



UNIVERSIDAD LAICA ELOY ALFARO DE MANABÍ
FACULTAD CIENCIAS DE LA VIDA Y TECNOLOGÍA

CARRERA:

INGENIERÍA AMBIENTAL

MATERIA:

TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR: FASE DE RESULTADOS

TEMA:

EVALUACIÓN DEL RIESGO AMBIENTAL DEL CONTAMINANTE
EMERGENTE CEFALEXINA, UTILIZANDO LA ESPECIE *Danio rerio* COMO
BIOINDICADOR

INTEGRANTE:

VERDUGA BRIONES MARÍA VICTORIA

DOCENTE:

Dra. DAYANARA MARIA MACIAS MAYORGA

AÑO LECTIVO:

ULEAM 2024(1)

MANTA-ECUADOR

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Verduga Briones María Victoria, egresada de la facultad de Ciencias de la vida y Tecnologías, de la carrera de Ingeniería ambiental, libre y voluntariamente declaro que la responsabilidad del contenido de la presente investigación titulada “Evaluación del riesgo ambiental del contaminante emergente Cefalexina, utilizando la especie *Danio rerio* como bioindicador.”, corresponde exclusivamente al tutor y patrimonio intelectual de las autoras, dejando establecido que aquellos aportes intelectuales de otros autores se han referenciado debidamente en el texto de dicho trabajo.



Verduga Briones María Victoria

CI. 1350712079

AUTORA

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor de la Facultad de Ciencias de la Vida y Tecnologías de la Universidad Laica “Eloy Alfaro” de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría de la estudiante **VERDUGA BRIONES MARIA VICTORIA**, legalmente matriculada en la carrera de Ingeniería Ambiental, período académico 2024-2, cumpliendo el total de 384 horas, cuyo tema del proyecto es “Evaluación del riesgo ambiental del contaminante emergente Cefalexina, utilizando la especie *Danio rerio* como bioindicador.”

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 17 de enero de 2025.

Lo certifico,



Dra. Dayanara Macias Mayorga

Docente Tutor

APROBACION DEL TRIBUNAL

Los respectivos integrantes del tribunal, declaran que han aprobado el presente trabajo de titulación **“Evaluación del riesgo ambiental del contaminante emergente Cefalexina, utilizando la especie *Danio rerio* como bioindicador”**, de la egresada **Verduga Briones María Victoria**, luego de haber sido analizada por los señores Miembros del Tribunal de Grado, en cumplimiento de lo que establece la ley se da por aprobada la sustentación, acción por la cual se hacen merecedores al título de Ingeniera ambiental.



Dra. Dolores Esperanza Muñoz Verduga, PhD
Presidente (a) del Tribunal



Blgo. Ricardo Castillo Ruperti, Mg.

Miembro del Tribunal



Ing. Brígida Rodríguez Guerrero, Mg.

Miembro del tribunal

DEDICATORIA

A Dios, por ser mi guía y fortaleza en cada paso de este camino. Por darme la sabiduría, la paciencia y la perseverancia necesaria para llegar hasta aquí.

A mis padres, cada página de esta tesis está escrita con el esfuerzo que me enseñaron, con las lágrimas que secaron y con la fe que siempre depositaron en mí. No hay palabras suficientes para agradecerles por cada sacrificio, por cada desvelo y por cada palabra de aliento cuando sentía que no podía más. Este logro es tan suyo como mío, porque sin su amor incondicional y su apoyo inquebrantable, este sueño jamás habría sido posible. Hoy, con el corazón lleno de gratitud y emoción, les entrego este triunfo, porque todo lo que soy es gracias a ustedes.

A ti, mi hermano, mi compañero de vida, mi cómplice y mi apoyo incondicional. Gracias por estar siempre a mi lado, por alentarme en los momentos difíciles y por celebrar conmigo cada pequeño logro. Este triunfo también es tuyo, porque sin ti, este camino habría sido más difícil y menos especial.

A mi querida abuelita, por su amor infinito, sus enseñanzas y su inquebrantable apoyo. Gracias por ser mi refugio, por cada palabra de aliento y por enseñarme, con su ejemplo, el valor del esfuerzo y la perseverancia.

A mi novio, por ser mi apoyo incondicional, gracias por creer en mí incluso cuando yo dudé, por tus palabras de aliento, tu paciencia infinita y por caminar a mi lado en este proceso. Tu amor y comprensión han sido mi motor para seguir adelante, y este logro es también tuyo.

A mis amigos, por su compañía, sus palabras de aliento y por hacer este proceso más llevadero con su cariño y apoyo.

A mí misma, por no rendirme, por levantarme en los momentos difíciles y por seguir adelante a pesar de los obstáculos. Esta meta alcanzada es prueba de mi dedicación, mi esfuerzo y mi determinación.

Con gratitud y orgullo, dedico este logro a quienes han sido mi sostén en este camino.

AGRADECIMIENTOS

En este importante logro de mi vida, quiero expresar mi más profunda gratitud a quienes han sido mi apoyo y guía en este camino.

A mis padres, por su amor incondicional, su esfuerzo y sacrificio. Gracias por ser mi inspiración, por brindarme su apoyo en cada momento y por creer en mí incluso cuando yo dudé. Sin ustedes, este sueño no habría sido posible.

A mis profesores, por compartir su conocimiento, su paciencia y su dedicación. A mi tutora, por su guía, consejos y por acompañarme en este proceso con compromiso y dedicación. Su orientación ha sido clave para que este trabajo sea una realidad.

A las personas especiales en mi vida, que, con su apoyo, palabras de aliento y compañía han hecho este camino más llevadero. Gracias por estar ahí, por animarme en los momentos difíciles y celebrar conmigo cada pequeño avance.

A todos ustedes, mi más sincero agradecimiento. Este logro es también suyo.

EVALUACIÓN DEL RIESGO AMBIENTAL DEL FÁRMACO CEFALEXINA A TRAVÉS DE LA RESPUESTA DE FUGA DEL PEZ *Danio rerio* COMO BIOINDICADOR

Verduga Briones María Victoria; Macías-Mayorga Dayanara

Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí. Facultad Ciencias de la Vida y Tecnología.
Carrera de Ingeniería Ambiental

RESUMEN:

El objetivo de este trabajo fue evaluar el riesgo ambiental del fármaco cefalexina utilizando la especie *Danio rerio* como bioindicador. Se utilizaron juveniles del pez cebra en un ensayo de exposición no forzada. El ensayo fue llevado a cabo en un sistema multicompartimentado con siete compartimentos. Se creó un gradiente de contaminación lineal con seis concentraciones (50, 100, 200, 400, 600, 800 mg/L de cefalexina) más un control, los tratamientos y el control fueron testados por triplicado. Estos tratamientos fueron colocados de forma individual en un compartimento del sistema. Una vez preparado el gradiente lineal de contaminación, se introdujeron tres organismos en cada compartimento, con un total de 21 organismos por sistema, y 63 organismos por test. Los experimentos se llevaron a cabo en total oscuridad. Se contabilizó el número de organismos en cada compartimento cada hora durante 4 horas (tiempo de duración del ensayo). Se observó una marcada respuesta de fuga de la especie *D. rerio* desde la primera hora ensayo, mostrando porcentajes de fuga de 55,5%, 80,0%, 94,4%, (50, 100, 200 mg/L de cefalexina respectivamente) y 100% en las concentraciones de 400, 600 y 800 mg/L de cefalexina. En la segunda hora de ensayo se mantuvo el mismo comportamiento de evasión. A partir de la tercera hora de ensayo hay un descenso de la respuesta de fuga, sin embargo, se mantienen porcentajes de fuga por encima del 50% a partir de la concentración de 200 mg/L de cefalexina. Con lo que se puede concluir que el antibiótico cefalexina representa un riesgo ambiental para los organismos acuáticos ya que provocó una marcada respuesta de fuga en los juveniles de la especie *D. rerio*. Por otra parte, la respuesta observada en el pez *Danio rerio* válida el uso de esta especie como bioindicador en la evaluación de la potencial toxicidad de este fármaco.

Palabras clave: Cefalexina, *Danio rerio*, exposición no forzada.

Contenido

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. METODOLOGÍA.....	3
2.1. Aclimatación de los Peces.....	3
2.2. Ensayo de exposición no forzada.....	3
2.3. Procesamiento de datos.....	4
2.3.1. Análisis estadístico	4
2.3.2. Calculo de fuga /evasión.....	4
3. RESULTADOS	6
3.1. Ensayo de exposición forzada	6
3. DISCUSIÓN.....	7
5. CONCLUSIÓN	8
Bibliografía.....	9

1. INTRODUCCIÓN

El agua contaminada provoca un impacto significativo en los ecosistemas acuáticos, ya que puede llevar a su degradación y eventual desaparición, esto ocurre debido a diversos factores que favorecen un crecimiento acelerado de algas, desencadenando procesos de eutrofización que, con el tiempo, resultan en una contaminación completa del recurso hídrico, proteger el agua es fundamental, especialmente considerando que en los próximos años las poblaciones de países en desarrollo serán las más afectadas por la escasez o contaminación de este recurso vital (Ramos, 2023).

Según (Milquez & Montagut, 2023), los contaminantes emergentes (CE) abarcan sustancias de origen natural, químico o sintético que forman parte de la vida cotidiana y que representan un riesgo potencial para el medio ambiente, pero que no están reguladas ni monitoreadas de manera sistemática, dentro de este grupo se incluyen fármacos, compuestos perfluorados y perclorados, hormonas, drogas de abuso, productos de cuidado personal, materiales de higiene y nanomateriales, estos contaminantes suelen encontrarse principalmente en ambientes acuáticos y en aguas residuales, siendo considerados nuevos contaminantes. De acuerdo con la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (US EPA, por sus siglas en inglés), los CE son definidos como compuestos químicos y sus derivados que carecen de regulación formal, y cuyo impacto sobre el medio ambiente y la salud humana aún no se comprende por completo, además, su presencia en cuerpos de agua ha sido reportada de manera consistente en diversas regiones del mundo.

No obstante, solo una fracción de estos compuestos ha sido evaluada desde una perspectiva toxicológica debido a la gran cantidad y variedad de sustancias que conforman esta categoría, la presencia de CE en concentraciones mínimas en el medio ambiente plantea múltiples desafíos, como la dificultad para realizar muestreos precisos, la interferencia de la matriz ambiental en su detección y los complejos procesos requeridos para su análisis. Estas dificultades incrementan significativamente los costos asociados a la investigación de los CE y limitan la posibilidad de estudiar a fondo su impacto ambiental.

De acuerdo con (Guale, 2020), el sector farmacéutico en Ecuador ha experimentado transformaciones significativas en los niveles de producción y en su cadena de comercialización a nivel nacional. Esto se debe, en parte, a la implementación del Decreto

118 promulgado el 23 de octubre de 2009, que eliminó los derechos de patente de ciertos laboratorios farmacéuticos, esta medida busca garantizar el acceso libre a medicamentos considerados esenciales para la población, especialmente aquellos necesarios para el tratamiento y cura de diversas enfermedades, a través de la emisión de licencias obligatorias de producción, se planteó una cobertura inicial parcial en un plazo de dos años tras la entrada en vigor del decreto, con el objetivo de alcanzar una cobertura total para 2013, consolidando su aplicación plena.

La cefalexina es un antibiótico de uso médico y veterinario, que pertenece a las cefalosporinas de primera generación y tiene un efecto bactericida, dirigido principalmente contra bacterias aerobias grampositivas, especialmente cocos, su aplicación clínica abarca el tratamiento de infecciones respiratorias, otitis media, afecciones cutáneas, infecciones urinarias, problemas dentales y adenitis cervical. Los efectos secundarios son poco comunes y suelen limitarse a alteraciones gastrointestinales y síntomas generales leves, (Pineda et al., 2022).

Estudios revelan que especialmente en América del Sur y América del Norte, la resistencia a los antibióticos ha aumentado en las cefalosporinas y fluoroquinolonas. En Colombia la cefalexina tiene un consumo importante, ocupando incluso el tercer lugar con un 95% en ventas entre los antibióticos más consumidos. En Ecuador por su parte, lo encontramos como el segundo antibiótico más usado en clínicas, hospitales y hogares. (Perea 2019)

Según Vallejo *et al.* (2017) en un estudio realizado en un centro de salud de la ciudad de Guaranda (Ecuador), de los desechos hospitalarios generados (940.3 Kg), solo el 3.1% (29.6 Kg aproximadamente) correspondió a desechos farmacéuticos, y según Zambrano (2015) en un estudio realizado en el Hospital Rodríguez Zambrano, ubicado en la ciudad de Manta (Ecuador), los desechos infecciosos fármacos correspondieron a 38 Kg anuales en 2011, siendo uno de los más bajos en comparación con otros desechos generados. Determinando así que son producidos en menor cantidad que el resto de los desechos, sin embargo, estas cantidades son suficientes para que puedan tener influencia negativa debido a su inadecuada gestión que generalmente es muy común.

Por todo lo anteriormente expuesto, el presente trabajo de investigación evaluó el riesgo ambiental del fármaco cefalexina utilizando la especie *Danio rerio* como bioindicador.

2. METODOLOGÍA

2.1. Aclimatación de los Peces

Alevines del pez *Danio rerio* fueron utilizados en ensayos de exposición no forzada para evaluar la potencial toxicidad del fármaco cefalexina. Los organismos fueron obtenidos en tiendas de acuarios. Una vez en el laboratorio los organismos se aclimataron durante una semana antes de iniciar los ensayos. Los organismos se mantuvieron a una temperatura de entre 22 – 26 °C y fotoperiodo controlado (12 h luz:12 h oscuridad). Los acuarios se ubicaron en un sitio tranquilo de acuerdo con las pautas de bienestar animal de la Directiva de la Unión Europea 2010/53 sobre el uso de animales con fines científicos. Un total de 200 individuos de pez cebra colocados en 2 cubetas de plásticos (200 organismos/cubeta) con un volumen de agua de cultivo de 9L en aireación constante. Durante el proceso de aclimatación los organismos se alimentaron ad libitum con hojuelas para peces.

2.2. Ensayo de exposición no forzada

Alevines de *Danio rerio* fueron utilizados en ensayos de fuga (avoidance) para evaluar la potencial toxicidad del fármaco cefalexina. Los ensayos de exposición no forzada son una herramienta útil que nos permiten conocer la capacidad de los organismos a percibir contaminantes e ir a zonas menos contaminadas. El experimento fue realizado en un sistema de multicompartimiento, este sistema estaba conformado por siete compartimientos, cada uno contaba con una longitud de 27 cm y un volumen de 300 ml, de forma general este sistema de multicompartimiento tiene una longitud de 189 cm y una capacidad para un volumen de 2100 ml. (Fig.1)

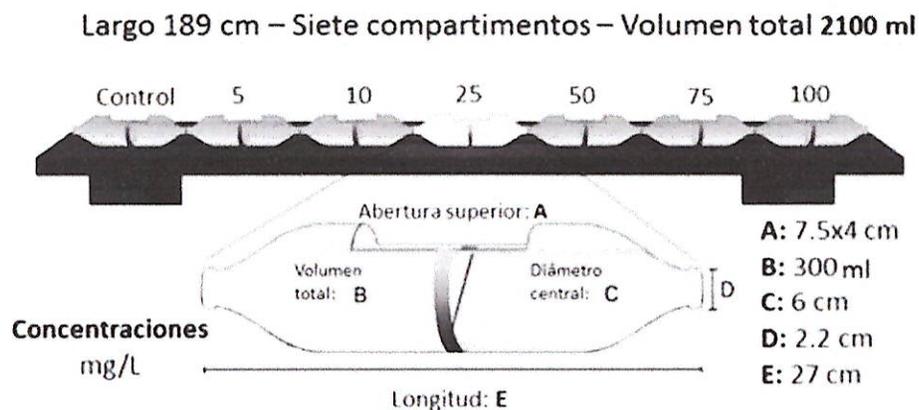


Fig.1 Sistema multicompartimentado para los ensayos de exposición no forzada

Un gradiente de contaminación lineal fue creado con seis concentraciones de exposición. Las concentraciones utilizadas fueron: 50, 100, 200, 400, 600, 800 mg/L de cefalexina, más un control (0 mg/L). Las concentraciones de cefalexina fueron preparadas a partir cápsulas de 500 mg de la industria farmacológica La Santé. Cada concentración fue un tratamiento de exposición. Estos tratamientos fueron colocados de forma individual en un compartimento del sistema tal como describe Araújo et al. (2014). Cada tratamiento y el control se testaron por triplicado. Una vez preparado el gradiente lineal de contaminación, se introdujeron tres organismos en cada compartimento, con un total de 21 organismos por sistema, y 63 organismos por test. Los experimentos se llevaron a cabo en total oscuridad. Se revisó la distribución de los organismos en el sistema cada hora durante 4 horas (tiempo de duración del ensayo).

2.3. Procesamiento de datos

2.3.1. Análisis estadístico

La normalidad de los datos fue revisada a través de la prueba de Shapiro Wilk, la homocedasticidad se verificó a través de la prueba de Levene. Un ANOVA de dos vías fue aplicado para determinar si la respuesta observada en los organismos estaba relacionada con los tratamientos de exposición, el tiempo, o la interacción de ambos. Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el uso del programa Insta Pad Graphic.

2.3.2. Cálculo de fuga /evasión

El cálculo de la fuga se basó en el método descrito por Moreira-Santos et al. 2008:

$$\text{Fugados} = (\text{NE} - \text{NO})$$

Donde:

(NE)= número de organismos esperados,

(NO)= número de organismos observados.

Para calcular la evasión (fuga) en porcentajes (%) se utilizará la fórmula:

$$\text{Fuga} = (\text{Fugados} / \text{NE}) * 100.$$

Donde:

NE es el número de organismos que se espera en cada compartimento, considerando una distribución homogénea de los organismos observados, lo que supone ninguna preferencia para 10 cualquier concentración de exposición. Se calculará con el número total de organismos observados dentro de los compartimentos, y dividido entre el número correspondiente al compartimento. Por ejemplo, para la sección más contaminada (#7; 100% de agua del test), el número de organismos que se espera es igual al número total de organismos observados dentro de las secciones #1 a #7 dividido para el número de la sección, en este caso (es decir, 7).

NO es igual a los organismos observados en cada compartimento, sumados a los demás compartimentos con concentraciones más altas dentro de un mismo sistema.

3. RESULTADOS

Ensayo de exposición no forzada (Ensayo de fuga o evasión)

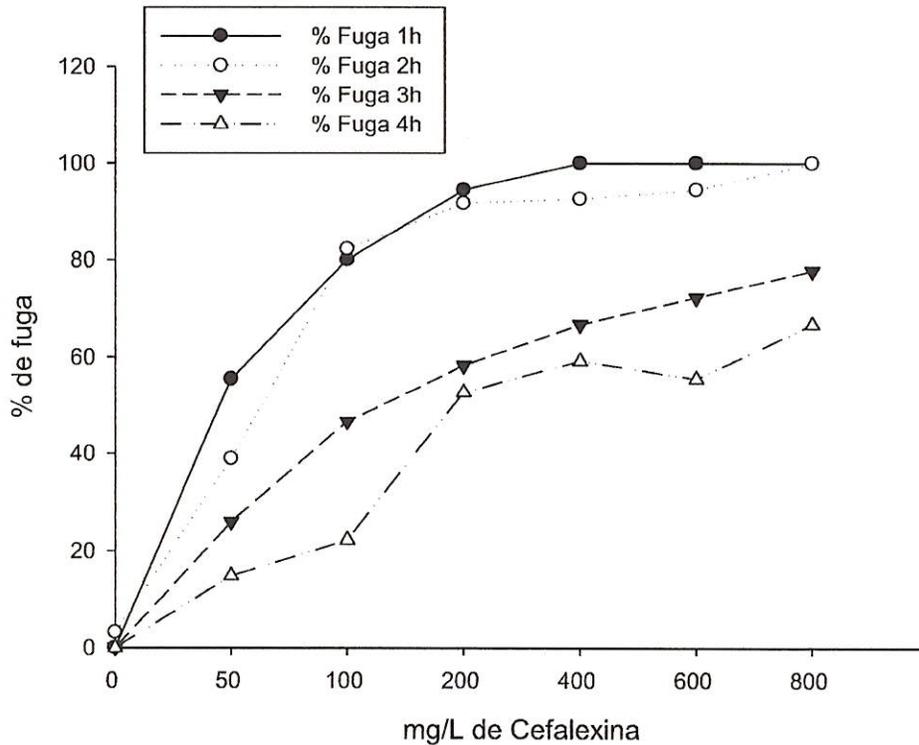


Fig. 2 Porcentaje de fuga del pez *Danio rerio* expuesto a un gradiente de contaminación de cefalexina

En la figura 2 se puede observar la marcada respuesta de fuga de la especie *D. rerio* desde la primera hora ensayo, mostrando porcentajes de fuga de 55,5%, 80,0%, 94,4%, (50, 100, 200 mg/L cefalexina respectivamente) y 100% en las concentraciones de 400, 600 y 800 mg/L de cefalexina. En la segunda hora de ensayo se mantiene el mismo comportamiento de evasión. A partir de la tercera hora de ensayo hay un descenso de la respuesta de fuga, sin embargo, se mantienen porcentajes de fuga por encima del 50% a partir de la concentración de 200 mg/L de cefalexina. El ANOVA de dos vías determinó que la respuesta observada en el pez *D. rerio* estuvo relacionada con la concentración de exposición ($p < 0,05$) y no al tiempo de exposición ($p > 0,05$)

4. DISCUSIÓN

La cefalexina es un antibiótico de uso frecuente que permite combatir las infecciones causadas por bacterias gramnegativas y grampositivas, y es de gran demanda debido a que presenta poca toxicidad y un amplio margen terapéutico según señalan distintos autores (Pereira & Pérez, 2024). Sin embargo, su uso excesivo y la eliminación inadecuada de residuos han llevado a su presencia en el medio ambiente, especialmente en cuerpos de agua. La cefalexina tiene una tasa de biotransformación de solo el 10%, llegando a ser excretados el 90% restante a través de la orina. (Perea 2019), llega a los cuerpos de agua y se acumulan en los tejidos de los animales acuáticos que, al igual que otros fármacos causan grandes afectaciones al intestino, hígado, riñón, incluso causando variaciones genéticas.

Una investigación realizada por Pérez (2003) sobre comparación de extractos vegetales con posible actividad biológica utilizando los crustáceos *Artemia salina* y *Thamnocephalus platyurus*, se evaluaron diez extractos vegetales y cinco fármacos, entre ellos la cefalexina. Se utilizaron concentraciones de 10 a 1000 mg/L y se hizo la revisión de resultados a las 24 y 48 horas, y no se evidenció mortalidad ni sensibilidad de los organismos aún en la concentración de 1000 mg/L de cefalexina. Sin embargo, la respuesta de evasión observada en *Danio rerio* en el presente estudio ante la exposición a cefalexina, destaca la potencial toxicidad de este antibiótico en los ecosistemas acuáticos. Según (Oliveira et al., 2014) la fuga representa una rápida respuesta defensiva de los organismos expuestos a un contaminante. Considera el desplazamiento de los organismos a zona menos contaminada o donde se sientan menos afectados (Moreira-Santos et al., 2008), para garantizar la supervivencia de la especie. El comportamiento de fuga se considera una herramienta relevante en la evaluación del riesgo ecológico (Lopes et al., 2004; Rosa et al., 2008), enfocada en predecir posibles efectos de la contaminación en la distribución espacial de organismos.

La legislación europea menciona que una sustancia puede ser potencialmente peligrosa para el ambiente cuando en los ensayos agudos sobre *Daphnia magna* se obtienen CE 50 o CL 50 menores a 100 mg/L. En nuestro estudio, aunque no se realizaron ensayos agudos estáticos, sino ensayos de exposición no forzada se pudo observar una respuesta de fuga/evasión determinante desde la primera hora de ensayo a partir de los 50 mg/L de cefalexina. El comportamiento de fuga es una herramienta valiosa en las evaluaciones de

riesgo ecológico, ya que refleja la rápida reacción de los organismos ante contaminantes. Estudios han demostrado que *D. rerio* responde incluso a bajas concentraciones de cefalexina en el medio ambiente, presentando efectos como disminución del peso corporal y alteraciones en su sistema de crecimiento. (González-Pleiter, 2013)

La exposición a mezclas de antibióticos puede tener una acción tóxica significativa sobre los productores primarios de los ecosistemas, como cianobacterias y algas verdes, incluso a bajas concentraciones. Estas mezclas pueden afectar la base de la cadena alimentaria acuática, lo que podría tener repercusiones en todo el ecosistema. (Milquez & Montagut, 2023). Un desafío adicional al investigar los efectos de la contaminación química en los cuerpos de agua es que los contaminantes rara vez se encuentran en forma aislada; más bien, aparecen como mezclas complejas de numerosos compuestos químicos.

5. CONCLUSIÓN

El antibiótico cefalexina representa un riesgo ambiental para los organismos acuáticos ya que provocó una marcada respuesta de fuga en los juveniles de la especie *D. rerio*. Por otra parte, la respuesta observada en el pez *Danio rerio* válida el uso de esta especie como bioindicador en la evaluación de la potencial toxicidad de este fármaco.

Bibliografía

- Baña, A. (2020). Pez cebra (*Danio rerio*) como modelo de infección para el estudio de la respuesta inmune innata antiviral en peces . Obtenido de https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/27093/BanaCastro_Antia_TFG_2020.pdf?sequence=2
- Cabascano, T., & Ortiz, K. (2019). Evaluación de la eficacia de tratamientos de aguas residuales sintéticas utilizando peces cebra (*Danio rerio*) como bioindicador en un sistema de exposición no forzada . Obtenido de <https://bibdigital.epn.edu.ec/bitstream/15000/20572/1/CD%2010068.pdf>
- Guale, O. (2020). “Análisis de la posición comercial de las cadenas farmaceuticas y su incidencia en la economía de las farmacias independientes del cantón Paján”. Obtenido de <https://repositorio.unesum.edu.ec/bitstream/53000/2359/1/Proyecto%20de%20Investigaci%C3%B3n.%20Omar%20Guale.pdf>
- Lopes, I; Baird, D; Ribeiro, R. 2004. Avoidance of Copper Contamination by Field Populations of *Daphnia longispina*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, Vol. 23, No 7, pp. 1702-1708.
- Milquez, H., & Montagut, J. (2023). Impacto de los contaminantes emergentes en el entorno acuático y los tratamientos para el control y remoción en los cuerpos hídricos. Revisión literaria. Obtenido de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-30332023000300027
- Moreira-Santos, M; Donato, C; Lopes, I; Ribeiro, R. 2008. Avoidance test with small fish: Determination of the median avoidance concentration and of the lowest-observed- effect gradient. *Environmental Toxicology Chemistry*, 27(7), 1576-1582.
- Moreno, P., Puerto, N., Agudelo, R., & Villamil, E. (2022). Remoción de cefalexina en solución acuosa empleando ozono y radiación UV. Obtenido de

<https://revistas.utadeo.edu.co/index.php/mutis/article/view/Remocion-cefalexina-solucion-acuosa-empleando-ozono-radiacion-UV>

Oliveira, C; Almeida, J. R; Guilhermino, L; Soares, A. M. V. M; Gravato, C. 2014. Swimming velocity, avoidance behavior and biomarkers in *Palaemon serratus* exposed to fenitrothion. *Chemosphere*, Vol. 90, pp. 936-944.

OMS. (2023). *Buenas prácticas en farmacia* . Obtenido de <https://www.fip.org/file/1479#:~:text=1%20Los%20farmac%C3%A9uticos%20son%20profesionales,m%C3%A1ximo%20de%20sus%20tratamientos%20farmacol%C3%B3gicos>.

Pereira, S., & Pérez, E. (2024). Evaluación de la calidad fisicoquímica en cápsulas de cefalexina 500 mg. Obtenido de https://revistas.tec.ac.cr/index.php/tec_marcha/article/view/6662

Pineda, O., Fortún, A., Carballo, J., & Hernández, J. (2022). Nefritis túbulo intersticial aguda por cefalexina, a propósito de un caso. Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942022000600019

Ramos, A. (2023). Efectos del consumo de agua contaminada en la calidad de vida de las personas. Obtenido de [file:///C:/Users/Julissa%20Mendoza/Downloads/Dialnet-EfectosDelConsumoDeAguaContaminadaEnLaCalidadDeVida-9257829%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Julissa%20Mendoza/Downloads/Dialnet-EfectosDelConsumoDeAguaContaminadaEnLaCalidadDeVida-9257829%20(1).pdf)

Rodea, I. (2016). *Cómo afectan los residuos de los medicamentos sobre la vida acuática* . Obtenido de <https://www.fundacionareces.es/fundacionareces/es/comunicacion/blog/como-afectan-los-residuos-de-los-medicamentos-sobre-la-vida-acuatica.html>

Vargas, R. (2019). *Pez cebra como modelo de investigación emergente*. Obtenido de https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-87712017000400086