repetto, G. (2009). *Toxicología Fundamental*. (4ª edición). Madrid.: Díaz de Santos.
- Rickwood, D., Patel, D., & Billington, D. (1993). CHAPTER 2 - RADIOISOTOPES IN BIOCHEMISTRY. In J. A. A. CHAMBERS & D. RICKWOOD (Eds.), *Biochemistry Labfax* (pp. 37–48). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-167340-6.50009-4>

- Rico, A., Phu, T. M., Satapornvanit, K., Min, J., Shahabuddin, A. M., Henriksson, P. J. G., ... Van den Brink, P. J. (2013). Use of veterinary medicines, feed additives and probiotics in four major internationally traded aquaculture species farmed in Asia. *Aquaculture*, 412–413, 231–243. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2013.07.028>
- Rigos, G., Nengas, I., Tyrpenou, A. E., Alexis, M., & Troisi, G. M. (2003). Pharmacokinetics and bioavailability of oxytetracycline in gilthead sea bream (*Sparus aurata*) after a single dose. *Aquaculture*, 221(1–4), 75–83. [https://doi.org/10.1016/S0044-8486\(03\)00071-1](https://doi.org/10.1016/S0044-8486(03)00071-1)
- 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>
- San Martín, B., Gallardo, A., Lara, M., & Medina, P. (2015). Manual de Buenas Prácticas en el uso de antimicrobianos y antiparasitarios en salmonicultura chilena, 34.
- 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/10.1016/j.chemosphere.2006.03.026>
- Selvam, A., Zhao, Z., & Wong, J. W. C. (2012). Bioresource Technology Composting of swine manure spiked with sulfadiazine , chlortetracycline and ciprofloxacin. *Bioresource Technology*, 126, 412–417. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2011.12.073>
- Shaikh, B., Rummel, N., Gieseke, C., Serfling, S., & Reimschuessel, R. (2003). Metabolism and residue depletion of albendazole and its metabolites in rainbow trout, tilapia and Atlantic salmon after oral administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 26(6), 421–427. <https://doi.org/10.1046/j.0140-7783.2003.00534.x>
- Sharafati-Chaleshtori, R., Mardani, G. ., Rafieian-Kopaei, M., Sharafati-Chaleshtori, A., & Drees, F. (2013). Residues of oxytetracycline in cultured rainbow trout. *Send to Pak J Biol Sci.*, 16, 1419–22.
- Shen, G., Zhang, Y., Hu, S., Zhang, H., Yuan, Z., & Zhang, W. (2018). Adsorption and

- degradation of sulfadiazine and sulfamethoxazole in an agricultural soil system under an anaerobic condition: Kinetics and environmental risks. *Chemosphere*, 194, 266–274. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.11.175>
- Sukul, P., Lamshöft, M., Zühlke, S., & Spiteller, M. (2008). Sorption and desorption of sulfadiazine in soil and soil-manure systems. *Chemosphere*, 73(8), 1344–1350. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.06.066>
- Sun, J., Wang, Q., Zhang, J., Wang, Z., & Wu, Z. (2018). Degradation of sulfadiazine in drinking water by a cathodic electrochemical membrane filtration process. *Electrochimica Acta*, 277, 77–87. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2018.05.005>
- Sun, R., Luo, X., Li, Q. X., Wang, T., Zheng, X., Peng, P., & Mai, B. (2018). Legacy and emerging organohalogenated contaminants in wild edible aquatic organisms: Implications for bioaccumulation and human exposure. *Science of the Total Environment*, 616–617, 38–45. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.10.296>
- Thuy, H. T. T., Nga, L. P., & Loan, T. T. C. (2011). Antibiotic contaminants in coastal wetlands from Vietnamese shrimp farming. *Environmental Science and Pollution Research*, 18(6), 835–841. <https://doi.org/10.1007/s11356-011-0475-7>
- Tito, E. (2017). Production scales and risk level of the trunk producer, Puno - Perú.
- Tülp, H. C., Fenner, K., Schwarzenbach, R. P., & Goss, K. U. (2009). pH-dependent sorption of acidic organic chemicals to soil organic matter. *Environmental Science and Technology*, 43(24), 9189–9195. <https://doi.org/10.1021/es902272j>
- Ueno, R., Kinoshita, A., & Wakabayashi, J. (2004). Comparative pharmacokinetics of oxytetracycline in eel and its fate in a closed aquatic environment. *Aquaculture*, 235(1–4), 53–63. [https://doi.org/10.1016/S0044-8486\(03\)00449-6](https://doi.org/10.1016/S0044-8486(03)00449-6)
- Vendrell, D., Serarols, L., Balcázar, J. L., de Blas, I., Gironés, O., Múzquiz, J. L., & Ruiz-Zarzuela, I. (2012). Accumulation and depletion kinetics of erythromycin in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Preventive Veterinary Medicine*, 105(1–2), 160–163. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2012.02.017>
- Vila-Costa, M., Gioia, R., Acei, J., Pérez, S., Casamayor, E. O., & Dachs, J. (2017). Degradation of sulfonamides as a microbial resistance mechanism. *Water Research*,

- 115, 309–317. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.03.007>
- Wang, H., Shen, Y., Hu, C., Xing, X., & Zhao, D. (2018). Sulfadiazine/ciprofloxacin promote opportunistic pathogens occurrence in bulk water of drinking water distribution systems. *Environmental Pollution*, 234, 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.11.050>
- Wen, Y., He, J., Liu, X., Li, J., & Zhao, Y. (2012). Linear and non-linear relationships between bioconcentration and hydrophobicity: Theoretical consideration. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 34(2), 200–208. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2012.04.001>
- Wrzesinski, C., Crouch, L., Gaunt, P., Holifield, D., Bertrand, N., & Endris, R. (2006). Florfenicol residue depletion in channel catfish, *Ictalurus punctatus* (Rafinesque). *Aquaculture*. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2005.05.005>
- Xie, Z., Lu, G., Yan, Z., Liu, J., Wang, P., & Wang, Y. (2017). Bioaccumulation and trophic transfer of pharmaceuticals in food webs from a large freshwater lake. *Environmental Pollution*, 222, 356–366. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.12.026>
- Yang, C. W., Hsiao, W. C., & Chang, B. V. (2016). Biodegradation of sulfonamide antibiotics in sludge. *Chemosphere*, 150, 559–565. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.02.064>
- Yang, H., Lu, G., Yan, Z., Liu, J., Ma, B., & Dong, H. (2017). Biological effects of citalopram in a suspended sediment-water system on *Daphnia magna*. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(26), 21180–21190. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-9763-1>
- Yang, J. F., He, M., Wu, T. F., Hao, A. P., Zhang, S. B., Chen, Y. D., ... Deng, L. (2018). Sulfadiazine oxidation by permanganate: Kinetics, mechanistic investigation and toxicity evaluation. *Chemical Engineering Journal*, 349(January), 56–65. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.05.018>
- Yang, Y., Song, W., Lin, H., Wang, W., Du, L., & Xing, W. (2018). Antibiotics and antibiotic resistance genes in global lakes: A review and meta-analysis. *Environment International*, 116(November 2017), 60–73. <https://doi.org/S0160412017320238>

- Zachleder, V., Vítová, M., Hlavová, M., Moudříková, Š., Mojzeš, P., Heumann, H., ... Bišová, K. (2018). Stable isotope compounds - production, detection, and application. *Biotechnology Advances*, 36(3), 784–797. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.01.010>
- Zagatto, P., & Bertolotti, E. (2008). *Ecotoxicología acuática, Principios e aplicações* (Segunda). Sao Carlos, SP: RiMa editora.
- Zhang, X., & Kreis, R. G. (2008). Importance of temperature in modeling food web bioaccumulation in large aquatic systems. *Ecological Modelling*, 218(3–4), 315–322. <https://doi.org/10.1016/j.ecolmodel.2008.07.031>
- Zhao, H., Liu, S., Chen, J., Jiang, J., Xie, Q., & Quan, X. (2015). Biological uptake and depuration of sulfadiazine and sulfamethoxazole in common carp (*Cyprinus carpio*). *Chemosphere*. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.09.075>
- Zhou, J., & Broodbank, N. (2014). Sediment-water interactions of pharmaceutical residues in the river environment. *Water Research*, 48(1), 61–70. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2013.09.026>
- Zhou, L., Limbu, S. M., Shen, M., Zhai, W., Qiao, F., He, A., ... Zhang, M. (2018). Environmental concentrations of antibiotics impair zebrafish gut health. *Environmental Pollution*, 235, 245–254. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.12.073>



ANEXOS

Anexo 1. Perú: cosecha de recursos hidrobiológicos de la actividad de acuicultura según ámbito departamento y especie, 2017* TM.

Tabla 8

Cosecha de recursos hidrobiológicos de la actividad de acuicultura según ámbito departamento y especie, 2017 TM*

| Departamento / Especie | Total | Ámbito | |
|------------------------|-------------------|------------------|------------------|
| | | Continental | Marítimo |
| TOTAL | 100.219,37 | 60.306,25 | 39.913,12 |
| Amazonas | 272,81 | 272,81 | 0,00 |
| Carpa | 0,00 | - | - |
| Otros | 3,53 | 3,53 | - |
| Trucha | 269,27 | 269,27 | - |
| Ancash | 10.347,36 | 78,82 | 10.268,54 |
| Concha de Abanico | 10.262,02 | - | 10.262,02 |
| Lenguado | 6,51 | - | 6,51 |
| Trucha | 78,82 | 78,82 | - |
| Apurímac | 125,03 | 125,03 | 0,00 |
| Trucha | 125,03 | 125,03 | - |
| Arequipa | 11,95 | 11,95 | 0,00 |
| Trucha | 11,95 | 11,95 | - |
| Ayacucho | 801,54 | 801,54 | 0,00 |
| Trucha | 781,03 | 781,03 | - |
| Otros | 20,51 | 20,51 | - |
| Cajamarca | 185,04 | 185,04 | 0,00 |
| Tilapia | 20,72 | 20,72 | - |
| Trucha | 162,01 | 162,01 | - |
| Otros | 2,31 | 2,31 | - |
| Cusco | 1.610,00 | 1.610,00 | 0,00 |
| Trucha | 800,00 | 800,00 | - |
| Paco | 810,00 | 810,00 | - |
| Otros | 0,00 | - | - |
| Huancavelica | 3.454,09 | 3.454,09 | 0,00 |
| Trucha | 3.454,09 | 3.454,09 | - |

| | | | |
|----------------------|-----------------|-----------------|---------------|
| Huánuco | 384,70 | 384,70 | 0,00 |
| Otros | 98,70 | 98,70 | - |
| Trucha | 286,00 | 286,00 | - |
| Ica | 807,81 | 1,17 | 806,64 |
| Algas (Sargazo) | 1,55 | - | 1,55 |
| Concha de Abanico | 805,09 | - | 805,09 |
| Tilapia | 1,17 | 1,17 | - |
| Junín | 2.757,22 | 2.757,22 | 0,00 |
| Trucha | 2.687,62 | 2.687,62 | - |
| Otros | 69,60 | 69,60 | - |
| Lambayeque | 7,62 | 7,62 | 0,00 |
| Tilapia | 7,62 | 7,62 | - |
| La Libertad | 129,27 | 129,27 | 0,00 |
| Tilapia | 2,24 | 2,24 | - |
| Trucha | 124,77 | 124,77 | - |
| Otros | 2,26 | 2,26 | - |
| Lima | 500,03 | 500,03 | 0,00 |
| Algas (Cochayuyo) | 0,00 | - | - |
| Tilapia | 76,36 | 76,36 | - |
| Trucha | 423,67 | 423,67 | - |
| Loreto | 1.001,13 | 1.001,13 | 0,00 |
| Boquichico | 28,61 | 28,61 | - |
| Gamitana | 642,34 | 642,34 | - |
| Paco | 56,16 | 56,16 | - |
| Pacotana | 33,90 | 33,90 | - |
| Paiche | 153,67 | 153,67 | - |
| Sabalo | 83,93 | 83,93 | - |
| Otros | 2,52 | 2,52 | - |
| Madre de Dios | 286,74 | 286,74 | 0,00 |
| Boquichico | 2,60 | 2,60 | - |
| Carachama | 0,50 | 0,50 | - |
| Gamitana | 4,37 | 4,37 | - |
| Paco | 279,21 | 279,21 | - |
| Pacotana | 0,00 | - | - |
| Tilapia | 0,00 | - | - |
| Otros | 0,06 | 0,06 | - |
| Moquegua | 0,00 | - | 0,00 |
| Trucha | 0,00 | - | - |

| | | | |
|-------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Pasco | 332,09 | 332,09 | 0,00 |
| Trucha | 332,09 | 332,09 | - |
| Piura | 5.883,26 | 786,88 | 5.096,38 |
| Concha de Abanico 1/ | 2.069,44 | - | 2.069,44 |
| Langostino | 3.026,94 | - | 3.026,94 |
| Tilapia | 786,88 | 786,88 | - |
| Puno | 44.845,36 | 44.845,36 | 0,00 |
| Trucha | 44.845,36 | 44.845,36 | - |
| San Martín | 2.388,10 | 2.388,10 | 0,00 |
| Camarón Gigante de Malasia | 26,26 | 26,26 | - |
| Carachama | 0,00 | - | - |
| Carpa | 2,44 | 2,44 | - |
| Gamitana | 272,79 | 272,79 | - |
| Paco | 307,86 | 307,86 | - |
| Paiche | 0,00 | - | - |
| Tilapia | 1.754,62 | 1.754,62 | - |
| Trucha | 0,00 | - | - |
| Otros | 24,14 | 24,14 | - |
| Tacna | 34,60 | 34,60 | 0,00 |
| Trucha | 34,60 | 34,60 | - |
| Otros | 0,00 | - | - |
| Tumbes | 23.758,37 | 16,82 | 23.741,55 |
| Langostino | 23.741,55 | - | 23.741,55 |
| Tilapia | 14,85 | 14,85 | - |
| Otros | 1,97 | 1,97 | - |
| Ucayali | 295,25 | 295,25 | 0,00 |
| Boquichico | 14,33 | 14,33 | - |
| Gamitana | 102,96 | 102,96 | - |
| Pacotana / Gamipaco | 1,04 | 1,04 | - |
| Otros | 0,02 | 0,02 | - |
| Paco | 123,68 | 123,68 | - |
| Paiche | 53,23 | 53,23 | - |

(*) Cifras preliminares, sujeta a ajustes

1/ Incluye cosecha de Parachique correspondiente a las asociaciones formalizadas a fines del periodo 2009 e inicio del 2010

Elaboración: Dirección de Gestión Acuícola - DGA - PRODUCE

Fuente: Dirección de Estudios y Derechos Económicos Pesquero y Acuícola - DGP - PRODUCE

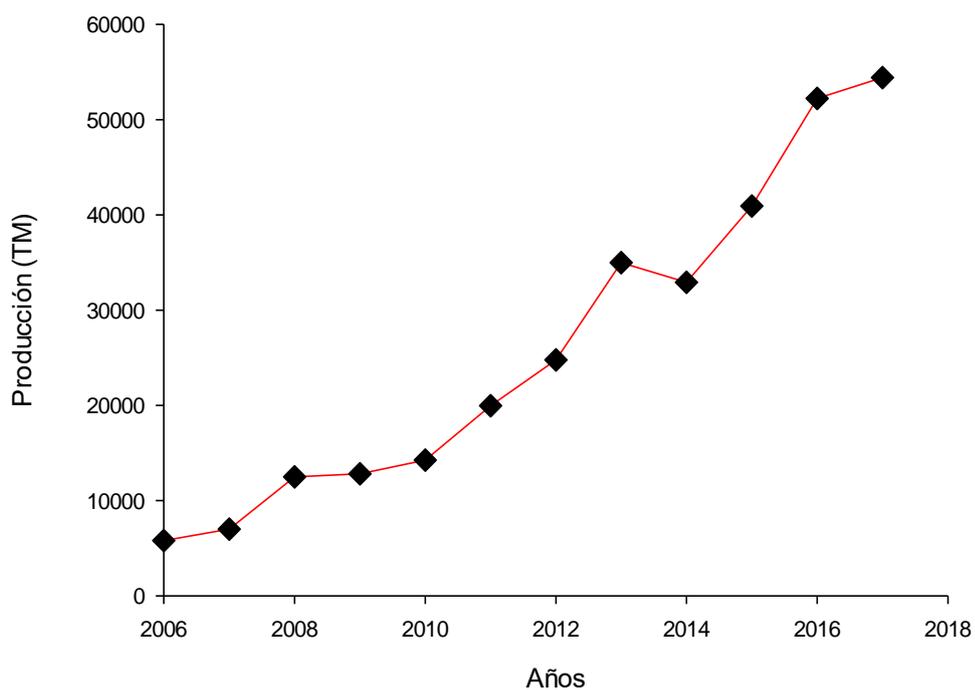


Figura 46. Evolución de la producción de trucha arco iris en el Perú.

Fuente: (Producción, 2018)

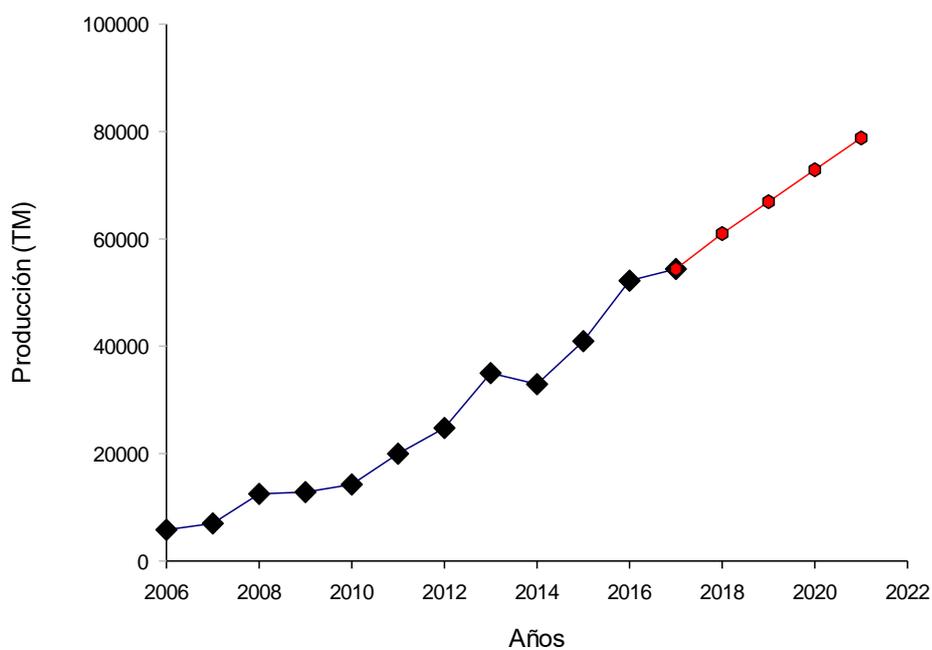


Figura 47. Proyección de la producción de trucha arco iris en el Perú al 2021.

Fuente: (Producción, 2018)

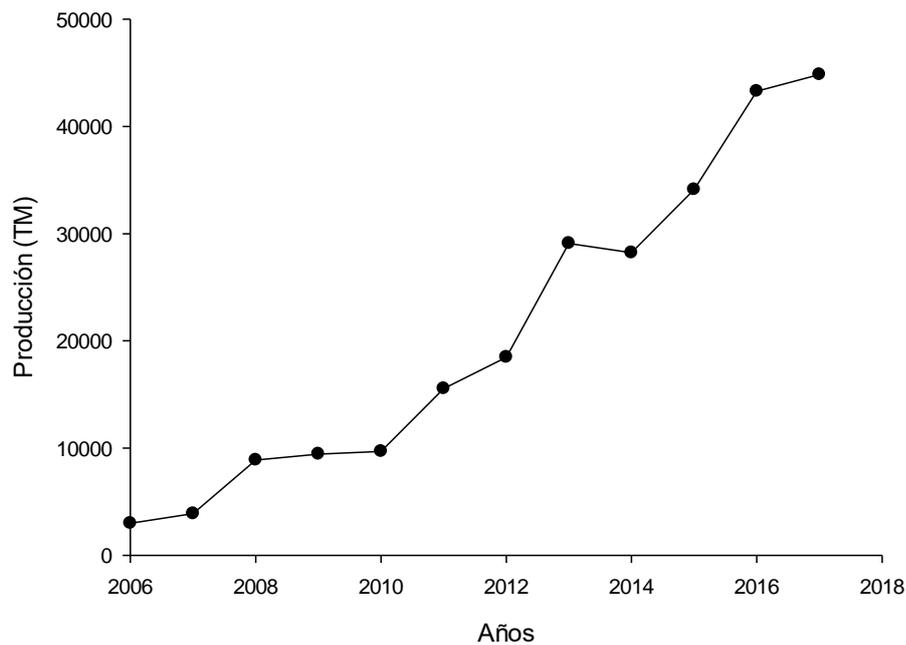


Figura 48. Evolución de la producción de trucha arco iris en el departamento de Puno.

Fuente: (Producción, 2018)

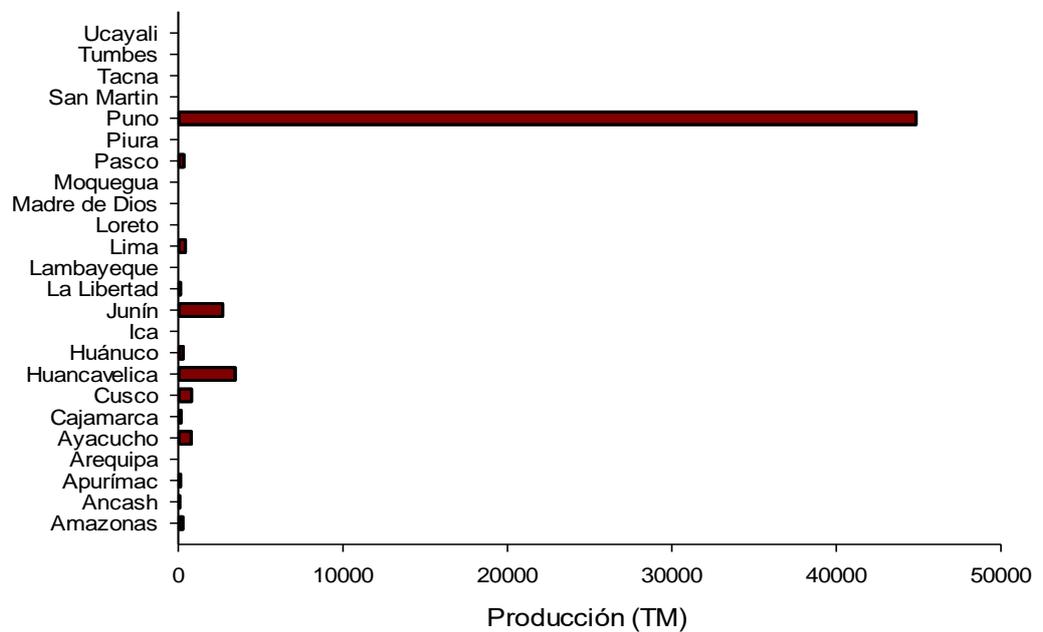


Figura 49. Producción de trucha arco iris, en Perú por departamentos en TM (2016).

Fuente: (Producción, 2018)

Anexo 2. Perú: producción de recursos hidrobiológicos procedentes de la actividad de acuicultura, según especie, 2006-2017.

Tabla 9

Producción de recursos hidrobiológicos procedentes de la actividad de acuicultura, según especie, 2006-2017.

| Especie | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017* |
|--------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| TOTAL | 8.999,91 | 12.058,45 | 12.633,91 | 11.850,06 | 19.767,50 | 21.531,95 | 20.077,42 | 22.552,80 | 23.898,06 | 20.183,50 | 23.029,38 | 25.859,71 |
| CONTINENTAL | 586,71 | 972,53 | 902,34 | 692,82 | 1.421,81 | 2.148,82 | 2.570,88 | 1.605,51 | 1.407,52 | 2.555,39 | 3.243,53 | 1.869,33 |
| Paiche | - | - | - | - | - | 184,16 | - | 14,05 | 11,12 | 40,24 | 39,14 | 51,96 |
| Trucha | 586,71 | 972,53 | 902,34 | 692,82 | 1.421,81 | 1.964,65 | 2.570,88 | 1.591,47 | 1.396,14 | 2.373,80 | 3.204,39 | 1.817,37 |
| Tilapia | - | - | - | - | - | - | - | - | 0,26 | 141,35 | - | - |
| MARITIMO | 8.413,20 | 11.085,92 | 11.731,57 | 11.157,24 | 18.345,69 | 19.383,14 | 17.506,54 | 20.947,29 | 22.490,54 | 17.628,11 | 19.785,85 | 23.990,38 |
| Concha de Abanico | 1.979,19 | 2.989,11 | 2.639,90 | 2.843,54 | 9.665,21 | 8.345,49 | 5.056,80 | 10.410,40 | 8.336,88 | 5.076,73 | 3.950,56 | 2.100,67 |
| Langostino | 6.434,01 | 8.096,81 | 9.091,67 | 8.313,70 | 8.680,48 | 11.037,65 | 12.449,74 | 10.536,88 | 14.151,79 | 12.549,01 | 15.835,29 | 21.889,71 |
| Lenguado | - | - | - | - | - | - | - | - | 1,87 | 2,37 | - | - |

Elaboración: Dirección de Gestión Acuícola - DGA - PRODUCE

Fuente: Oficina de Estudios Económicos - OEE - PRODUCE

Anexo 3. Concentración de sulfadiazina en alevinos de trucha (ng g^{-1}) durante la fase de exposición y depuración.

Tabla 10

Datos experimentales correspondientes a la concentración de sulfadiazina en alevinos de trucha (ng g^{-1}) durante la fase de exposición y depuración.

| Días de tratamiento | Replica | Concentración de sulfadiazina ng g^{-1} | Días de tratamiento | Replica | Concentración de sulfadiazina ng g^{-1} |
|---------------------|---------|--|---------------------|---------|--|
| 1 | 1 | 0,88 | 8 | 1 | 293,94 |
| 1 | 2 | 1,24 | 8 | 2 | 434,41 |
| 1 | 3 | 1,17 | 8 | 3 | 394,38 |
| 2 | 1 | 110,48 | 9 | 1 | 253,35 |
| 2 | 2 | 642,96 | 9 | 2 | 207,77 |
| 2 | 3 | 122,33 | 9 | 3 | 223,11 |
| 3 | 1 | 492,03 | 10 | 1 | 155,56 |
| 3 | 2 | 389,64 | 10 | 2 | 183,97 |
| 3 | 3 | 421,99 | 10 | 3 | 109,38 |
| 4 | 1 | 531,53 | 11 | 1 | 178,95 |
| 4 | 2 | 259,77 | 11 | 2 | 116,54 |
| 4 | 3 | 711,49 | 11 | 3 | 128,04 |
| 5 | 1 | 354,47 | 12 | 1 | 95,09 |
| 5 | 2 | 380,99 | 12 | 2 | 119,40 |
| 5 | 3 | 706,80 | 12 | 3 | 202,57 |
| 6 | 1 | 511,12 | 13 | 1 | 104,77 |
| 6 | 2 | 403,56 | 13 | 2 | 152,05 |
| 6 | 3 | 463,55 | 13 | 3 | 104,39 |
| 7 | 1 | 379,09 | 14 | 1 | 97,69 |
| 7 | 2 | 133,32 | 14 | 2 | 107,13 |
| 7 | 3 | 565,85 | 14 | 3 | 190,22 |

Anexo 4. Análisis de varianza entre días de tratamiento y replicas en alevinos de trucha.

Analysis of Variance for SDZ _ alevinos

| Source | DF | SS | MS | F | P |
|---------------|----|---------|-------|------|-------|
| Dias _tratam. | 13 | 1031358 | 79335 | 4,39 | 0,001 |
| Replicas | 2 | 30456 | 15228 | 0,84 | 0,442 |
| Error | 26 | 469931 | 18074 | | |
| Total | 41 | 1531745 | | | |

S = 134,441 R-Sq = 69,32% R-Sq(adj) = 51,62%

Anexo 5. Análisis de diferencia de medias – Dunnett.

Grouping Information Using the Dunnett Method and 95% Confidence

| Dias T. | N | Mean | Grouping |
|----------------|---|-------|----------|
| 1,00 (control) | 3 | 1,098 | A |
| 4,00 | 3 | 501 | |
| 5,00 | 3 | 481 | |
| 6,00 | 3 | 459,4 | |
| 3,00 | 3 | 434,6 | |
| 8,00 | 3 | 374,2 | |
| 7,00 | 3 | 359 | |
| 2,00 | 3 | 292 | A |
| 9,00 | 3 | 228,1 | A |
| 10,00 | 3 | 149,6 | A |
| 11,00 | 3 | 141,2 | A |
| 12,00 | 3 | 139,0 | A |
| 14,00 | 3 | 131,7 | A |
| 13,00 | 3 | 120,4 | A |

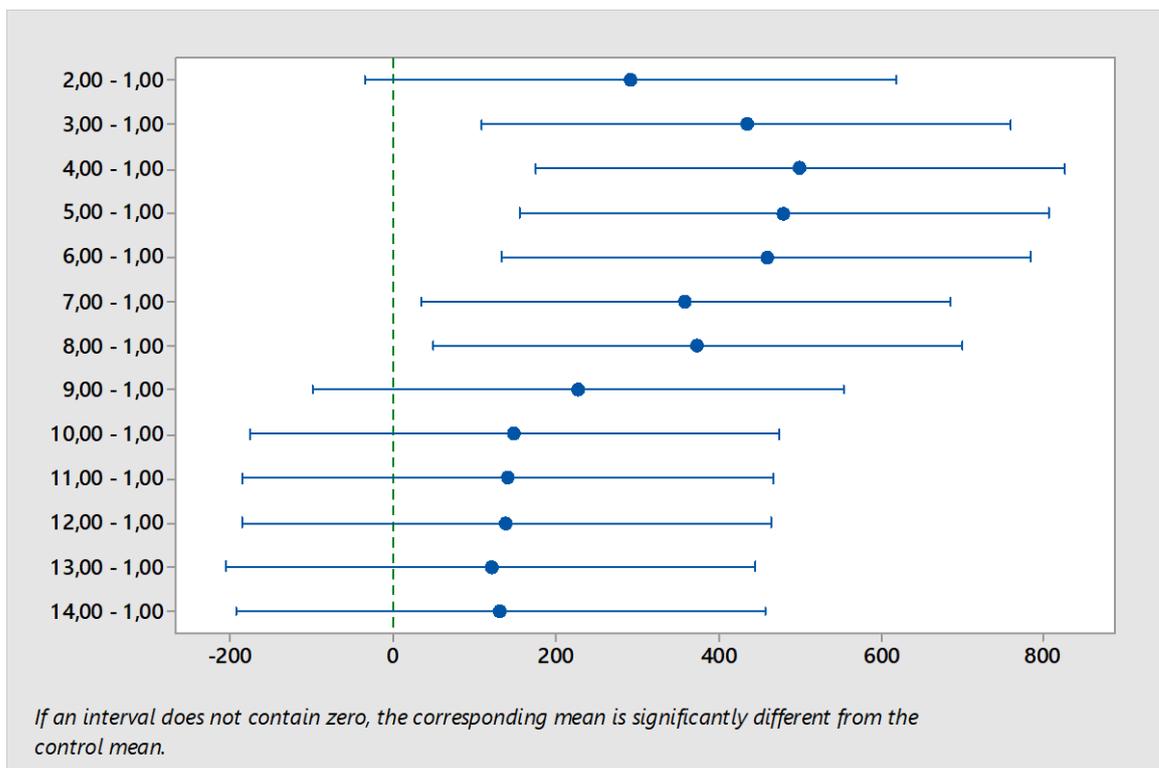


Figura 50. Gráfica de medias correspondiente al análisis de medias de los alevinos de trucha.

Anexo 6. Concentración de la sulfadiazina durante la fase de depuración.

Tabla 11

Datos experimentales correspondientes a la concentración de sulfadiazina durante la fase de depuración.

| Día | Concentración SDZ | Día | Concentración SDZ | Día | Concentración SDZ |
|-----|----------------------|-----|----------------------|-----|----------------------|
| 1 | 374,24 | 16 | 24,85 | 31 | 2,25 |
| 2 | 228,08 | 17 | 21,18 | 32 | 1,92 |
| 3 | 149,64 | 18 | 18,05 | 33 | 1,64 |
| 4 | 141,18 | 19 | 15,38 | 34 | 1,40 |
| 5 | 139,02 | 20 | 13,11 | 35 | 1,19 |
| 6 | 120,40 | 21 | 11,17 | | |
| 7 | 131,68 | 22 | 9,52 | | |
| 8 | 89,39 | 23 | 8,11 | | |
| 9 | 76,17 | 24 | 6,91 | | |
| 10 | 64,91 | 25 | 5,89 | | |
| 11 | 55,31 | 26 | 5,02 | | |
| 12 | 47,13 | 27 | 4,28 | | |
| 13 | 40,17 | 28 | 3,64 | | |
| 14 | 34,23 | 29 | 3,10 | | |
| 15 | 29,17 | 30 | 2,65 | | |

Anexo 7. Concentración de la sulfadiazina en agua.

Tabla 12

Datos experimentales correspondientes a la concentración de sulfadiazina en agua

| Item | N° de muestra | Volumen (ml) | Act. en desintegraciones por minuto (DPM) corregido | concentración (ng L ⁻¹) |
|--------------------------------------|---------------|--------------|---|-------------------------------------|
| A (después de la fase de exposición) | To | 8000 | 4533,33 | 2,69 |
| | T R_1 | 8000 | 5954133,33 | 3526,90 |
| | T R_2 | 8000 | 6068400,00 | 3594,58 |
| | T R -3 | 8000 | 5842000,00 | 3460,47 |
| B (después de la fase de depuración) | To | 4000 | 6577,78 | 7,79 |
| | T R_1 | 4000 | 397733,33 | 471,19 |
| | T R_2 | 4000 | 417333,33 | 494,41 |
| | T R -3 | 4000 | 505133,33 | 598,43 |

Anexo 8. Concentración de la sulfadiazina en sedimento.

Tabla 13

Datos experimentales correspondientes a la concentración de sulfadiazina en sedimento

| Item | Muestra | Peso (mg) | Act. en desintegraciones por minuto (DPM) corregido | concentración (ng g ⁻¹) |
|--------------------------------------|---------|-----------|---|-------------------------------------|
| A (después de la fase de exposición) | To | 780,8 | 134,72 | 0,82 |
| | T R_1 | 1223,6 | 81658,98 | 316,25 |
| | T R_2 | 1087,1 | 82924,77 | 361,48 |
| | T R -3 | 1077,4 | 81088,95 | 356,66 |
| B (después de la fase de depuración) | To | 1052,3 | 148,11 | 0,67 |
| | T R_1 | 668,7 | 4574,73 | 32,42 |
| | T R_2 | 859,6 | 4698,37 | 25,90 |
| | T R -3 | 902 | 5809,90 | 30,52 |

Anexo 9. Concentración de la sulfadiazina en sedimento.

Analysis of Variance for Concentración SDZ

| Source | DF | SS | MS | F | P |
|-------------|----|----------|----------|---------|-------|
| Tratamiento | 1 | 13553829 | 13553829 | 1691,01 | 0,001 |
| Replicas | 2 | 2145 | 1072 | 0,13 | 0,882 |
| Error | 2 | 16030 | 8015 | | |
| Total | 5 | 13572004 | | | |

S = 89,5277 R-Sq = 99,88% R-Sq(adj) = 99,70%

| Tratamiento | N | Mean | Grouping |
|-------------|---|--------|----------|
| 1 | 3 | 3527,3 | A |
| 2 | 3 | 521,3 | B |

Comparación de Dunnett con un control

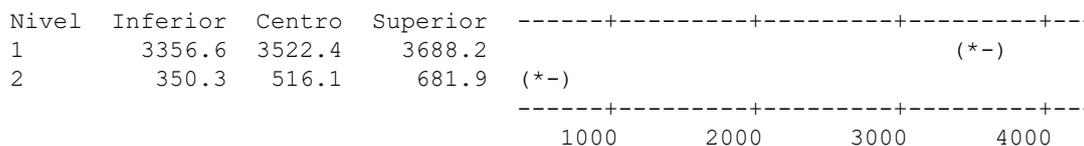
Nivel de significancia de la familia = 0.05

Nivel de significancia individual = 0.0301

Valor crítico = 3.00

Control = nivel (3) de Tratamientos

Intervalos para media de tratamientos menos media de control



Anexo 10. Análisis de varianza de la concentración de sulfadiazina en sedimento.

Analysis of Variance for Concentración SDZ_sedimento

| Source | DF | SS | MS | F | P |
|------------------------|----|--------|--------|--------|-------|
| Tratamientos_sedimento | 1 | 149007 | 149007 | 392,45 | 0,003 |
| Replica_sedimento | 2 | 497 | 248 | 0,65 | 0,604 |
| Error | 2 | 759 | 380 | | |
| Total | 5 | 150263 | | | |

S = 19,4855 R-Sq = 99,49% R-Sq(adj) = 98,74%

Grouping Information Using the Fisher LSD Method and 95% Confidence

| Tratamientos_sedimento | N | Mean | Grouping |
|------------------------|---|-------|----------|
| 1 | 3 | 344,8 | A |
| 2 | 3 | 29,61 | B |

Comparación de Dunnett con un control

Nivel de significancia de la familia = 0.05

Nivel de significancia individual = 0.0301

Valor crítico = 3.00

Control = nivel (3) de Tratamientos 1

Intervalos para media de tratamientos menos media de control

