

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERIA

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

ÁREA ACADÉMICA DE BIOLOGÍA

LABORATORIO DE ETNOBOTÁNICA

**ANTIBACTERIANOS DE PLANTAS MEDICINALES PARA
CONTRIBUIR AL CONTROL DE LA CONTAMINACIÓN POR
ANTIBIÓTICOS Y BACTERIAS MULTIRRESISTENTES**

TESIS

**QUE PARA OBTENER
EL TÍTULO DE DOCTOR EN CIENCIAS AMBIENTALES**

PRESENTA

M. EN C. JESÚS ALAN REYES SILVA

DIRECTORES DE TESIS

DR. ALBERTO JOSÉ GORDILLO MARTÍNEZ

DR. MIGUEL ANGEL VILLAVICENCIO NIETO

Enero 2016



M. en A. JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO
 DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
 P R E S E N T E

Por este conducto le comunico que el Comité Revisor asignado al alumno M. en C. **Jesús Alan Reyes Silva**, del “Doctorado en Ciencias Ambientales”, con número de cuenta **104835**, que presenta el manuscrito de tesis titulado “**Antibacterianos de plantas medicinales para contribuir al control de la contaminación por antibióticos y bacterias multirresistentes**”, después de revisar el trabajo antes referido, ha decidido autorizar la impresión del mismo hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación se registran las firmas de conformidad de los integrantes del Comité Revisor.

PRESIDENTE	Dr. J. Jesús Martín Torres Valencia
SECRETARIO	Dr. Miguel Angel Villavicencio Nieto
VOCAL	Dr. Alberto José Gordillo Martínez
SUPLENTE	Dra. Griselda Pulido Flores

[Handwritten signatures on lines]
 Miguel A. Villavicencio Nieto

Sin otro particular, reitero a Usted la seguridad de mi atenta consideración.

ATENTAMENTE

“Amor, Orden y Progreso”
 Mineral de la Reforma, Hgo. 8 de diciembre del 2015.

[Handwritten signature]



Dr. Orlando Ávila Pózos
 Director del ICBI

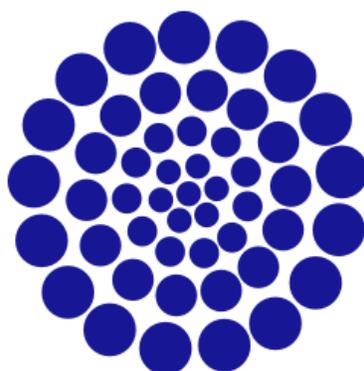


Ciudad del Conocimiento
 Carretera Pachuca - Tulancingo km. 4.5
 Colonia Carboneras
 Mineral de la Reforma, Hidalgo, México, C.P. 42184
 Tel. +52 771 7172000 exts 2231, Fax 2109
 direccion_icbi@uaeh.edu.mx

www.uaeh.edu.mx

AGRADECIMIENTOS

Por los recursos aportados y por la beca otorgada durante los estudios de posgrado para la realización de esta tesis se agradece a:



CONACYT

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

- ❖ Agradezco la colaboración de los integrantes del Comité Revisor por sus comentarios y correcciones en todo el proceso del doctorado y elaboración de tesis, Dr. J. Jesús Martín Torres Valencia, Dr. Alberto José Gordillo Martínez y Dra. Griselda Pulido Flores.
- ❖ Al Dr. Miguel Ángel Villavicencio Nieto y a la Química Blanca Estela Pérez Escandón y por su gran apoyo en mi formación académica.
- ❖ Al M. en C. Antonio Alvares Delgadillo por la ayuda en la realización de los análisis estadísticos
- ❖ Al M. En C. Miguel A. Islas Santillán por el apoyo en la elaboración de las formulas químicas.
- ❖ A mis padres y a mi hermano por su constante apoyo en cada uno de los procesos de mi formación académica, y sobre todo el cariño que me proporcionan.
- ❖ A Rosario por apoyarme en los trabajos realizados durante la elaboración de esta tesis, y proporcionarle el tiempo que no pude darles a Yoltzin y a Yune.
- ❖ A Yune por tolerar el tiempo que le dedique al doctorado y comprender maduramente que hay tiempo para todo.
- ❖ A mi tía Viky por su apoyo en el tiempo que realice mis estudios de posgrado y siempre estar pendiente en la culminación de esta tesis.
- ❖ A Jesús Acosta por la ayuda en la reactivación de las bacterias, mientras realizaba la culminación de la tesis.
- ❖ A mis tíos Inés y Gerardo, por la ayuda que me proporcionaron y sobre todo por su amistad.
- ❖ A mis compañeros del laboratorio por las opiniones y observaciones en los bioensayos realizados.

Contenido.....	i
Índice de figuras.....	iv
Índice de tablas.....	vii
Índice de anexos.....	ix
1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Antecedentes	4
4. Justificación	9
5. Hipótesis	11
6. Objetivos	12
7. Metodología	13
7.1 Área de estudio.....	13
7.2 Entrevistas.....	14
7.3 Análisis de entrevistas.....	16
7.4 Evaluación de potencial de riesgo ambiental y efectos a la salud (EPRAS) por presencia de uso de antibióticos en Hidalgo, México.....	17
7.5 Toma de muestra y análisis bacteriológico de aguas residuales.....	25
7.6 Pruebas bioquímicas para la identificación de <i>Staphylococcus aureus</i>	26
7.7 Pruebas bioquímicas para la identificación de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27
7.8 Determinación de sensibilidad a antibióticos.....	28
7.9 Selección de plantas para bioensayos.....	29
7.10 Recolección de material vegetal.....	30
7.11 Obtención de extractos etanólicos.....	31
7.12 Actividad antibacteriana de extractos etanólicos.....	31
7.13 Bioensayos para determinar la presencia de inhibidores de la bomba de Eflujo de Multirresistencia bacteriana.....	32
7.14 Análisis estadísticos.....	34

7.15 Información bibliográfica de los principios activos de las plantas medicinales estudiadas.....	35
8. Resultados.....	36
8.1 Entrevistas.....	36
8.2 Análisis de entrevistas.....	38
8.2.1 Información obtenida en las entrevistas dirigidas a personas que recibieron tratamiento con antibióticos.....	38
8.2.2 Información obtenida en las entrevistas realizadas en la red social de Facebook utilizando el software Survey Monkey.....	50
8.2.3 Información obtenida en las entrevistas dirigidas a personal de farmacias..	55
8.2.4 Desechos de antibióticos al medio ambiente en el estado de Hidalgo.....	60
8.2.5 Información obtenida en las entrevistas dirigidas a personal de farmacias de Centros de Salud de la Jurisdicción Sanitaria No 1 correspondiente a Pachuca.....	65
8.2.6 Desechos de antibióticos al medio ambiente de Centros de Salud de la Jurisdicción Sanitaria no 1 correspondiente a Pachuca.....	66
8.2.7 Evaluación de potencial de riesgo ambiental y efectos a la salud por presencia de uso de antibióticos en, Hidalgo.....	72
8.3 Área de muestreo de aguas residuales e identificación de cepas bacterianas.....	74
8.4 Determinación de sensibilidad de cepas a antibióticos.....	76
8.5 Selección de especies de plantas para bioensayos.....	79
8.6 Ensayos de actividad antibacteriana de extractos etanólicos de plantas en <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	80

8.7 Ensayos de actividad antibacteriana de extractos etanólicos de plantas en <i>Staphylococcus aureus</i>	83
8.8 Ensayos de actividad antibacteriana de extractos etanólicos de plantas en <i>Salmonella</i> sp.....	87
8.9 Bioensayos para determinar la presencia de inhibidores de la bomba de eflujo de multirresistencia bacteriana, extracto/antibiótico (semilla <i>I. stans</i>).....	89
8.10 Determinación de sensibilidad antibiótica sobre cepas de <i>Vibrio cholera</i> O1 Ogawa, <i>Vibrio cholera</i> O1 Inaba y <i>Vibrio cholera</i> NOO1.....	95
8.11 Ensayos de actividad antibacteriana de extractos de plantas en <i>Vibrio cholera</i> O1 Ogawa, <i>Vibrio cholera</i> O1 Inaba y <i>Vibrio cholera</i> NOO1.....	97
9. Discusión	102
10. Conclusión	107
11. Literatura citada	109

Índice de Figuras

Figura 1. Área de estudio en donde se muestran las regiones económicas y municipios seleccionados para hacer entrevistas.....	13
Figura 2a. Cuestionarios para realizar entrevistas a personas de los municipios.....	15
Figura 2b. Cuestionarios para realizar entrevistas a farmacias particulares e instituciones.....	16
Figura 3a. Efecto nulo en antibiogramas producidos por antibióticos y extractos.....	33
Figura 3b. Efecto por combinación de extracto de planta y antibiótico.....	34
Figura 4a. Centro de Salud Urbano de Ixmiquilpan donde se realizaron entrevistas estructuradas a pacientes que recibieron tratamiento con antibióticos.....	36
Figura 4b. Hospital regional de la Huasteca (Huejutla) donde se realizaron entrevistas estructuradas a pacientes que recibieron tratamiento con antibióticos.....	37
Figura 4c. Centro de Salud de Tizayuca donde se realizaron entrevistas estructuradas a pacientes que recibieron tratamiento con antibióticos.....	37
Figura 5. Porcentaje de uso de antibióticos.....	39
Figura 6. Mención de uso de antibióticos para enfermedades infecciosas.....	41
Figura 7. Mención de eficacia de los antibióticos.....	43
Figura 8. Disposición de antibióticos sobrantes.....	45
Figura 9. Disposición de antibióticos caducados.....	47
Figura 10. Porcentaje de mención de uso de plantas para tratar enfermedades.....	49
Figura 11. Porcentaje de mención de eficacia de plantas medicinales.....	50
Figura 12. Porcentaje de sexos de los encuestados.....	51
Figura 13. Porcentaje de uso de antibióticos.....	51
Figura 14. Mención de uso de antibióticos para enfermedades.....	52
Figura 15. Mención de eficacia de antibióticos.....	53
Figura 16. Disposición de antibióticos sobrantes.....	54

Figura 17. Uso de plantas medicinales para tratar infecciones.....	54
Figura 18. Porcentaje de mención de eficacia de plantas medicinales.....	55
Figura 19a. Suministro de antibióticos por año en el estado de Hidalgo.....	59
Figura 19b. Desechos de antibióticos al medio ambiente por año en el estado de Hidalgo.....	64
Figura 20. Desechos de antibióticos al medio ambiente por año en Pachuca....	71
Figura 21. Agrupación de antibióticos clasificados por su potencial de riesgo ambiental y efectos a la salud.....	74
Figura 22. Foto satelital de Tula Hidalgo, en donde se observa la ubicación donde se tomó la muestra.....	75
Figura 23a. Antibiograma sobre <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , donde se observan diferentes antibióticos y zonas de inhibición.....	77
Figura 23b. Antibiograma sobre <i>Salmonella</i> sp., donde se observan diferentes antibióticos y zonas de inhibición.....	78
Figura 23c. Antibiograma sobre <i>Staphylococcus aureus</i> , donde se observan diferentes antibióticos y zonas de inhibición.....	79
Figura 24a. Zonas de inhibición causados por el extracto de <i>Lippia graveolens</i> en <i>P. aeruginosa</i> a diferentes concentraciones ($\mu\text{g/ml}$).....	82
Figura 24b. Zonas de inhibición causados por el extracto de <i>Poliomintha longiflora</i> en <i>P. aeruginosa</i> a diferentes concentraciones ($\mu\text{g/ml}$).....	82
Figura 24c. Zonas de inhibición causados por el extracto de <i>Heterotheca inuloides</i> en <i>P. aeruginosa</i> a diferentes concentraciones ($\mu\text{g/ml}$).....	83
Figura 25a. Zonas de inhibición causados por el extracto de <i>Lippia graveolens</i> en <i>S. aureus</i> a diferentes concentraciones ($\mu\text{g/ml}$).....	85
Figura 25b. Zonas de inhibición causados por el extracto de <i>Gnaphalium oxyphyllum</i> en <i>S. aureus</i> a diferentes concentraciones ($\mu\text{g/ml}$).....	85
Figura 25c. Zonas de inhibición causados por el extracto de <i>Chrysactinia mexicana</i> en <i>S. aureus</i> a diferentes concentraciones ($\mu\text{g/ml}$).....	86
Figura 26a. Zonas de inhibición causados por el extracto de <i>Poliomintha longiflora</i> en <i>Salmonella</i> sp. a diferentes concentraciones ($\mu\text{g/ml}$).....	88

Figura 26b. Zonas de inhibición causados por el extracto de <i>Lippia graveolens</i> en <i>Salmonella</i> sp. a diferentes concentraciones ($\mu\text{g/ml}$).....	88
Figura 26c. Zonas de inhibición causados por el extracto de <i>Chrysactinia mexicana</i> en <i>Salmonella</i> sp. a diferentes concentraciones ($\mu\text{g/ml}$).....	89
Figura 27a. Sinergismos en diferentes antibióticos sobre <i>S. aureus</i> , en donde se observan diferentes zonas de inhibición, de lado izquierdo antibiótico y derecho antibióticos/extracto.....	90
Figura 27b. Antagonismos en diferentes antibióticos sobre <i>P. aeruginosa</i> , en donde se observan diferentes zonas de inhibición, de lado izquierdo antibiótico y derecho antibióticos/extracto.	90
Figura 27c. Sinergismos en el antibiótico de cloranfenicol sobre <i>Salmonella</i> sp., de lado izquierdo antibiótico y derecho antibióticos/extracto.....	90
Figura 28. Análisis discriminante de las especies de plantas estudiadas.....	101

Índice de Tablas

Tabla 1. Interpretación de la zona de inhibición de los antibacterianos más utilizados a categorías de sensibilidad.....	29
Tabla 2. Antibióticos más suministrados por municipio y datos de farmacocinética.....	56
Tabla 3. Antibióticos desechados al medio ambiente por municipio.....	61
Tabla 4. Antibióticos más suministrados en el municipio de Pachuca.....	65
Tabla 5. Antibióticos desechados al medio ambiente en municipio de Pachuca..	68
Tabla 6. Potencial de riesgo de antibióticos.....	72
Tabla 7. Antibiogramas en <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Salmonella sp.</i> Cada cifra es el promedio de tres réplicas y tres experimentos de los diámetros en mm de las zonas de inhibición.....	76
Tabla 8. Especies de plantas seleccionadas para este estudio.....	79
Tabla 9. Actividad antibacteriana de los extractos etanólicos de las especies de plantas ensayadas en <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Las cifras son la media \pm error estándar de tres réplicas y tres experimentos de los diámetros de las zonas de inhibición (mm).....	81
Tabla 10. Actividad antibacteriana de los extractos etanólicos de las especies de plantas ensayadas en <i>Staphylococcus aureus</i> , Las cifras son la media \pm error estándar de tres réplicas y tres experimentos de los diámetros de las zonas de inhibición (mm).....	84
Tabla 11. Actividad antibacteriana de los extractos etanólicos de las especies de plantas ensayadas en <i>Salmonella sp.</i> , Las cifras son la media \pm error estándar de tres réplicas y tres experimentos de los diámetros de las zonas de inhibición (mm).....	87
Tabla 12. Actividad antibacteriana en <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> y <i>Salmonella sp.</i> Cada cifra es el promedio de tres réplicas de los diámetros en mm de las zonas de inhibición. En azul corresponden solamente a antibiótico y en negro antibiótico/extracto semilla.....	91

Tabla 13. Actividad antibacteriana en <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> y <i>Salmonella</i> sp. Cada cifra es el promedio de tres réplicas de los diámetros en mm de las zonas de inhibición. En azul corresponden solamente a antibiótico y en negro antibiótico/extracto raíz.....	93
Tabla 14. Actividad antibacteriana en <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> y <i>Salmonella</i> sp. Cada cifra es el promedio de tres réplicas de los diámetros en mm de las zonas de inhibición. En azul corresponden solamente a media del extracto y en negro extracto/extracto semilla.....	94
Tabla 15. Actividad antibacteriana en <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> y <i>Salmonella</i> sp. Cada cifra es el promedio de tres réplicas de los diámetros en mm de las zonas de inhibición. En azul corresponden solamente a media del extracto y en negro extracto/extracto raíz.	95
Tabla 16. Antibiogramas en <i>Vibrio cholera</i> O1 ogawa, <i>Vibrio cholera</i> O1 inaba y <i>Vibrio cholera</i> NOO1. Cada cifra es el promedio de tres réplicas y tres experimentos de los diámetros en mm de las zonas de inhibición.....	96
Tabla 17. Actividad antibacteriana en O1 Ogawa, y O1 Inaba. Cada cifra es el promedio de tres réplicas de los diámetros en mm de las zonas de inhibición...	98
Tabla 18. Análisis de funciones discriminantes de concentraciones por bacteria, la varianza explicada total se retuvo por cuatro FD con $P < 0.0001$	99
Tabla 19. Análisis de Funciones discriminantes de las dos concentraciones que aportaron mayor información.....	100

Índice de anexos

Anexo 1. Revisión de metabolitos secundarios.....	141
Anexo 2. Información etnobotánica de especias de plantas.....	174
Anexo 3. Información para realizar potencial de riesgo.....	183

1. RESUMEN.

La resistencia bacteriana es una problemática ambiental y un riesgo latente a nivel mundial, que puede estar relacionada a una amplia gama de antibióticos distribuidos en aguas de hospitales, residuales, superficiales, subterráneas e incluso agua potable. En Hidalgo no se ha estudiado la contaminación por antibióticos y su posible relación con la presencia de bacterias multirresistentes en el ambiente, así como la propuesta de soluciones alternas a esa resistencia. Este trabajo se realizó con el objetivo de analizar la problemática de la presencia de antibióticos y de bacterias resistentes en el medio ambiente en el estado de Hidalgo y el potencial de las plantas medicinales como alternativa de solución. La información acerca del suministro y disposición de estos medicamentos se obtuvo por medio de entrevistas al público en general a través de una red social y a pacientes del sector salud y personal de farmacias, se determinó que los antibióticos se desechan principalmente en la basura, que Tula es el municipio donde se deshecha una mayor cantidad de antibióticos al ambiente. Se determinó que ciprofloxacino es el antibiótico que presenta un mayor potencial de riesgo ambiental. Del río Tula se aislaron *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *Salmonella* sp. La sensibilidad de estas cepas, ante 12 antibióticos de mayor frecuencia de uso mostró que *S. aureus* es resistente a los 12 antibióticos; *P. aeruginosa* es resistente a 9 antibióticos y *Salmonella* sp. fue sensible a Amikacina y a Netilmicina e intermedio con Cefotaxima y Pefloxacina, por lo que se les clasificó como multirresistentes. Se evaluó la actividad antibacteriana de 13 especies de plantas medicinales previamente identificadas en las cepas aisladas. Nueve extractos de plantas medicinales estudiadas produjeron zonas de inhibición del crecimiento bacteriano. En el análisis discriminante, basado en el diámetro de las zonas de inhibición de los extractos y sus concentraciones, se formaron cinco grupos de plantas, un grupo con *Poliomintha longiflora*, *Chrysactinia mexicana* y *Gnaphalium oxyphyllum*, que fueron consideradas las plantas más activas del estudio porque inhibieron el crecimiento de estas bacterias, en particular *C. mexicana*, que fue la única que mostró inhibición en las tres bacterias desde 400 µg/ml. Para determinar la presencia de inhibidores de la bomba de eflujo de multirresistencia se combinaron extracto de la *Ipomoea stans* y antibióticos de mayor frecuencia, teniendo como resultados que en *S. aureus* presentó cuatro sinergismos con diferencias significativas, en *P. aeruginosa* se presentaron cuatro antagonismos significativos y en *Salmonella* sp. presentó un solo sinergismo. La mayoría de las plantas estudiadas mostró actividad antibacteriana. Los resultados contribuyen a comprobar las propiedades medicinales que se atribuyen a estas plantas, validar su uso y evidenciar su potencial en el control de la multirresistencia bacteriana.

2. INTRODUCCIÓN

La biodiversidad es uno de los pilares del planeta, incluyendo la vida humana (Romanelli, *et al.*, 2015). En efecto, no hay aspecto del bienestar y de la salud humana que no dependa directa o indirectamente en la variedad de la vida (Ostfeld and Keesing, 2013), en particular las plantas que universalmente se reconocen como una parte vital de la diversidad biológica del mundo y esenciales para el bienestar humano, en especial las medicinales, tan ampliamente utilizadas que representan el más grande uso humano del mundo natural y constituyen una vasta fuente de ingredientes para las medicinas de importancia mundial (Hamilton, 2003; 2008), en particular de antimicrobianos (Murganathan and Pabblithi, 2012). Esto último es de interés ya que las enfermedades infecciosas siguen siendo una de las primeras causas de muerte y lo seguirán siendo en las próximas décadas (Bygbjerg, 2012) tendiendo a agravarse por el desarrollo de la resistencia a los antibióticos y más aún, por el incremento de cepas bacterianas multirresistentes, muchas de las cuales son insensibles a los antibióticos conocidos (CDC, 2013), situación que ha dado lugar a la emisión de alertas para reconocer a la resistencia a los antibióticos como uno de los más críticos retos para la salud humana y desarrollar una estrategia global para contener esa amenaza (Ghafur *et al.*, 2012; CDC, 2013; WHO, 2014). Se han detectado bacterias multirresistentes en el ambiente, lo que se reconoce como una forma de contaminantes emergentes y un problema ecológico (Kümmerer, 2004), cuyo origen e incremento se asocia a la presencia de antibióticos como otra forma de contaminación emergente (Pruden *et al.*, 2006; Kümmerer, 2009). Ambos tipos de contaminación están relacionados,

los antibióticos en el ambiente se asocian al incremento de bacterias resistentes (Kümmerer, 2004) y constituyen un riesgo para la salud; por ejemplo, algunas especies de plantas capturan antibióticos presentes en el suelo y los consumidores de esas plantas están expuestos a adquirir esas sustancias (Seo, *et al.*, 2010) además de la posibilidad de entrar en contacto con esos microorganismos y afectar la salud.

Dado el uso universal de los antibióticos, ésta se considera una problemática global (Zhang, *et al.*, 2006; Howell, 2013). Así, en México (Amábile-Cuevas, *et al.*, 2010) y en Hidalgo (Gibson, *et al.*, 2010) se han detectado antibióticos y bacterias resistentes en el ambiente, sin embargo, en el país los trabajos son escasos, además de que hacen falta propuestas con alternativas de solución.

Éste es el primer trabajo de investigación que diagnóstica la problemática de los antibióticos y bacterias resistentes en el ambiente en el estado de Hidalgo y en el que se explora el potencial de las plantas medicinales para contribuir su resolución.

MARCO TEÓRICO

3. ANTECEDENTES

Los antibióticos son indudablemente el grupo de fármacos más utilizados en la terapia humana y animal, de manera que, en el periodo 2010-2015 se consumieron 63 200 toneladas de antibióticos (Van-Boeckel, *et al.*, 2015); hacia el año 2030 esta cifra aumentará, llegando a 105 600 toneladas anuales, esto puede ocasionar que la inadecuada disposición de sus residuos en los entornos humanos y en las granjas contaminen en exceso el ambiente (Martínez, 2009, Huang, *et al.*, 2011). Una de las consecuencias de la liberación de antibióticos en el ambiente es la proliferación de bacterias resistentes a los antibióticos (BRA), la contaminación por estos medicamentos o por los genes de resistencia adquiridos a éstos, puede tener repercusiones para la salud humana y para la evolución de las poblaciones microbianas naturales (Xi, *et al.*, 2009; Hellweger, *et al.*, 2011; LaPara, *et al.*, 2011). Diversos trabajos han demostrado la resistencia de los microorganismos a una amplia gama de antibióticos distribuidos en aguas de hospitales, domiciliarias, plantas de tratamiento de aguas residuales (Brown *et al.*, 2006; LaPara, *et al.*, 2011), aguas superficiales, aguas subterráneas e incluso en el agua potable (Adams *et al.*, 2002; Xi, *et al.*, 2009).

Se considera que los cuerpos de agua presentan una mayor presencia de antibióticos una vez que reciben descargas residuales urbanas tratadas, descargas de criaderos ganaderos intensivos e incluso escurrimientos de áreas agrícolas (LaPara, *et al.*, 2011, Meena *et al.*, 2015).

Los residuos de antibióticos se han detectado en diferentes tipos de aguas incluyendo las aguas residuales de hospitales (Kümmerer, 2001; Lindberg, *et al.*, 2004), en efluentes de plantas de agua de tratamiento (Batt, *et al.*, 2006; Watkinson *et al.*, 2007; Mutiyar y Mittal, 2013), plantas de agua de tratamiento de biosólidos, en el suelo (Kinney, *et al.*, 2006), en aguas superficiales (Kolpin *et al.*, 2002, 2004; Batt, *et al.*, 2006), en aguas subterráneas (Hirsch *et al.*, 1999; Lindsey, *et al.*, 2001), en sedimentos (Kerry, *et al.*, 1996; Kim y Carlson, 2006) y en agua potable (Zuccato *et al.*, 2000, 2005).

En un monitoreo realizado por Yang y Carlson (2003), se analizaron cinco puntos a lo largo del río Colorado, para determinar la presencia de cinco tetraciclinas y seis compuestos de sulfamida, se consideraron para este estudio áreas naturales vírgenes, sin la influencia antropogénica, sitios con descargas de aguas residuales urbanas y áreas impactadas por la actividad agrícola. Evidenciando la presencia de antibióticos en todos los sitios a excepción del punto de muestreo donde las aguas provienen de áreas vírgenes.

Las tetraciclinas, que se utilizan ampliamente en la medicina humana, veterinaria y en la agricultura, se han encontrado en aguas residuales y fuentes agrícolas; en aguas superficiales se han identificado oxitetraciclinas (empleada por la medicina veterinaria), clortetraciclina, demeclociclina, tetraciclinas, oxiaciclina, minociclina y eclociclina, así mismo, se han encontrado sulfamidas como sulfatiazol, sulfameracina, sulfametazina, sulfacloropiridazina, sulfametoxazol y la sulfadimetoxina (Yang y Carlson, 2003; Hellweger, *et al.*, 2011; Huang, *et al.*, 2011).

Una vez que los antibióticos se encuentran en el agua se disuelven y su unión a las partículas suspendidas retrasa su biodegradación, fotólisis y absorción, eso explica la permanencia de las sustancias a largo plazo en el ambiente y la interacción que tiene con bacterias (Baquero, *et al.*, 2008).

En cuerpos de agua cercanos a centros de alta actividad agrícola en donde se utilizan antibióticos en la elaboración de productos para la alimentación animal se han encontrado gran cantidad de antibióticos (Yang y Carlson, 2003).

Todos estos trabajos mencionados demuestran la presencia de antibióticos en el medio ambiente y la relación directa con los microorganismos, provocando problemas de salud.

Una de las más importantes amenazas contemporáneas de salud pública constituye la resistencia de los microorganismos a los antibióticos (Hellweger, *et al.*, 2011; Baquero, *et al.*, 2008; LaPara, *et al.*, 2011; Xi, *et al.*, 2009; Zhang, *et al.*, 2009; Bauer, *et al.*, 2010; Thompson *et al.*, 2007). La presencia de antibióticos en los cuerpos de agua puede acelerar el desarrollo de genes resistentes a antibióticos (GRA) en bacterias, generando riesgos a la salud (Xi, *et al.*, 2009).

En diversos estudios se han detectado bacterias resistentes a los antibióticos, en cuerpos de agua (Hellweger, *et al.*, 2011), Bauer, *et al.*, (2010) reportaron que el 77.1% de los aislamientos bacterianos realizados, fueron resistentes a la ampicilina, mientras que 21.2% mostraron resistencia a las combinaciones de antibióticos incluyendo ampicilina, kanamicina, clorotetraciclina, oxitetraciclina, y estreptomicina. El problema es más grave cuando se encuentran BRA en los cuerpos de agua destinados al consumo humano, esto resulta en un aumento del

riesgo para la salud pública, particularmente para las personas con sistemas inmunes comprometidos como los niños, los ancianos y personas con enfermedades crónicas (Xi, *et al.*, 2009).

Bai, *et al.*, (2015) encontró la presencia de bacterias resistentes a diferentes antibióticos en el río Huangpu en China, y aisló 16 bacterias no patógenas, lo cual relaciona esta resistencia con la presencia de antibióticos en el ambiente, además estas cepas transmiten sus plásmidos a bacterias patógenas lo cual es un problema grave de salud pública.

Algunas de las estrategias que han desarrollado las bacterias contra los antibióticos son las bombas de eflujo de multirresistencia localizados en la membrana, involucrados generalmente en la extracción de sustancias tóxicas (Du, *et al.*, 2014). Esto les confiere autoinmunidad y protección contra las sustancias agresoras (Thanassi, *et al.*, 1997; Scatamburlo, *et al.*, 2004; Marchetti, *et al.*, 2011). Bacterias como *Pseudomonas aeruginosa* (Poole, 2001), *Salmonella typhimurium* (Nikaido, *et al.*, 1998), *Staphylococcus aureus* (Kaatz, *et al.*, 2003) y *Vibrio cholerae* (Huda, *et al.*, 2001) presentan bomba de eflujo de multirresistencia a los antibióticos

Otro procedimiento para combatir infecciones ha sido el uso de plantas medicinales, las cuales además se han empleado en la solución de un número considerable de problemas de salud y juegan un papel muy importante en la producción de nuevos medicamentos; por ejemplo, entre el 60% y el 75 % de los medicamentos anti cancerígenos y anti infectivos aprobados tienen como base

productos naturales (Newman *et al.*, 2003; Girish, y Satish., 2008; Valle, *et al.*, 2015).

Desde hace mucho tiempo se han realizado estudios sobre la capacidad de algunas plantas para inhibir el crecimiento de microorganismos indeseables. Toda, *et al.* (1989) encontraron que el extracto de hojas del té verde japonés inhibía el crecimiento de varias bacterias causantes de enfermedades diarreicas, como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Vibrio cholerae*. Castillo y Romero (2007) analizaron plantas con actividad antibacteriana; Alarcon (2003) investigó la actividad antibacteriana en *Helicobacter pylori* de extractos de plantas que se utilizan para heridas, leucorrea y úlceras.

Zampini *et al.*, (2007) comprobaron la inhibición del crecimiento de bacterias resistentes a antibióticos con sustancias obtenidas de *Dasyphyllum diaconthoides*, *Erythrina cristagalli*, *Larrea cuneifolia*, *Larrea divaricata*, *Phytolacca dioica*, *Pithecoctenium cynanchoides*, *Prosopanche americana*, *Schinus molle*, *Schkuhria pinnata*, *Senna aphylla* y *Solidago chilensis*.

4. JUSTIFICACIÓN

La resistencia a los antibióticos representa un problema de salud pública, además las infecciones bacterianas son muy frecuentes y una de las principales causas de muerte a nivel mundial (The World Health Report, 2004; Martínez, 2009; García, 2012). El desarrollo de esta resistencia, en parte está asociada a la contaminación por antibióticos en el medio ambiente, principalmente en el medio acuático (Martínez, 2008; Quezada, *et al.*, 2009). Esta contaminación se origina de la siguiente manera. Cuando las personas consumen antibióticos, un porcentaje, que va del 35 al 90%, no se metaboliza y los antibióticos se excretan al ambiente. Entre el 60 y el 70% de la amoxicilina consumida es expulsada inalterada por medio de la orina, también ocurre con la cloxacilina hasta en un 35%; por esto se les considera contaminantes constantes en el medio ambiente (Andrew *et al.*, 2007). Además, la disposición inadecuada de insumos hospitalarios, ganaderos y caseros, es otra fuente de contaminación por antibióticos (Ingraham *et al.*, 1998; Dossi *et al.*, 2002; Quezada *et al.*, 2009).

La contaminación por antibióticos en el medio acuático ha generado la presencia de bacterias multirresistentes y su rápida extensión geográfica (Cruz *et al.*, 2006). *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio cholerae* y *Salmonella typhi* se han reportado como bacterias invulnerables a casi todos los antibióticos, a tal extremo que la OMS lanzó una advertencia indicando que el mundo se encamina a una era post-antibiótica en la que muchas infecciones comunes no tendrán cura (Baute, 2011, Baker, 2015.). *V. cholerae* y *S. typhi*, son bacterias que han ocasionado brotes epidémicos y en estas especies se ha reportado

resistencia a antibióticos desde los años 70 (Ibarra *et al.*, 2000); además de que estas bacterias han desarrollado estrategias para expulsar los antibióticos mediante una bomba de eflujo de multirresistencia (Ball *et al.*, 2006).

Dada la problemática, es pertinente el desarrollo de proyectos de investigación que estudien el caso desde diferentes ángulos académicos, así es necesario diagnosticar local y regionalmente la contaminación por antibióticos, detectar en el ambiente la presencia de bacterias resistentes y explorar métodos alternos para su control.

En Hidalgo, no se ha generado información de la contaminación por antibióticos, sus posibles consecuencias con relación a la resistencia bacteriana, con propuestas innovadoras para su control potencial. En éste contexto, se propone considerar a la riqueza florística y cultural del Estado como una fortaleza que constituya una plataforma a partir de la cual se puedan generar alternativas de solución en la búsqueda de productos, eficaces, disponibles, no contaminantes y seguros para el control de la resistencia bacteriana: las plantas medicinales.

5. HIPÓTESIS

Los extractos etanólicos de las plantas medicinales inhibirán *in vitro* el crecimiento de bacterias resistentes a antibióticos.

Algunos productos de plantas presentarán sinergismo con antibióticos y potenciar su actividad antibacteriana.

6. OBJETIVOS

Objetivo general.

Analizar la problemática de la presencia de antibióticos y de bacterias resistentes en el medio ambiente en el estado de Hidalgo y el potencial de las plantas medicinales como alternativa de solución, aplicando encuestas acerca del suministro y disposición de estos medicamentos, así como con bioensayos *in vitro* de antibióticos y extractos vegetales en cultivos de bacterias aisladas del ambiente, para diagnosticar la situación de la contaminación por antibióticos, comprobar la resistencia de las cepas bacterianas y proponer alternativas de control basadas en extractos de plantas medicinales.

Objetivos particulares.

- Verificar la problemática de los antibióticos en Hidalgo mediante el análisis de datos obtenidos en entrevistas a personas del público en general y en empresas e instituciones, para contribuir a determinar la situación por contaminación con estos medicamentos.
- Evaluar la resistencia de bacterias aisladas en el medio ambiente, mediante antibiogramas con antibióticos de uso frecuente para constatar su presencia.
- Analizar la actividad antibacteriana de extractos de plantas medicinales así como la de inhibidores vegetales de la bomba de eflujo de multirresistencia, mediante antibiogramas para evaluar su potencial como alternativas de solución.

7. METODOLOGÍA

7.1 Área de estudio.

Se seleccionaron las nueve regiones económicas del estado de Hidalgo, en particular dos municipios de cada región (Figura 1). Los municipios seleccionados son: región I, Huejutla y Huautla; región II, Meztitlán y Molango; región III, Tulancingo y San Bartolo Tutotepec; región IV, Zempoala y Tepeapulco; región V, Pachuca y Tizayuca; región VI, Tula de Allende y Ajacuba; región VII, Ixmiquilpan y Tasquillo; región VIII, Huichapan y Tecozautla; región IX, Zimapán y Jacala. Éstos son los municipios en cuyas cabeceras se aplicaron las entrevistas para recabar información acerca de la disposición de los antibióticos en el medio ambiente. También se realizaron entrevistas en todos los Centros de Salud de la Jurisdicción Sanitaria No 1 correspondiente a Pachuca.

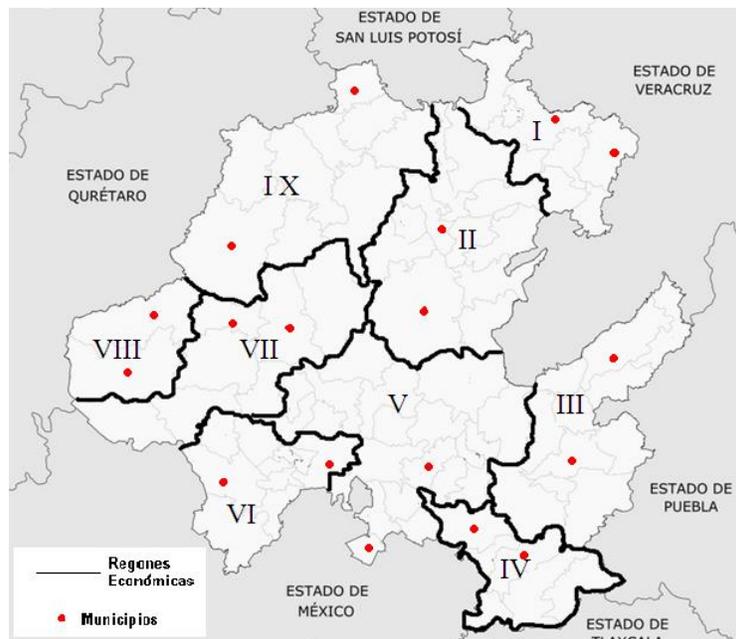


Figura 1. Área de estudio en donde se muestran las regiones económicas y municipios seleccionados para hacer entrevistas.

7.2 Entrevistas.

Para verificar la problemática relacionada con la presencia de los antibióticos en el ambiente, como por ejemplo, su disposición, se realizó una encuesta, con diferentes entrevistas. Las entrevistas fueron estructuradas con base en cuestionarios, a 25 personas por municipio seleccionado. El tipo de muestreo que se utilizó es no probabilístico por conveniencia (Robledo, 2005, Martín-Crespo, y Salamanca 2007). Fueron personas que recibieron tratamiento con antibióticos y que estuvieron dispuestas a colaborar en la encuesta. La segunda entrevista se efectuó a personal de farmacias de la Secretaria de Salud. En las figuras 2a y 2b se muestran los cuestionarios que se utilizaron en las entrevistas. Además, se realizaron entrevistas en una red social (Facebook), la recolección de datos se realizó mediante una encuesta desarrollada a partir de ocho preguntas del tipo elección múltiple. La encuesta se realizó utilizando el software Survey Monkey (Melamud y Otero, 2011)



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS
DOCTORADO EN CIENCIAS AMBIENTALES**

Encuesta de Antibióticos: Dirigida a personas que hayan recibido tratamiento con estos medicamentos.

Fecha _____

Localidad: _____

Nombre del entrevistador: Jesús Alan Reyes Silva

DATOS GENERALES DEL ENTREVISTADO

Nombre _____ **Sexo** _____

Domicilio _____ **fecha de nacimiento** _____

Ocupación _____

¿Cuántas veces ha utilizado antibióticos en el año?	1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 o más veces
¿Para qué enfermedades infecciosas?	1 Respiratorias 2 Gastrointestinales 3 Piel 4 Oculares 5 Otras _____
Los antibióticos que utilizó ¿eliminaron la infección?	1 Sí 2 No
¿Dónde deposita los antibióticos sobrantes?	1 Basura 2 Retrete 3 Coladeras 4 Centros de acopio
¿Dónde deposita los antibióticos caducados?	1 Basura 2 Retrete 3 Coladeras 4 Centros de acopio
¿Ha utilizado plantas medicinales para tratar estas enfermedades?	1 Sí 2 No
¿Cuáles son las plantas que utilizó?	• •
Las plantas que utilizó ¿eliminaron la infección?	1 Sí 2 No

Figura 2a. Cuestionarios para realizar entrevistas a personas de los municipios.



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS
DOCTORADO EN CIENCIAS AMBIENTALES**

Encuesta de Antibióticos: Dirigida a personal de farmacias. **Fecha**_____

Localidad:

Nombre del entrevistador: Jesús Alan Reyes Silva

DATOS GENERALES DEL ENTREVISTADO

Nombre _____ **Sexo** _____

Domicilio _____ **fecha de nacimiento** _____

Ocupación _____

¿Cuáles son los antibióticos más suministrados?	
¿Cuántas unidades de antibióticos se suministraron por mes?	
¿De qué gramaje?	
¿Dónde deposita los antibióticos caducados?	1 Basura 2 Retrete 3 Coladeras 4 Centros de acopio
¿Dónde deposita los antibióticos sobrantes?	1 Basura 2 Retrete 3 Coladeras 4 Centros de acopio

Figura 2b. Cuestionarios que se utilizaron en las entrevistas a farmacias particulares e instituciones.

7.3 Análisis de entrevistas.

Los cuestionarios obtenidos en las entrevistas se analizaron para verificar frecuencia de uso y suministro de antibióticos, principales infecciones tratadas, bacterias asociadas, eficacia y disposición de los antibióticos; así como plantas medicinales utilizadas.

7.4 Evaluación de potencial de riesgo ambiental y efectos a la salud (EPRAS) por presencia de uso de antibióticos en Hidalgo, México.

La siguiente metodología es una alternativa para la toma de decisiones rápidas sobre los efectos que ocasionan algunos contaminantes, esta lleva el nombre de “Evaluación de Potencial de Riesgos Ambientales y Efectos a la Salud (EPRAS)” (Rodríguez-Anaya, *et al.*, 2014) en este caso de los antibióticos de mayor uso en el estado de Hidalgo, la EPRAS es una herramienta que permite identificar situaciones de potencial de riesgo biológico, basada en reportes bibliográficos, observaciones simples, y de manera rápida realizar una evaluación sinóptica que permite determinar una variable de manera clara, rápida y resumida, y obtener resultados aplicables, imparciales y confiables con un propósito definido.

Se elaboró un cuadro, donde se proporciona información de los ocho antibióticos más suministrados en los nueve municipios del estado de Hidalgo y en la Jurisdicción No 1, de Pachuca. Para poder desarrollar el modelo de “Evaluación de Potencial de Riesgos Ambientales y Efectos a la Salud” (EPRAS), esta revisión bibliográfica consistió en los tres pilares fundamentales: 1. **Cinética ambiental** (Origen del contaminante, vida media, persistencia ambiental, consumo, propiedades físico-químicas, solubilidad, coeficiente de participación lípido-agua ($\log_{k_{ow}}$), volatilidad y factor de bioconcentración). 2. **Exposición, biodisponibilidad y sector poblacional** (Presentes en medio acuático. exposición, vías de exposición, formación de conjugados (biotransformación). 3. **Efectos potenciales y reportados**, en este punto se contemplan datos reportados y/o potenciales a nivel de la toxicidad y/o efectos colaterales

(mutagénesis, carcinogénesis, teratogénesis y/o daño reproductivo así como presencia de bacterias resistentes a estos antibióticos), especies u organismos sensibles Anexo 3.

Uno de los requisitos de la que parte esta técnica para determinar el potencial de riesgo de los antibióticos, es que deben estar presentes los compuestos a evaluar en el sitio de estudio; por lo que se necesita evidenciar la presencia con estudios de química analítica o de manera indirecta a través de datos estadísticos, encuestas o algún otro instrumento que evidencie su presencia a través de información de fabricación, origen en el ambiente, liberación, uso o almacenaje (Quiterio-Pérez, 2012)

Para evaluar los aspectos anteriores se designaron veinte preguntas, cada una de ellas con 3 a 5 variantes a contemplar, con valores asignados para su fácil interpretación. En el caso de no existir un dato o referencia bibliográfica se le asigna un valor de cero. La suma total de los valores asignados corresponder a al valor mayor a aquel compuesto con más capacidad de ejercer un daño en la población. Como ya se señaló, la puntuación se basa en datos generados en estudios de campo y/o investigaciones previas, que se han publicado en artículos científicos, informes técnicos, normas oficiales y listados, entre otros.

Con base a lo anterior, la presente metodología se basa en los siguientes indicadores:

Cuestionario:

1. **Origen.** Número de fuentes de contaminación por antibióticos, fuentes de origen como hogares, hospitales, fábricas, uso veterinario, agricultura y ganadería.

- A. Más de tres= 5
- B. Dos fuentes= 4
- C. Una=3
- D. Desconocida= 1

2. Consumo. Con base a los cuestionarios realizados en los Centros de Salud, se establece el antibiótico de mayor consumo. Con este indicador se puede establecer de manera indirecta que antibiótico estará en mayor concentración en el ambiente. (Rodríguez-Anaya, *et al.*, 2014).

- A. Fármaco en el primer lugar y segundo lugar de mención en centros de salud y/o datos de comercialización internacional= 5
- B. Fármaco en el tercer lugar de mención en centros de salud y/o datos de comercialización internacional= 4
- C. Fármaco en el cuarto y quinto lugar de mención en centros de salud, y/o datos de comercialización internacional= 3
- D. No se cuenta con el dato= 1

3. Presencia. Tiempo o duración de los compuestos a evaluar en el ambiente, basándose en la vida media, lo cual es importante basado en el criterio de que a mayor persistencia mayor peligrosidad ambiental según NOM-165-SEMARNAT-2013. (Rodríguez-Anaya *et al.*, 2014)

- A. Permanentes (en años)= 5
- B. Persistentes (en meses)= 4
- C. Moderadamente persistentes (en días)= 3
- D. No persistentes (en horas)= 1

4. Temporalidad e Ingreso. Frecuencia en el ambiente de los compuestos a evaluar; este es un indicador que permite establecer la duración de un xenobiótico y se basa en si esta permanente a que tiene un ingreso continuo a lo largo de un año; temporal se entiende por un ingreso por

periodos definidos y repetitivos; esporádica o aleatoria se refiere a ingresos irregulares (Quiterio-Pérez, 2012, y Rodríguez-Anaya, *et al.*, 2014)

- A. Alto ingreso (Permanente)= 5
- B. Mediano Ingreso (Temporal)= 4
- C. Bajo ingreso (Esporádica-aleatoria)= 3
- D. No se cuenta con información= 1

5. Solubilidad en agua(a), basada en la clasificación de Badii-Zabeh y colaboradores (2005) y Pimentel y Edwards (1982) en donde la identificación de la variable puede inferir en mayor movilidad en los sistemas acuáticos y mayor biodisponibilidad. A mayor solubilidad más movilidad; las sustancias con solubilidad acuosa mayor a 500 partes por millón (ppm) son muy móviles en el ecosistema y a sistemas biológicos; sustancias con una solubilidad acuosa mayor a 25 ppm hasta 500 ppm presentan un solubilidad media, en tanto que aquellos con una solubilidad acuosa menor a 25 ppm tienden a inmovilizarse en los suelos. (Cinética ambiental). (Rodríguez-Anaya, *et al.*, 2014)

- A. Alta Solubilidad (mayor a 500 ppm)= 5
- B. Solubilidad media (25 a 500 ppm)= 4
- C. Baja solubilidad (menor a 25 ppm)= 3
- D. No se cuenta con información= 1

6. Solubilidad en agua (b), basada en la clasificación de Badii-Zabeh, *et al.* (2005) y Pimentel y Edwards (1982) en donde la identificación de la variable puede inferir mayor persistencia en el organismo, debido a que sustancias con alta solubilidad entran rápido al organismo y de la misma manera salen de este, en cambio sustancias con baja solubilidad permanecen más tiempo. Sustancias con solubilidad acuosa menor a 25 ppm tienden a concentrarse en los organismos vivos, sustancias con una solubilidad acuosa de 25 a 500 ppm son sustancias que se concentran de manera media en los organismos. Las sustancias con solubilidad acuosa mayor a 500 ppm persistencia en organismos. (Rodríguez-Anaya, *et al.*, 2014)

- A. Baja solubilidad menor a 25 ppm= **5**
- B. Solubilidad acuosa mayor a 25 ppm= **4**
- C. Solubilidad mayor a 500 ppm= **3**
- D. No se cuenta con información= **1**

7. Presión de Vapor. Esta variable determina su volatilidad. Lo cual se relaciona con una movilidad a la atmósfera y biodisponibilidad en el aire al respirar. Mayor a 10^{-3} mm de Hg, y a 25 °C son muy volátiles, por lo tanto tienen una gran movilidad y se dispersan hacia la atmósfera; existen sustancias ligeramente volátiles, menos móviles, con presiones entre 10^{-4} y 10^{-6} mm de Hg a 25 °C, y las no volátiles que son más persistentes en suelos y agua, con presión de vapor menor a los 10^{-7} mm de Hg (Badii-Zabeh, *et al.*, 2005; Pimentel y Edwards, 1982).

- A. Altamente volátiles (mayor a 10^{-3} mm de Hg)= **5**
- B. Ligeramente volátiles (10^{-4} y 10^{-6} mm de Hg)= **4**
- C. No volátiles (10^{-7} mm de Hg)= **3**
- D. No se cuenta con información= **1**

8. Factor de bioconcentración (BCF). Cifra que expresa la relación entre la concentración de la sustancia en un organismo y la concentración de la misma en el ambiente. Generalmente el BCF es >1.0 es potencialmente bioacumulativo y un $BCF > 100$ es altamente bioacumulativo (Badii-Zabeh, *et al.*, 2005). Según los criterios adversos para el medio ambiente de la NOM-165-SEMARNAT-2013 una sustancia con un $BCF \geq 500$ es altamente bioacumulable. Este rubro trata de establecer la posibilidad de que un compuesto ingrese y persista dentro de un sistema biológico, con base al equilibrio entre sus propiedades físico-químicas y la vía de exposición. (Rodríguez-Anaya, *et al.*, 2014)

- A. Extremadamente bioacumulativo ($BCF \geq 500$)= **5**
- B. Alto factor bioacumulativo ($BCF \geq 100$)= **4**
- C. Potencialmente bioacumulativo ($BCF \geq 1.0$)= **3**
- D. No se cuenta con información= **1**

9. Coeficiente de partición (Log p). Parámetro fisicoquímico que permite determinar cuantitativamente, el grado de lipofilia (también denominada hidrofobicidad) de una molécula, permitiendo inferir cómo se comportará en el entorno de los fluidos biológicos del organismo y cómo será su paso mediante difusión pasiva a través de membranas biológicas. Por lo tanto, a un mayor valor de P o Log P, se puede afirmar que la sustancia presenta mayor afinidad por la fase orgánica y por consiguiente su carácter lipofílico es mayor (Rodríguez-Anaya *et al.*, 2014).

- A. Altamente bioacumulable (>4)= **5**
- B. Medianamente bioacumulable (2-4)= **4**
- C. Baja bioacumulación (0-2)= **3**
- D. No se cuenta con el dato= **1**

10. Coeficiente de partición lípido / agua (\log_{Kow}). Muestra que tanto los compuestos a evaluar se disuelven en agua y que tanto en lípidos; información indirecta sobre la solubilización y distribución en un organismo vivo; los contaminantes con bajos valores de $Kow < 10$ son compuestos hidrofílicos y si $Kow > 10^4$ los compuestos son hidrofóbicos (Badii-Zabeh, *et al.*, 2005; Pimentel y Edwards, 1982). Según los criterios de bioacumulación de NOM-165-SEMARNAT-2013, quien menciona si el $\log_{Kow} \geq 4$ es bioacumulable.

- A. Altamente bioacumulable (>4)= **5**
- B. Medianamente bioacumulable (2-4)= **4**
- C. Baja bioacumulación (1-2)= **3**
- D. No se cuenta con el dato= **1**

11. Fotodegradación. Propiedades de los compuestos de ser permanentes o disminuir con el tiempo en función de la descomposición debido a la exposición a la luz solar. Entiéndase que un compuesto con menor fotodegradación tienen mayor permanencia en el ambiente y por ende mayor peligrosidad.

- A. Sin fotodegradación= **5**
- B. Pobre fotodegradación= **4**
- C. Rápida fotodegradación= **3**
- D. No se cuenta con el dato= **1**

12. Presencia en más de un medio. Indicador que permite determinar peligrosidad de los compuestos a través de una relación lineal al incremento de ambientes en donde se puede distribuir un contaminante. (Rodríguez-Anaya, *et al.*, 2014)

- A. En diferentes medios abióticos (agua, aire, y/o suelo) y bióticos= **5**
- B. Dos o más medios abióticos (agua, aire y/o suelo)= **4**
- C. Un medio abiótico (agua, aire o suelo)= **3**
- D. No se cuenta con el dato= **1**

13. Presencia en diferentes medios acuáticos. Entendiéndose que a mayor cantidad de medios acuáticos en los que se distribuye el compuesto mayor la posibilidad de contacto con sistemas biológicos y con el ser humano (Rodríguez-Anaya, *et al.*, 2014).

- A. Agua potable, agua subterránea, ríos, agua superficial afluyente y efluente de planta de tratamiento de aguas residuales, afluentes y efluentes de aguas residuales= **5**
- B. Agua subterránea, ríos, agua superficial afluyente y efluente de planta de tratamiento de aguas residuales, afluentes y efluentes de aguas residuales= **4**
- C. Ríos, agua superficial, afluyente y efluente de planta de tratamiento de aguas residuales= **3**
- D. Afluyente y efluente de planta de tratamiento de aguas residuales= **1**

14. Exposición. Medios donde se encuentran dispersos el xenobiótico y su contacto físico con el ser humano, así como exposiciones laborales, y de diferentes sectores de población. (Rodríguez-Anaya, *et al.*, 2014).

- A. Posibilidad de exposición alta (múltiples contactos y alto consumo)= **5**
- B. Posibilidad de exposición media (múltiples contactos y consumo medio)= **4**

- C. Posibilidad de exposición baja (múltiples contactos con bajo consumo)=
3
- D. Posibilidad de exposición desconocida= **1**

15. Vía de exposición. Establece al número y tipo de vía de exposición por las cuales ingresa el compuesto a evaluar a los sistemas biológicos, basándose en sus propiedades físico químicas, entiéndase por vías naturales (ingesta, contacto dérmico, respiración) y por vías artificiales (inyección, intravenosa, intramuscular, etc.) (Rodríguez-Anaya, *et al.*, 2014).

- A. Vías naturales y artificiales= 5
- B. Vías naturales (dos o más)= 4
- C. Vías naturales (solo una)= 3
- D. Vías artificiales= 2
- E. No se cuenta con información= 1

16. Formación de metabolitos. Establece si los compuestos de interés forman metabolitos primarios o secundarios y que pueden ser detectados a través de la excreción, lo cual aumenta su peligrosidad en el ambiente debido al que compuesto y sus metabolitos pueden ejercer efectos secundarios lo cual los cataloga como más peligrosos.

- A. Alta peligrosidad (5 o más metabolitos)= **5**
- B. Media peligrosidad (de 2 a 4 metabolitos)= **4**
- C. Baja peligrosidad (1 metabolito)= **3**
- D. No se cuenta con el dato= **1**
- E. No forma metabolitos= 0

17. Efecto biológico. Se mide a través de la peligrosidad, con base a su concentración y datos reportados de toxicidad, efectos secundarios en diferentes bioensayos e incluso en humanos de los compuestos a evaluar.

- A. Alta peligrosidad. Efectos clínicos y/o efectos secundarios en pruebas *in vivo* en humanos= **5**
- B. Media peligrosidad. Efectos secundarios en bioensayos= **4**
- C. Baja peligrosidad. Solo datos de efectos tóxicos= **3**
- D. No se cuenta con el dato= **1**

18. Efecto Biológico. Capacidad que tienen los compuestos a evaluar de ocasionar daños biológicos en humanos u otros sistemas mamíferos *in vivo* o *in vitro*; basado en efectos tóxicos, genéticos, carcinogénicos y/o reproductivos.

- A. Alta peligrosidad. Humanos *in vivo*= 5
- B. Media peligrosidad. Sistemas mamíferos y humanos *in vitro*= 4
- C. Baja peligrosidad. Sistemas Mamíferos= 3
- D. No se cuenta con el dato= 1

19. Efecto Biológico. Capacidad que tienen los compuestos a evaluar de ocasionar daños biológicos en sistemas no mamíferos *in vivo* o *in vitro*; basado en efectos tóxicos, genéticos, carcinogénicos y/o reproductivos.

- A. Alta peligrosidad. En 2 o más sistemas en diferente escala evolutiva= 5
- B. Media peligrosidad. Solo en sistemas animales= 4
- C. Baja peligrosidad. Solo en sistemas vegetales= 3
- D. Poca peligrosidad. Solo en sistemas procariontes= 2
- E. No se cuenta con el dato= 1

20. Efecto Biológico en Bacterias. Reportes de bacterias resistentes al antibiótico de estudio, lo cual puede indicar una peligrosidad indirecta por la presencia de multirresistencia.

- A. Alta peligrosidad. Más de seis bacterias reportadas como resistentes al antibiótico = 5
- B. Mediana peligrosidad. De tres a cinco bacterias reportadas como resistentes al antibiótico= 4
- C. Baja Peligrosidad. De una a dos bacterias reportadas como resistentes al antibiótico= 3
- D. No se cuenta con el dato= 1

7.5 Toma de muestra y análisis bacteriológico de aguas residuales.

Se efectuaron análisis en agua residual del río Tula, para identificar las bacterias de *Vibrio cholerae*, *Salmonella tiphy*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, ya que éstas se han reportado como multirresistentes a antibióticos.

Para lo cual se hicieron tomas de muestras de agua residual simples en un lugar determinado para análisis individual (Granados y Villaverde, 1998). Por definición

las muestras simples o puntuales son: muestras recolectadas en un lugar y tiempo específico, que refleja las circunstancias particulares del cuerpo de agua para el momento y sitio de su recolección (Cuellar, 2015).

Los recipientes para el muestreo fueron de materiales inertes, los cuales estaban previamente lavados, esterilizados y cubiertos hasta el cuello con papel aluminio. Para la identificación de cada muestra se colocó una etiqueta con los siguientes datos: Identificación de la descarga, número de muestra, fecha y hora del muestreo, temperatura de la muestra y profundidad del muestreo.

Para garantizar la preservación de la muestra se mantuvieron a una temperatura de 4°C, con baño de hielo (Granados y Villaverde, 1998). Entre la toma de la muestra y el análisis microbiológico, se empleó un lapso no mayor a 6 horas (NMX-AA-102-SCFI-2006; Coronel, 2006).

7.6 Pruebas bioquímicas para la identificación de *Staphylococcus aureus*.

Frecuentemente las muestras que hay que estudiar tienen un número muy elevado de microorganismos, por lo cual se hicieron diluciones seriadas hasta 10^{-2} que posteriormente se sembraron en placas con agar selectivo, en este caso Agar 110, el cual se incubó a 37°C durante 24 h. Al cabo de este tiempo se seleccionó una colonia con la que se procedió a realizar la prueba de la coagulasa la cual permite identificar *Staphylococcus aureus*, que es coagulasa positivo de otras especies de *Staphylococcus*.

Esta prueba se realizó siguiendo la técnica en tubo, que detecta coagulasa libre y ligada. Uno de los posibles mecanismos de acción de la coagulasa se basa en la

reacción de una enzima extracelular bacteriana, la procoagulasa, con un factor activador presente en el plasma de conejo similar a la protrombina. Esta reacción da lugar a un complejo análogo a la trombina, la coagulasa propiamente dicha, que a su vez reacciona con el fibrinógeno dando lugar a un coágulo de fibrina en ausencia de Ca. (Díaz, *et al.*, 2003).

7.7 Pruebas bioquímicas para la identificación de *Pseudomonas aeruginosa*.

Se hicieron diluciones seriadas de hasta 10^{-2} que posteriormente se sembraron en placas con medio selectivo en este caso Agar *Pseudomonas* de Difco, el cual se incubo a 35°C durante 24 h. Al cabo de este tiempo se seleccionó una colonia con la que se procedió a realizar la prueba de la catalasa. La catalasa es una enzima que se encuentra en la mayoría de los microorganismos aerobios y anaerobios facultativos que contienen citocromo, la enzima lleva a cabo la siguiente reacción: $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2 \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$ (gas). Al poner en contacto a los microorganismos con peróxido de hidrógeno, los que tengan la enzima catalasa formarán O_2 . Con un asa de siembra se tomó una asada de la colonia de microorganismos en un portaobjetos y se añadió una gota de peróxido al 30%.

Los resultados para que la prueba sea positiva son las siguientes.

Catalasa +: formación inmediata de burbujas de oxígeno

Catalasa -: no aparecen burbujas (Granados y Villaverde, 1997).

Posteriormente se realizó la prueba de producción de piocianina que se basa en la exposición de las colonias a la luz ultravioleta para observar la producción de pigmentos como la fluoresceína, dependiendo del agar en el que se hayan sembrado. Dichos pigmentos son característicos de estas bacterias y se pueden

observar a simple vista por la emisión de color generalmente verde fosforescente (Coronel, 2006).

7.8 Determinación de sensibilidad a antibióticos.

Se utilizó el método de difusión de agar, para determinar la sensibilidad de las cepas de *V. cholerae*, *Salmonella* sp, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, ante la presencia de antibióticos de mayor frecuencia de uso. Cada antibiótico se probó a la concentración que recomienda la Food and Drug Administration (FDA) y la National Committee for Clinical Laboratory (NCCLS), los antibióticos y las concentraciones en μg entre paréntesis se muestran a continuación: amikacina (30), ampicilina (10), carbenicilina (100), cefalotina (30), cefotaxima (30), ceftriaxona (30), cloranfenicol (30), gentamicina (10), netilmicina (30), nitrofurantoína (300), pefloxacina (5) y trimetoprin-sulfametoxazol (25). Los utilizados para gran positivos son: ampicilina (10), cefalotina (30), cefotaxima (30), ceftazidima (30), cefuroxima (30), dicloxacilina (1), eritromicina (15), gentamicina (10), pefloxacina (5), penicilina (10u), tetraciclina (30), y trimetoprin-sulfametoxazol (25). Los resultados se interpretaron dentro de la categoría de sensibilidad, de acuerdo con los diámetros de las zonas de inhibición producidas por estas sustancias las cuales se utilizan como criterio en las pruebas de análisis clínicos. Las categorías se muestran en cuadro 1 y fueron tomadas de (Díaz *et al.*, 2003).

Tabla 1. Interpretación de la zona de inhibición de los antibacterianos más utilizados a categorías de sensibilidad

Antibiótico (µg)	Diámetro de la zona de inhibición mm			
	R	I	MS	S
Amikacina (30)	<14	-	15-16	>17
ampicilina (10)	<28	-	-	>29
carbenicilina (100)	<19	20-22	-	>23
cefalotina (30)	<14	15-17	-	>18
cefotaxima (30)	<14	-	15-22	>23
ceftriaxona (30)	<14	-	15-22	>23
Cloranfenicol (30)	<12	13-17	-	>18
gentamicina (10)	<12	13-14	-	>15
netilmicina (30)	<12	13-14	-	>15
nitrofurantoína (300)	<14	15-16	-	>17
pefloxacina (5)	<14	15-22	-	>23
trimetoprin- sulfametoxasol (25)	<10	-	11-15	>16
ceftazidima (30)	<14	15-17	-	>18
cefuroxima (30)	<14	-	15-22	>23
dicloxacilina (1)	<28	-	-	>29
eritromicina (15)	<13	14-22	-	>23
penicilina (10 u)	<			>
tetraciclina (30)	<14	15-18	-	>19

7.9 Selección de plantas para bioensayos.

La selección de las especies de plantas que se utilizaron para los bioensayos se llevó a cabo mediante una revisión de un listado de especies derivado de trabajos etnobotánicos en tres comunidades del estado de Hidalgo (Orizabita, Huehuetla y Tepeapulco) en las cuales se encuentran sociedades cooperativas que trabajan

con plantas medicinales locales, para escoger las plantas se tomó en cuenta aquellas que se utilizan para tratar problemas gastrointestinales y respiratorias, relacionándolas con la información de lista de plantas útiles del estado de Hidalgo (Pérez Escandón, *et al.*, 2003). Además se utilizaron plantas para determinar la presencia de inhibidores de la bomba de eflujo de multirresistencia (sinergismos) con géneros de plantas ya reportadas en la literatura (Stermitz, *et al.*, 2003, Chérigo, *et al.*, 2008).

7.10 Recolecta de material vegetal.

Se hicieron salidas de campo a comunidades para recolectar por triplicado las muestras de las especies de plantas, se herborizaron y se identificaron por medio de claves (Rzedowski y Rzedowski, 2001). También se colectaron muestras del material vegetal para la obtención de extractos. Un duplicado de los ejemplares se depositó en el herbario del Centro de Investigaciones Biológicas de la U.A.E.H.

Los ejemplares se llevaron al laboratorio de etnobotánica de la U.A.E.H. para llevar a cabo su herborización. El secado de los ejemplares se realizó por medio de calor para preservar las estructuras de las plantas con el fin de permitir su identificación; para esto los ejemplares se mantuvieron en papel periódico y se colocarán en medio de dos cartones corrugados, posteriormente se pusieron en una prensa de madera, sujetándola con cintas. Una vez prensados los ejemplares, se colocaron en una secadora de madera que tenía como fuente de calor dos focos eléctricos.

7.11 Obtención de extractos etanólicos.

Las muestras vegetales recolectadas se utilizaron frescas y fueron troceadas con tijeras de podar. Para preparar los extractos, en un Soxhlet se extrajeron 70 g de cada muestra con 200 ml de etanol absoluto durante 10 a 12 horas.

El volumen de los extractos se redujo por evaporación en un rotavapor, la concentración de cada extracto se calculó pesando el residuo obtenido después de evaporar una muestra de volumen conocido.

7.12 Actividad antibacteriana de extractos etanólicos.

Se determinó la actividad antibacteriana mediante el método de difusión de discos o antibiograma. Esta prueba consiste en inocular un cultivo de cepas bacterianas sobre una superficie del agar y colocar discos de papel filtro impregnado con extractos de las plantas en diferentes concentraciones. Cada extracto vegetal se preparó en seis concentraciones: 50, 100, 200, 400, 800 y 1600 $\mu\text{g/ml}$. De cada concentración se aplicó una alícuota de 20 μl en un disco de papel filtro de 6 mm de diámetro, esterilizado; también se preparó un testigo positivo con una solución de tetraciclina 30 $\mu\text{g/ml}$, sustancia que actúa como bacteriostático en cepas Gram positivas y Gram negativas (Rodríguez, *et al.*, 1998) y un testigo negativo con 20 μl de etanol. Se prepararon cultivos de las bacterias y se incubaron a 37°C durante 24 h. Posteriormente se inocularon de 3 a 4 colonias de las bacterias en 5 ml de caldo de tripticasa de soya (TSB) y se incubaron a 37°C o 45°C dependiendo del microorganismo, hasta que la turbidez fuera visible. Se ajustó la turbidez con solución salina o caldo nutritivo estéril hasta una turbidez equivalente

al estándar 0.5 de McFarland que equivale a una concentración de 1.5×10^8 UFC/ml (Unidades formadoras de colonias/ml). Se sumergió un hisopo de algodón en el inóculo y se eliminó el exceso de líquido presionándolo sobre la pared interna del tubo que la contenía y por encima del nivel del caldo de cultivo; al hisopo impregnado se aplicó en la superficie de una placa de agar pasándolo uniformemente por toda la superficie en tres direcciones y por el reborde de la placa de agar, dejándolo secar por cinco minutos. Los discos se colocaron en la superficie del agar utilizando unas pinzas estériles y apretándolos suavemente sobre la superficie del agar. Los discos no debieron estar a menos de 15 mm de los bordes de la placa y lo bastante separados entre ellos para que no se superpusieran las zonas de inhibición (aproximadamente 20 mm). Las placas se dejaron secar 15 minutos a temperatura ambiente para que los extractos se difundieran en el medio. Las placas se colocaron en posición invertida a 37°C durante 18-24 horas. Al pasar este tiempo se midieron los diámetros de las zonas de inhibición con una regla o un calibrador (Díaz, *et al.*, 2003).

7.13 Bioensayos para determinar la presencia de inhibidores de la bomba de Eflujo de Multirresistencia bacteriana.

La determinación de la presencia de inhibidores consiste en evaluar la actividad de mezclas en un rango de concentraciones del extracto en este caso la concentración de $1600 \mu\text{g/ml}$ con los antibióticos de nulo efecto, para determinar si se potencializa la actividad de los antibióticos (Stavri, *et al.*, 2007). Se hicieron antibiogramas con sensidiscos para bacterias Gram + y Gram - correspondientes a

las bacterias estudiadas, combinados con extracto clorofórmico de *Ipomoea stans*, puesto que en otras especies de *Ipomoea* se han extraído glicósidos con el potencial de inhibir la bomba de eflujo de multirresistencia bacteriana (Cheringo, *et al.*, 2008).

Se hizo la combinación de extractos clorofórmicos de semilla de *I. stans* con sensidiscos de antibióticos Gram + y Gram -, así como extracto clorofórmico de raíz de *I. stans* con sensidiscos ya mencionados, además de la combinación de los extractos etanólicos de las trece especies de plantas estudiadas a la concentración más alta (1600 µg/ml) con el extracto clorofórmico de semilla y raíz por separado de *I. stans* (Figura 3a, 3b).

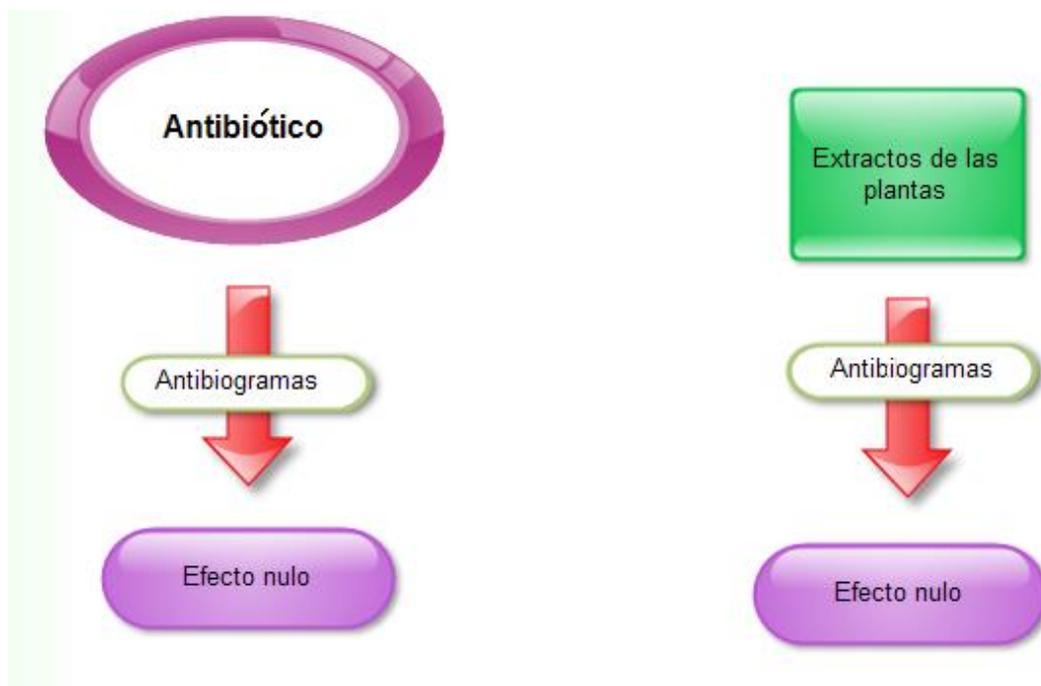


Figura 3a. Efecto nulo en antibiogramas producidos por antibióticos y extractos.



Figura 3b. Efecto por combinación de extracto de planta y antibiótico.

7.14 Análisis estadísticos.

Los resultados de la determinación de la actividad antibacteriana de los extractos etanólicos de las plantas se analizaron mediante análisis de varianza de una vía (ANOVA), seguido de la prueba de Tukey para comparaciones múltiples. Los valores de $p < 0.0001$ fueron considerados significativos. Para este análisis no se tomaron en cuenta los resultados obtenidos en las concentraciones de 50, 100 y 200 $\mu\text{g/ml}$, pues no presentaron zonas de inhibición.

También se realizó un Análisis Discriminante (AD) para ver si el conjunto de datos agrupaba a las plantas según la concentración y actividad antibacteriana. Para

hacer el AD se utilizaron las concentraciones de 800 y 1600 µg/ml, ya que fueron las variables que proporcionaron mayor información para la agrupación de las plantas medicinales estudiadas. Se utilizó el programa estadístico JMP versión 7.0 (SAS, 2007).

7.15 Información bibliográfica de los principios activos de las plantas medicinales estudiadas.

Se llevó a cabo la revisión bibliográfica de las plantas medicinales estudiadas, para determinar cuáles son los compuestos secundarios a los cuales se les ha reportado actividad biológica, esta información se encuentra presente en anexos.

8. RESULTADOS

8.1 Entrevistas

Se realizaron 425 entrevistas en los 18 municipios de estudio a personas que recibieron tratamiento con antibióticos en los Servicios de Salud del Estado (Figura 4 a,b,c.). En la figura 5 se muestran los municipios estudiados (Ajacuba, Huautla, Huejutla, Huichapan, Ixmiquilpan, Jacala, Meztlán, Molango, San Bartolo Tutotepec, Tasquillo, Tecozautla, Tepeapulco, Tizayuca, Tula, Tulancingo, Zempoala y Zimapán).



Figura 4a. Centro de Salud Urbano de Ixmiquilpan donde se realizaron entrevistas estructuradas a pacientes que recibieron tratamiento con antibióticos.



Figura 4b. Hospital regional de la Huasteca (Huejutla) donde se realizaron entrevistas estructuradas a pacientes que recibieron tratamiento con antibióticos.



Figura 4c. Centro de Salud de Tizayuca donde se realizaron entrevistas estructuradas a pacientes que recibieron tratamiento con antibióticos.

8.2 ANÁLISIS DE ENTREVISTAS

8.2.1 Información obtenida en las entrevistas dirigidas a personas que recibieron tratamiento con antibióticos.

Con base a la información obtenida de las 425 entrevistas realizadas se encontró que la media de la edad de las personas entrevistadas por municipio fue de: Ajacuba (53.88 años), Huautla (46.32 años) Huejutla (57.72 años) Huichapan (45.67 años), Ixmiquilpan (54.48 años), Jacala (51.23 años), Meztlán (60.22 años) Molango (38.76 años), Pachuca (48.56 años), San Bartolo Tutotepec (46.64 años), Tasquillo (47.64 años), Tecozautla (39.51 años), Tepeapulco (43.36 años), Tizayuca (51.44 años), Tula (47.52 años), Tulancingo (65.24 años), Zempoala (36.36 años) y Zimapán (57.43 años). Poco más de la mitad de la muestra (53%) es del sexo femenino.

Se encontró que en Tecozautla es en donde se obtuvieron las menores proporciones de menciones de uso de antibióticos, seguida de San Bartolo Tutotepec, sólo que en este último sitio un porcentaje elevado de entrevistados utilizó antibióticos cinco o más veces al año; en Ajacuba, Jacala, Molango y Tulancingo en por lo menos una categoría de frecuencia de uso, se sobrepasa el 50% de menciones de uso de antibióticos; en Tizayuca es en donde se mencionó con mayor frecuencia el uso de antibióticos 5 o más veces (Figura 5).

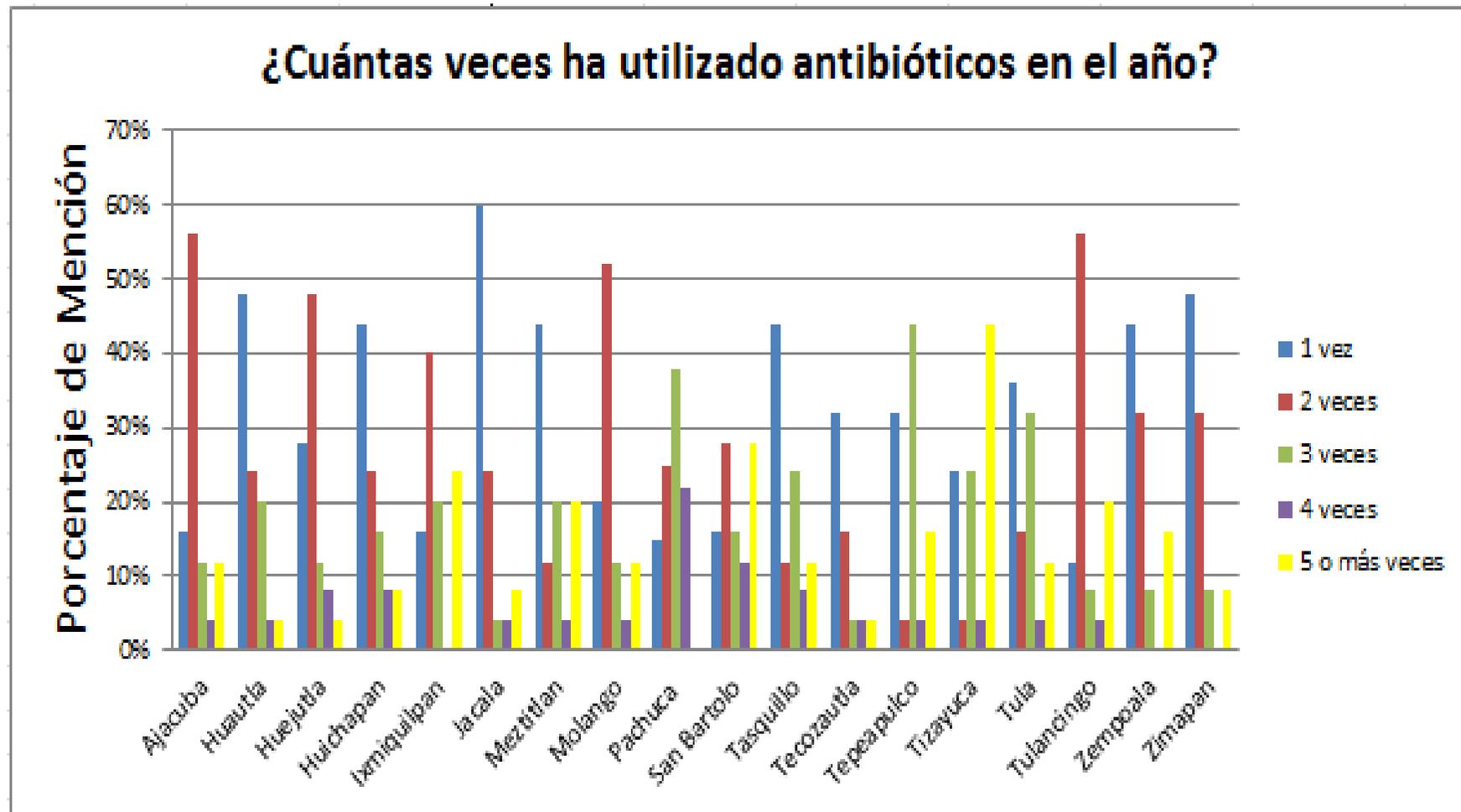


Figura 5. Porcentaje de uso de antibióticos

Con base a la información obtenida al analizar cada uno de los cuestionarios se encontró que en 13 de los 18 municipios (72.22%) el primer lugar de uso de antibióticos es para infecciones respiratorias, en Ajacuba el 76% de los entrevistados utilizó los antibióticos para dichas infecciones y en Meztlán el porcentaje fue de 64%. En Jacala, Tepeapulco, Tulancingo y Zimapán el primer lugar de uso de antibióticos fue para infecciones gastrointestinales (Figura 6).

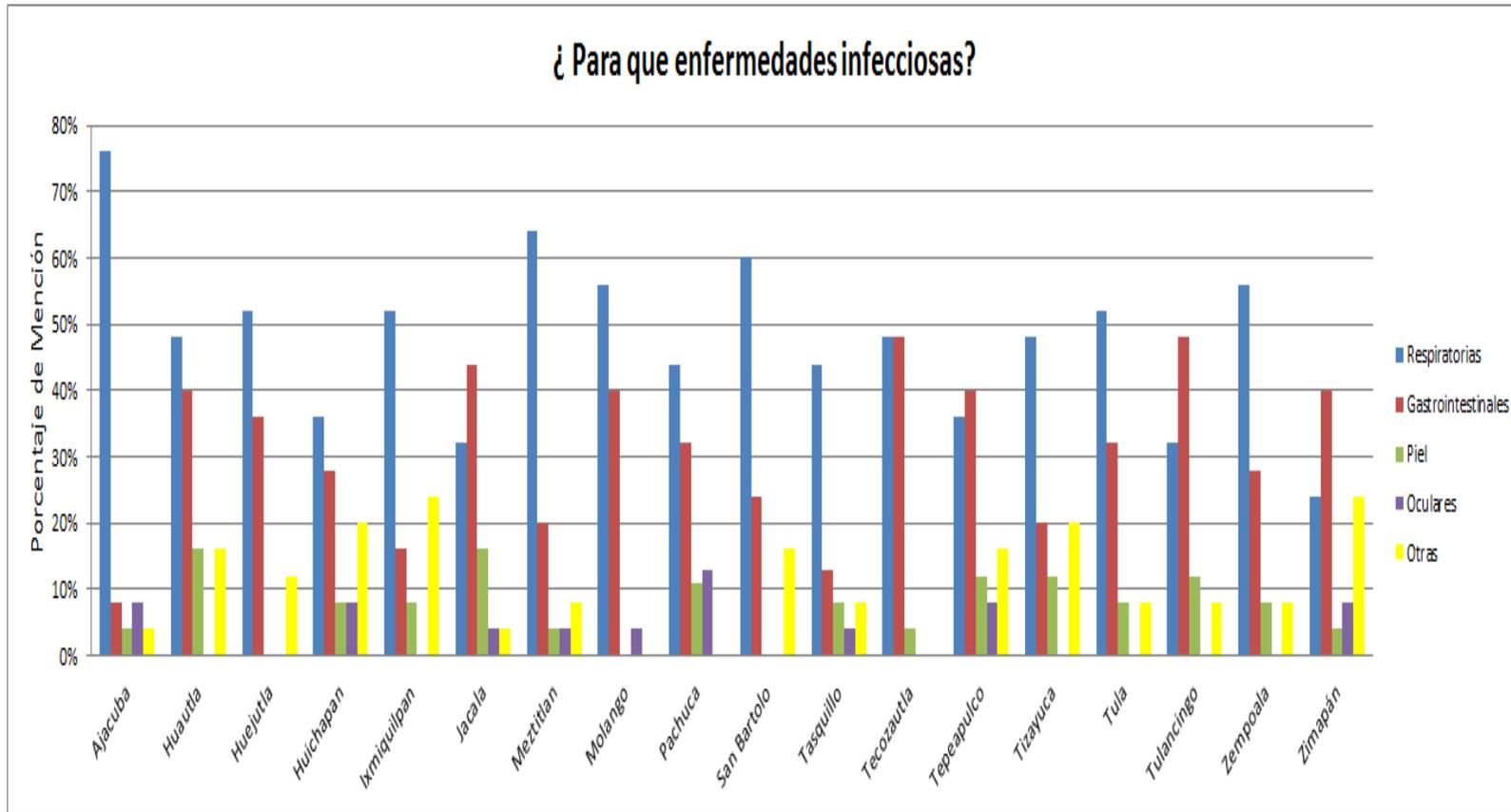


Figura 6. Mención de uso de antibióticos para enfermedades infecciosas

Al analizar la pregunta de que si los antibióticos eliminaron la infección, se encontró que en 16 de los 17 municipios los entrevistados respondieron que si, mientras que en el municipio de San Bartolo Tutotepec el 52% de los entrevistados respondieron que no (Figura 7).

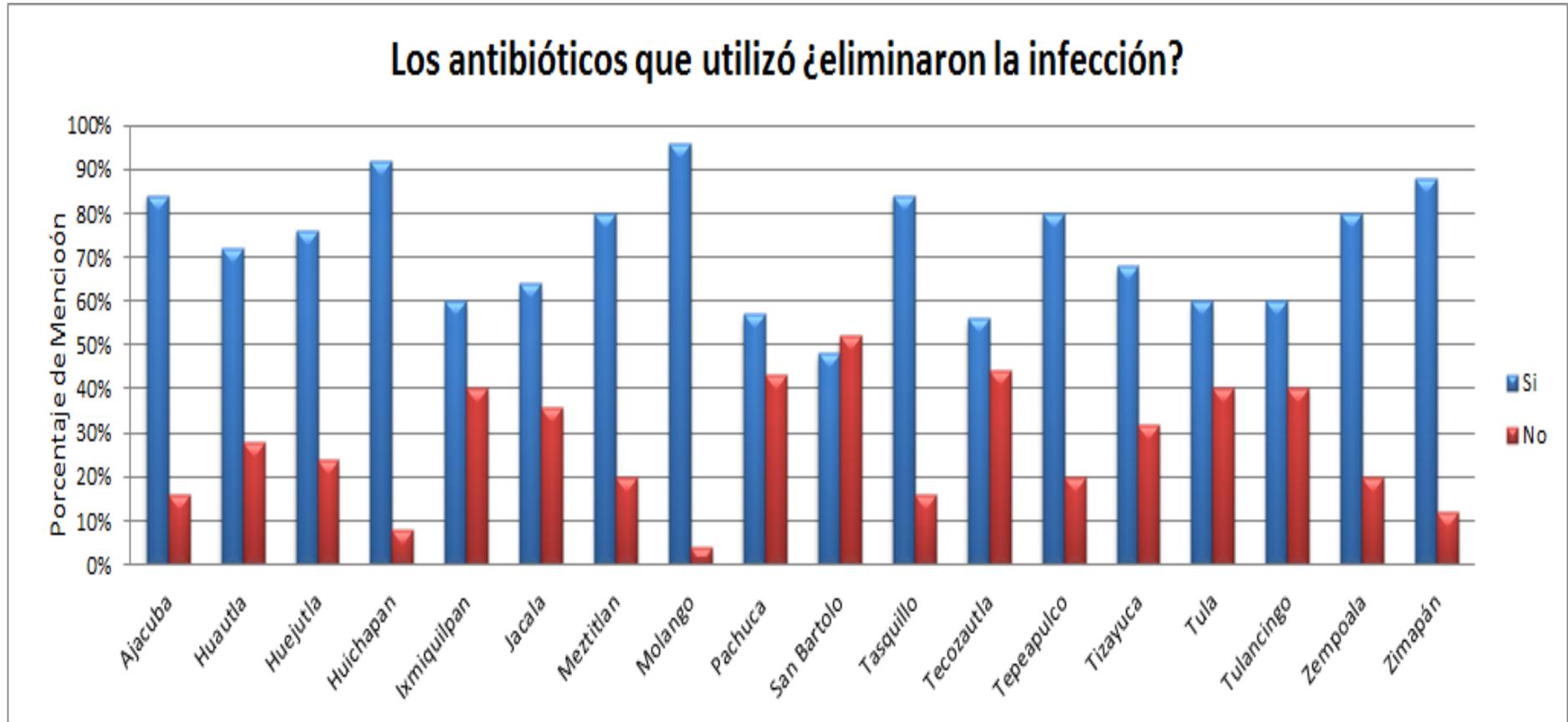


Figura 7. Mención de eficacia de los antibióticos.

Al preguntar sobre la disposición de los antibióticos sobrantes, se encontró que más del 50% de sus informantes en 12 municipios depositan los antibióticos en la basura, en San Bartolo Tutotepec el 96% de los entrevistados respondieron que en la basura, seguido por Ajacuba con el 84% de los entrevistados, en Tula el 28% mencionaron que depositan los antibióticos en coladeras y el 28% dijo que en la basura (Figura 8).

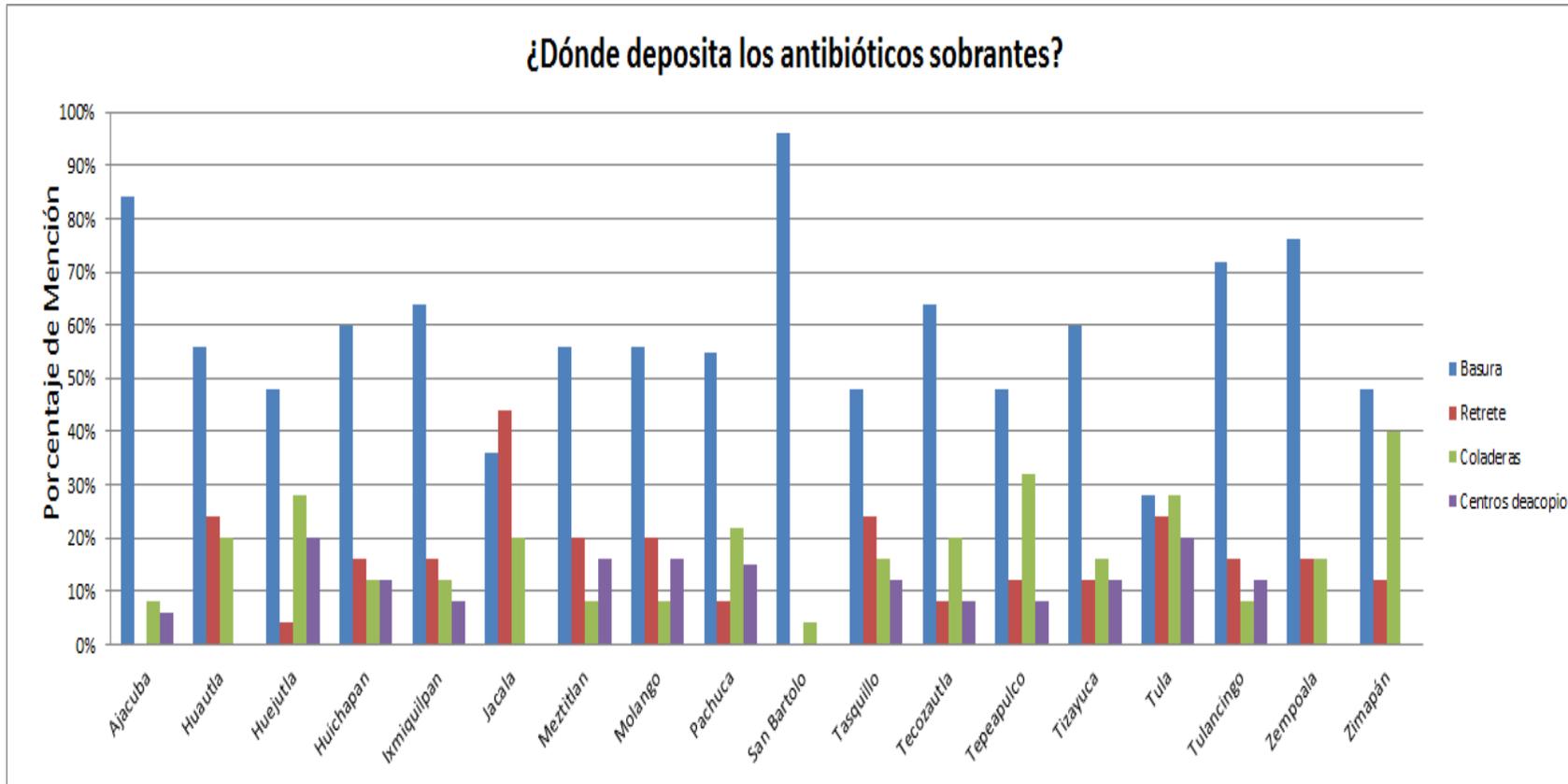


Figura 8. Disposición de antibióticos sobrantes.

En los resultados obtenidos en la pregunta de los antibióticos caducados, se encontró que más del 50% de sus informantes en 12 municipios depositan los antibióticos en la basura, en San Bartolo Tutotepec el 96% de los entrevistados respondieron que en la basura, seguido por Ajacuba con el 88% de los entrevistados, en Tasquillo el 36% los informantes los deposita en retretes (Figura 9).

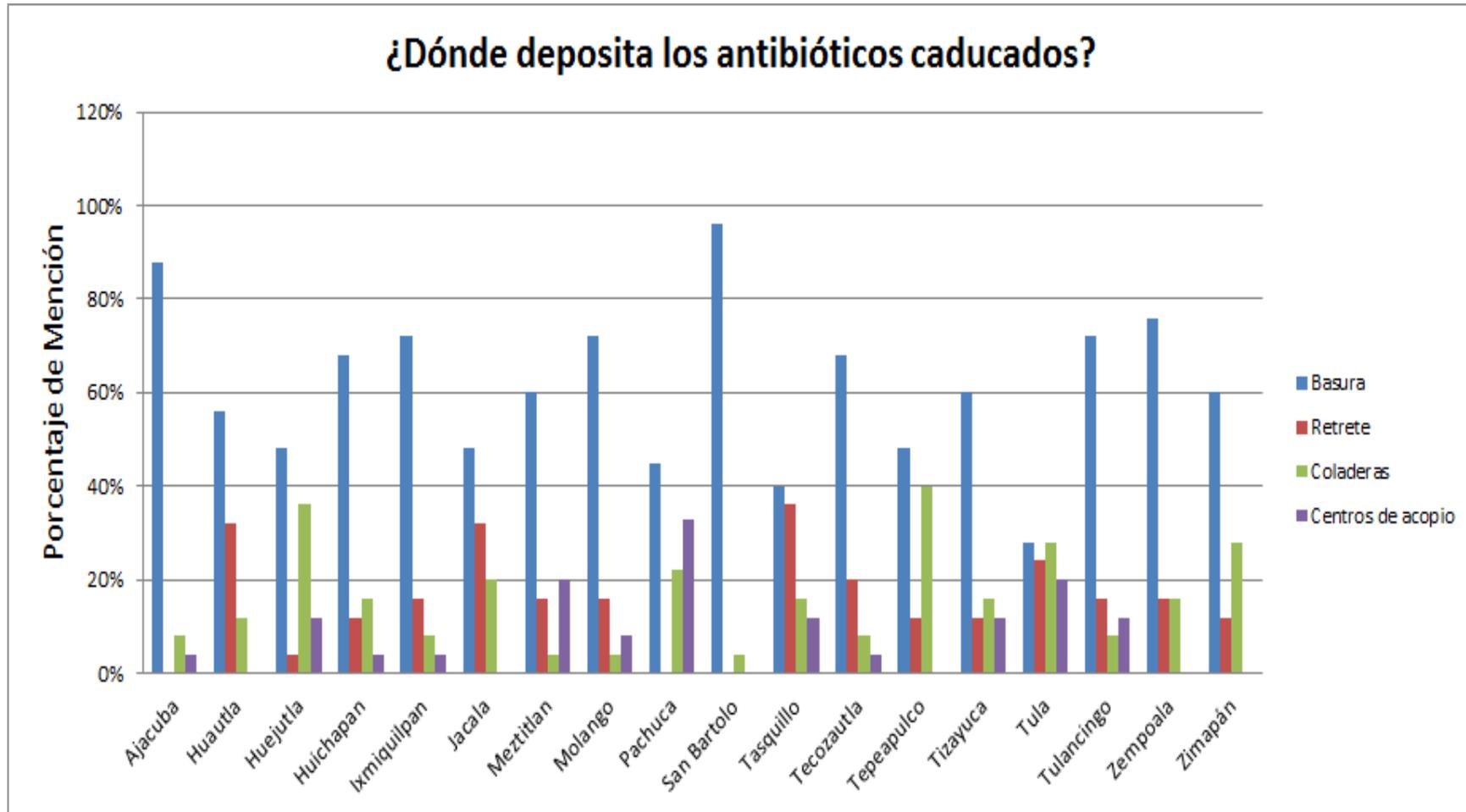


Figura 9. Disposición de antibióticos caducados.

La mayoría de los informantes dijo que no ha utilizado plantas medicinales para la atención de las enfermedades infecciosas; más del 50% de los informantes de 13 municipios dijeron no utilizar estas plantas, en esta categoría sobresalen Tasquillo, Tecozautla y Tizayuca, en donde el 80% de los informantes no emplean plantas. Por el contrario, en Molango el 64% de los entrevistados si utilizan plantas medicinales y en Huejutla es el 56% (Figura 10).

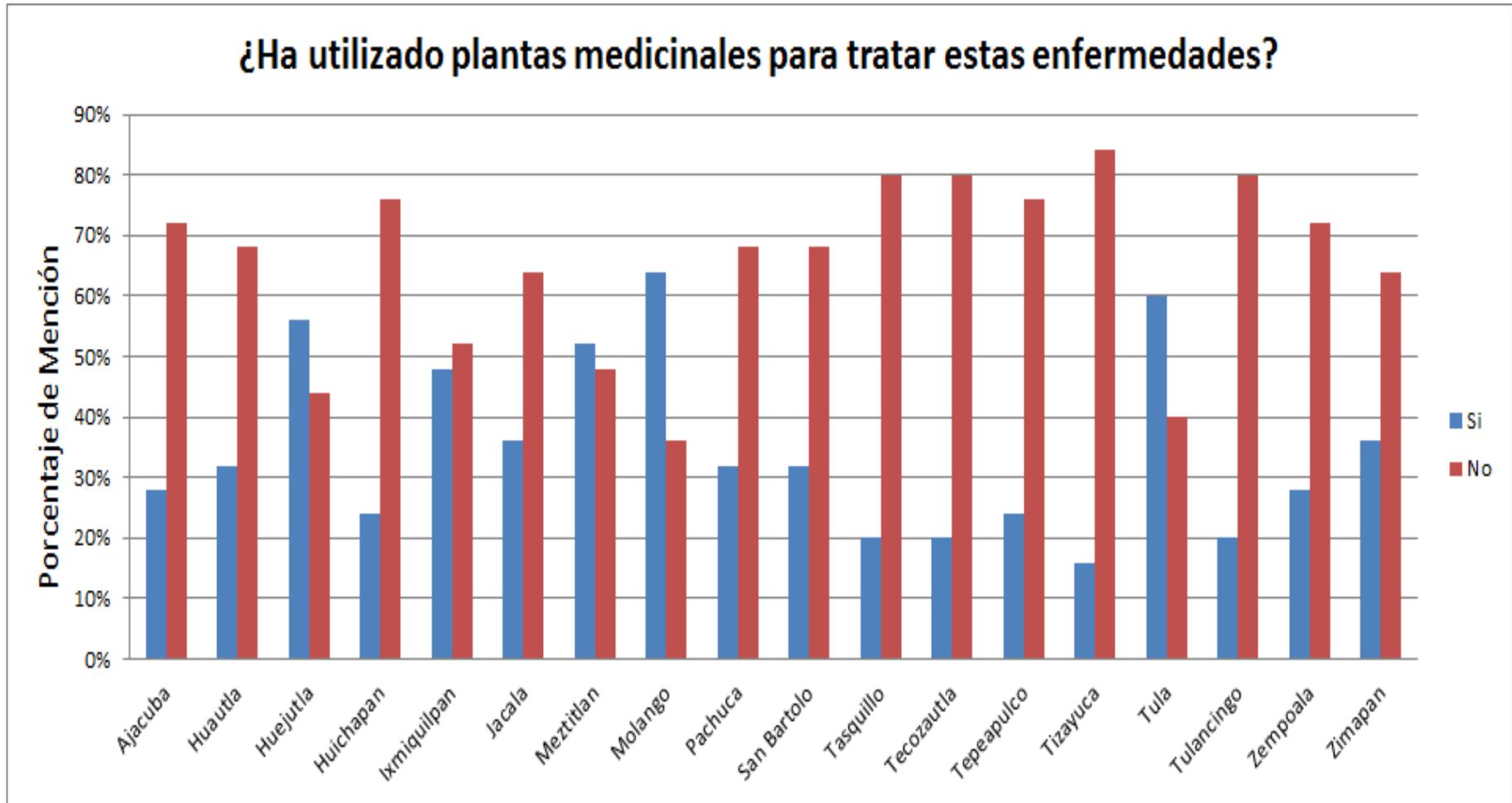


Figura 10. Porcentaje de mención de uso de plantas para tratar enfermedades.

La mayoría de los entrevistados mencionaron que las plantas si eliminaron la infección. En Molango, San Bartolo Tutotepec y Tasquillo el 100% de los informantes mencionó que las plantas si la eliminaron (Figura 11).

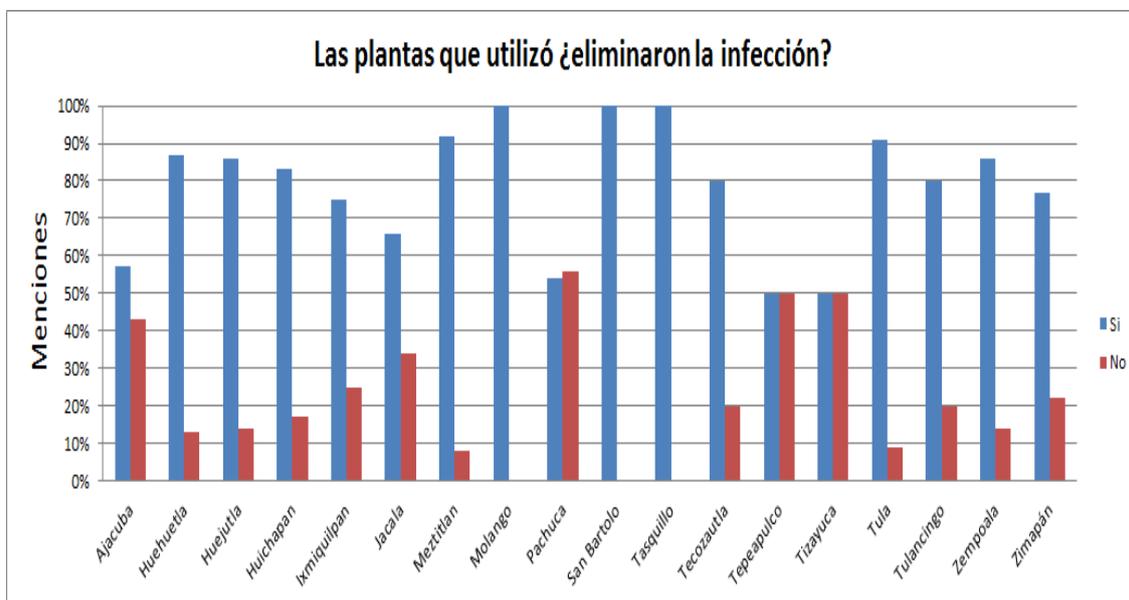


Figura 11. Porcentaje de mención de eficacia de plantas medicinales.

8.2.2 Información obtenida en las entrevistas realizadas en la red social de Facebook utilizando el software Survey Monkey.

En los resultados obtenidos por el software Survey Monkey en Facebook, se encontró que 132 personas contestaron la encuesta publicada en la página, de las cuales el 51% son del sexo femenino y 48% del sexo masculino (Figura 12).

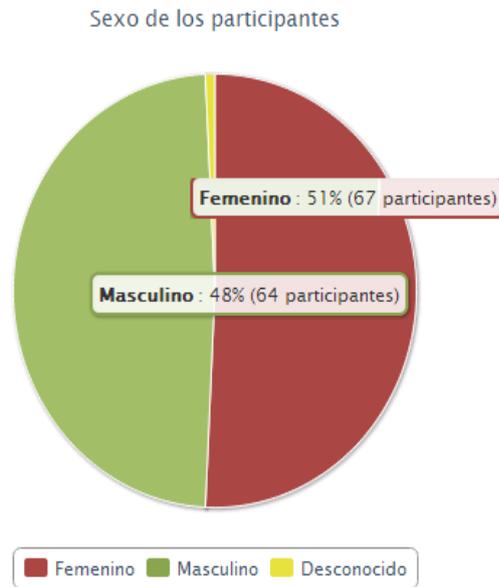


Figura 12. Porcentaje de sexos de los encuestados.

El resultado obtenido en la pregunta de ¿cuántas veces ha utilizado antibióticos en el año?, se encontró que el 36% de los entrevistados utilizaron antibióticos solo una vez al año, el 36% los utilizaron 2 veces y el 12%, 3 veces (Figura 13).

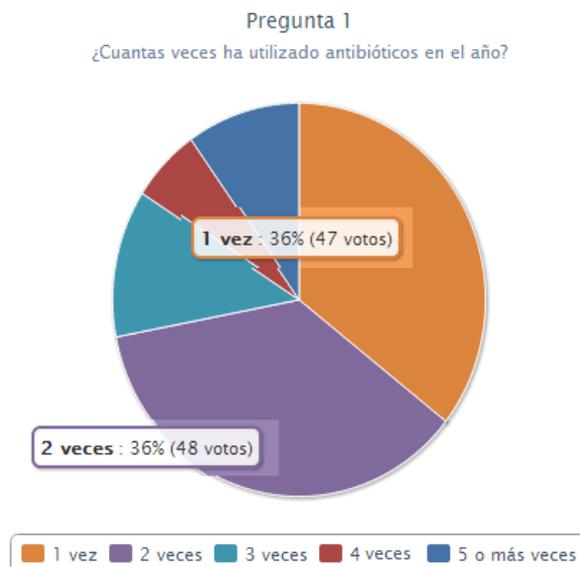


Figura 13. Porcentaje de uso de antibióticos.

Las enfermedades infecciosas con mayor porcentaje de mención fueron las respiratorias con un 70%, seguida por gastrointestinales con un 18%, las que menor porcentaje presentaron fueron piel y oculares con un 2% (Figura 14).

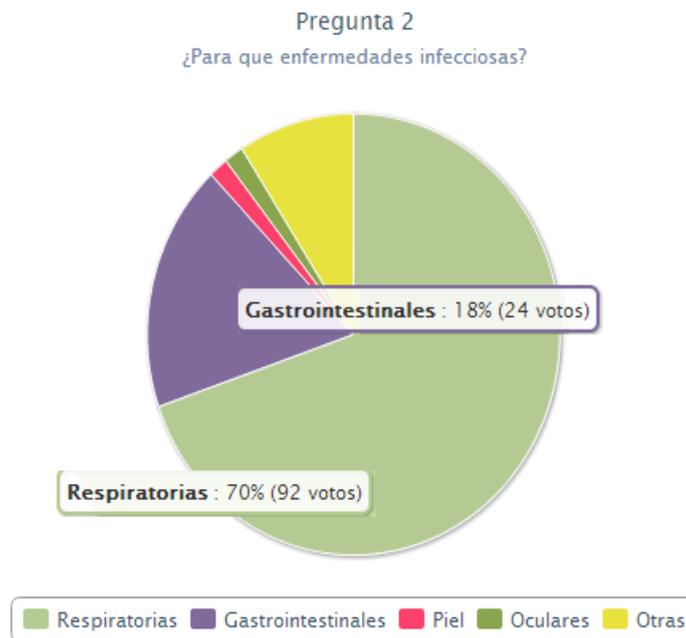


Figura 14. Mención de uso de antibióticos para enfermedades.

Al analizar las entrevistas de la eficacia de antibióticos el 86% de los entrevistados contestaron que si eliminaron la infección mientras que el 14% contestaron que no (Figura 15).

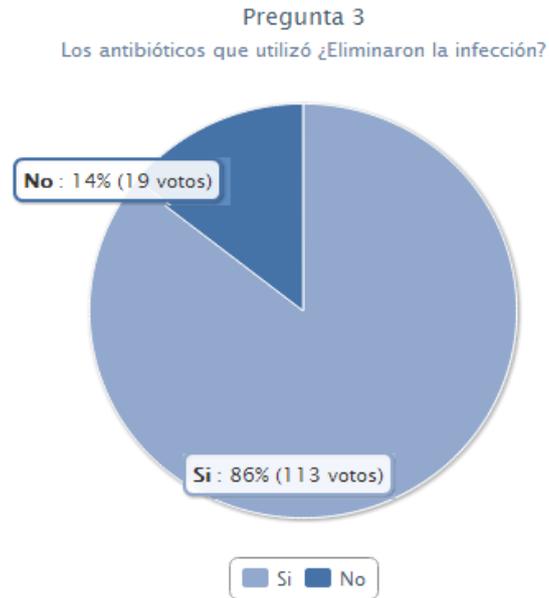


Figura 15. Mención de eficacia de antibióticos.

De los 132 encuestados el 72% mencionó que los antibióticos los deposita en la basura y el 32% los deposita en centros de acopio, las que menor porcentaje presentaron fueron coladeras y retretes con 2% de mención (Figura 16).

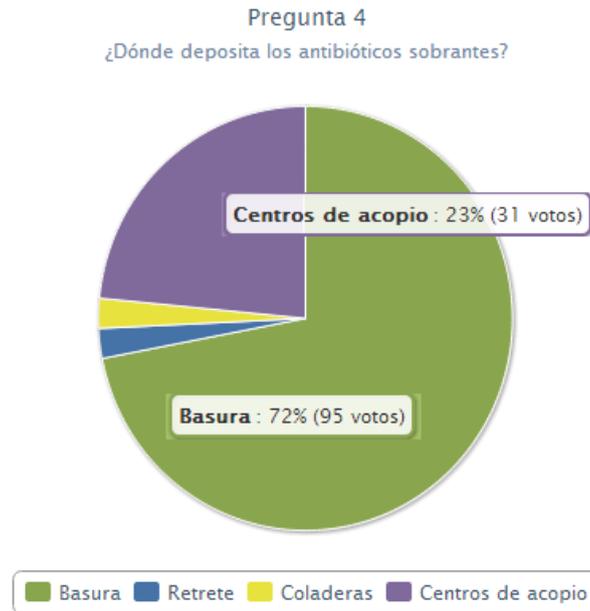


Figura 16. Disposición de antibióticos sobrantes.

El 58% de los entrevistados mencionaron que no han utilizado plantas medicinales para tratar infecciones, y el 42% si han utilizado plantas (Figura 17).

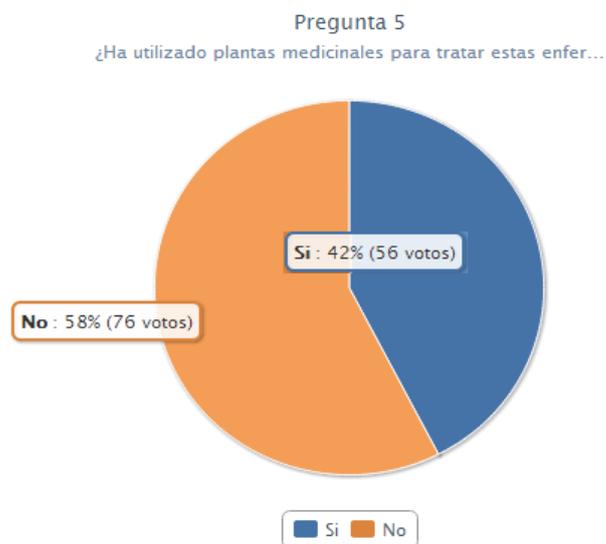


Figura 17. Uso de plantas medicinales para tratar infecciones.

De los 56 entrevistados que contestaron que si utilizaron plantas medicinales para tratar infecciones 6 (10%) contestaron que no eliminaron la infección, y 50 (90%) de los entrevistados contestaron que si eliminaron la infección (Figura 18).

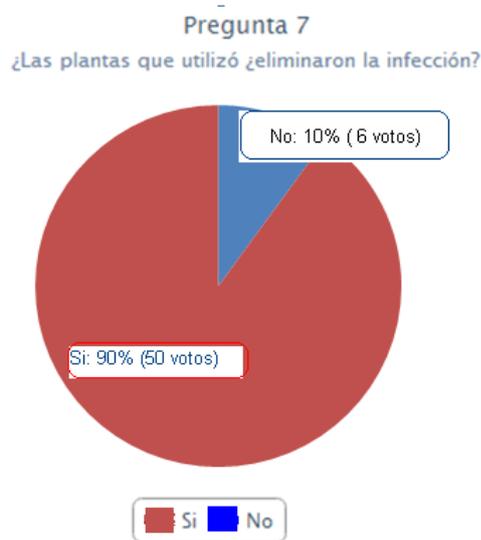


Figura 18. Porcentaje de mención de eficacia de plantas medicinales.

8.2.3 Información obtenida en las entrevistas dirigidas a personal de farmacias.

Se realizaron 18 entrevistas a personal de farmacias de la Secretaria de Salud y Hospitales Regionales de los municipios ya mencionados, en donde se encontró que los antibióticos que más se suministran son: penicilinas, ampicilinas, dicloxacilina, ceftriaxona, cefalaxina, ciprofloxacina, amoxicilina / ácido clavulánico, amoxicilina, clindamicina y amikacina. Las ampicilinas tuvieron mayor mención con un 41.17%, seguidas por las penicilinas con un 35.29%, en tercer lugar se encuentran las amoxicilinas con 17.64% (Tabla 2).

En la misma tabla se presentan los datos obtenidos al calcular la farmacocinética.

Tabla 2. Antibióticos más suministrados por municipio y datos de farmacocinética.

Municipios	Antibióticos más suministrados.	Unidades de antibióticos suministrados por mes.	Gramaje	Farmacocinética
Ajacuba	(1) Penicilina	200 cajas (inyectable)	800,000 u	Orina (90%)
	(2) Ampicilina	150 cajas (20 tabletas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(3) Dicloxacilina	150 cajas (20 capsulas)	500 mg	Orina (90%)
Huatla	(1) Ampicilina	300 cajas (20 tabletas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(2) Ceftriaxona	250 cajas (20 capsulas/caja)	1g	Orina (50 a 60%)
	(3) Penicilina	200 cajas (inyectable)	800,000u	Orina (90 %)
Huejutla	(1) Ampicilina	800 cajas (20 tabletas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(2) Cefalexina	800 cajas (20 capsulas/caja)	500 mg	Orina (69 a 100%)
	(2) Ciprofloxacina	600 cajas (14 tabletas/caja)	500 mg	Orina (50-70 %)
Huichapan	(1) Penicilina	342 cajas (inyectable)	800,000u	Orina (90%)
	(2) Amoxicilina / Ácido clavulánico	131 cajas (12 tabletas/caja)	500/125 mg	Orina (50-85 %)
	(3) Amoxicilina	49 cajas (Suspensión)	500 mg	Orina (60-70%)
Ixmiquilpan	(1) Amoxicilina	300 cajas (12 capsulas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(2) Ciprofloxacina	300 cajas (14 tabletas/caja)	500 mg	Orina (50-70 %)
	(3) Amoxicilina / Ácido clavulánico	200 cajas (12 tabletas/caja)	500/125 mg	Orina (50-85%)
Jacala	(1) Ampicilina	400 cajas (20 tabletas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(2) Ceftriaxona	170 cajas (inyectable)	1 g	Orina (50-60%)
	(3) Clindamicina	80 cajas (inyectable)	300 mg	Orina (10%)

Meztlán	(1) Ampicilina	150 cajas (20 tabletas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(2) Amoxicilina	150 cajas (12 capsulas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(3) Penicilina	100 cajas (inyectables)	800,000u	Orina (90 %)
Molango	(1) Ampicilina	100 cajas (20 tabletas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(2) Amoxicilina	50 cajas (12 capsulas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(3) Dicloxacilina	29 cajas (20 capsulas/caja)	500 mg	Orina (90%)
Pachuca	(1) Ceftriaxona	2577 cajas (20 tabletas/caja)	1000 mg	Orina (33-67%)
	(2) Clindamicina	2176 cajas (Inyectables)	600 mg	Orina (30%)
	(3) Ciprofloxacina	1783 cajas (Inyctable)	500 mg	Orina (50-70 %)
San Bartolo Tutotepec	(1) Ampicilina	800 cajas (20 tabletas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(2) Ceftriaxona	656 cajas (inyectable)	1 g	Orina (50-60%)
	(3) Clindamicina	280 cajas (inyectable)	300 mg	Orina (10%)
Tasquillo	(1) Amoxicilina	120 cajas (12 capsulas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(2) Ampicilina	44 cajas (20 tabletas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(3) Dicloxacilina	28 cajas (20 capsulas/caja)	500 mg	Orina (90%)
Tecoautla	(1) Dicloxacilina	100 cajas (20 capsulas/caja)	500 mg	Orina (90%)
	(2) Ceftriaxona	80 cajas (20 tabletas/caja)	1000 mg	Orina (60-70%)
	(3) Amoxicilina	50 cajas (12 capsulas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
Tepeapulco	(1) Penicilina	250 cajas (inyectable)	800,000 u	Orina (90%)
	(2) Ampicilina	200 cajas (20 tabletas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(3) Dicloxacilina	77 cajas (20 capsulas/caja)	500 mg	Orina (90%)
Tizayuca	(1) Penicilina	250 cajas (inyectable)	800.00 u	Orina (90%)
	(2) Amoxicilina	200 cajas (12 capsulas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(3) Ampicilina	150 cajas (20 tabletas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(1) Penicilina	1800 cajas (inyectable)	800,000 u	Orina (90%)

Doctorado en Ciencias Ambientales

Tula	(2) Ceftriaxona	1800 cajas (20 tabletas/caja)	1000 mg	Orina (60-70%)
	(3) Amikacina	580 cajas (20 capsulas/caja)	500 mg	Orina (90%)
Tulancingo	(1) Penicilina	200 cajas (inyectable)	800,000 u	Orina (90%)
	(2) Ampicilina	200 cajas (20 tabletas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(3) Dicloxacilina	80 cajas (20 capsulas/caja)	500 mg	Orina (90%)
Zempoala	(1) Amoxicilina	135 cajas (12 capsulas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(2) Ampicilina	80 cajas (20 tabletas/caja)	500 mg	Orina (50-70 %)
	(3) Dicloxacilina	46 cajas (20 capsulas/caja)	500 mg	Orina (50-85%)
Zimapán	(1) Ampicilina	136 cajas (20 tabletas/caja)	500 mg	Orina (50-70 %)
	(2) Amoxicilina	121 cajas (12 capsulas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(3) Penicilina	60 cajas (inyectable)	800,000 u	Orina (90%)

Tomando en cuenta la cantidad de antibióticos suministrados y el gramaje, se calculó la cantidad de antibióticos suministrados por municipio. Se encontró que Tula es la región en la que se suministra la mayor cantidad de antibióticos, 4400.4 kg al mes, seguido de Pachuca con 481.74 kg por mes, estos resultados se presentan en la figura 19a.

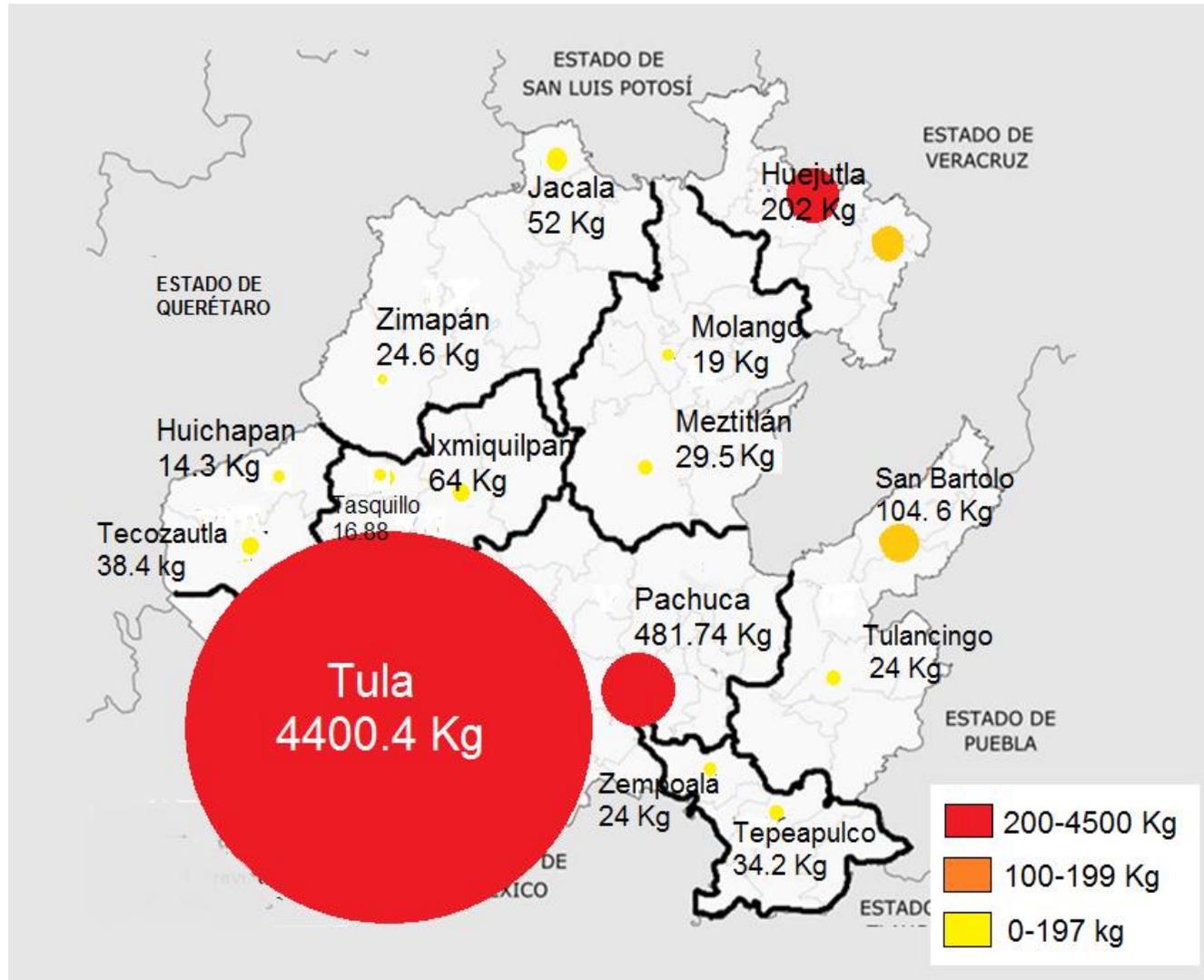


Figura 19a. Suministro de antibióticos por año en el estado de Hidalgo

8.2.4 Desechos de antibióticos al medio ambiente en el estado de Hidalgo.

Con la información obtenida de las entrevistas y considerando los datos de la farmacocinética, se pudo determinar la cantidad de antibióticos desechados al mes y por año en los municipios de estudio en el estado de Hidalgo, para calcular estos desechos al medio ambiente por municipio se utilizaron las siguientes fórmulas:

$$\text{Cantidad de Kg} = \frac{(\text{Número de tabletas o cápsulas}) (\text{Gramaje}) (\text{Cajas})}{1,000,000}$$

$$\text{Cantidad de antibióticos desechos por mes} = \frac{\% \text{ de farmacocinética}}{100} \times \text{Kg del mes}$$

La información obtenida se muestra en la Tabla 3, en donde el total de antibióticos desechados al ambiente en el estado de Hidalgo es de 1 043 kg al año, esto solamente por farmacocinética. El municipio en donde se desechan más antibióticos es Tula con un total de 374 kg al año, seguida por el municipio de Pachuca con 371 kg y en tercer lugar el municipio de Huejutla con 188 kg (Figura 19b)

Tabla 3. Antibióticos desechados al medio ambiente por municipio.

Municipios	Antibióticos más suministrados.	Desecho de antibióticos al medio ambiente por mes.	Desecho de antibióticos al medio ambiente al año.
Ajacuba	(1) Penicilina	0.14 kg	1.68 kg
	(2) Ampicilina	1.05 kg	12.6 kg
	(3) Dicloxacilina	1.35 kg	16.2 kg
Huatla	(1) Ampicilina	0.153 kg	1.83 kg
	(2) Ceftriaxona	3 kg	36.0 kg
	(3) Penicilina	0.126 kg	1.5 kg
Huejutla	(1) Ampicilina	5.6 kg	67.2 kg
	(2) Cefalexina	7.2 kg	86 kg
	(3) Ciprofloxacina	2.9 kg	35.2 kg
Huichapan	(1) Penicilina	0.215 kg	2.58 kg
	(2) Amoxicilina / Ácido clavulánico	.83 kg	10 kg
	(3) Amoxicilina	.024 kg	0.24 kg
Ixmiquilpan	(1) Amoxicilina	1.26 kg	15 kg
	(2) Ciprofloxacina	1.47 kg	17 kg
	(3) Amoxicilina / Ácido clavulánico	1.2 kg	15.3 kg
Jacala	(1) Ampicilina	2.8 kg	33 kg
	(2) Ceftriaxona	0.102 kg	1.22 kg
	(3) Clindamicina	0.0024 kg	0.028 kg
Meztitlán	(4) Ampicilina	1.05 kg	12.6 kg
	(5) Amoxicilina	0.63 kg	7.56 kg
	(6) Penicilina	0.051	0.613 kg
	(1) Ampicilina	0.7 kg	8.4 kg

Doctorado en Ciencias Ambientales

Molango	(2) Amoxicilina	0.21 kg	2.5 kg
	(3) Ciprofloxacina	0.261 kg	
			3.1 kg
Pachuca	(1) Ciprofloxacina	7.83 kg	94.014 kg
	(2) Ampicilina	5.54 kg	66.545 kg
	(3) Cefaloxina	5.3 kg	64 kg
San Bartolo Tutotepec	(1) Ampicilina	5.6 kg	67.2 kg
	(2) Ceftriaxona	.393 kg	4.72 kg
	(3) Clindamicina	.0084 kg	0.1008 kg
Tasquillo	(1) Amoxicilina	0.504 kg	6.0 kg
	(2) Ampicilina	0.308 kg	3.6 kg
	(3) Dicloxacilina	0.253 kg	3.0 kg
Tecoautla	(1) Dicloxacilina	.9 kg	10.8 kg
	(2) Ceftriaxona	1.12 kg	13.4 kg
	(3) Amoxicilina	.21 kg	2.5 kg
Tepeapulco	(1) Penicilina	.0132kg	0.159 kg
	(2) Ampicilina	1.4 kg	16.8 kg
	(3) Dicloxacilina	.533 kg	6.3 kg
Tizayuca	(1) Penicilina	0.0132kg	0.159 kg
	(2) Amoxicilina	0.84 kg	10 kg
	(3) Ampicilina	1.05 kg	12.6 kg
Tula	(1) Penicilina	1 kg	12 kg
	(2) Ceftriaxona	25 kg	300 kg
	(3) Amikacina	5.2 kg	62 kg
Tulancingo	(1) Penicilina	.102 kg	1.2 kg
	(2) Ampicilina	1.4 kg	16.8 kg
	(2) Dicloxacilina	.72 kg	8.64 kg

Doctorado en Ciencias Ambientales

Zempoala	(1) Amoxicilina	.567 kg	6.8 kg
	(2) Ampicilina	.560 kg	6.72 kg
	(3) Dicloxacilina	.391 kg	4.692 kg

Zimapán	(1) Ampicilina	.952 kg	11.4 kg
	(2) Amoxicilina	.508 kg	6 kg
	(3) Penicilina	Penicilina	0.034 kg

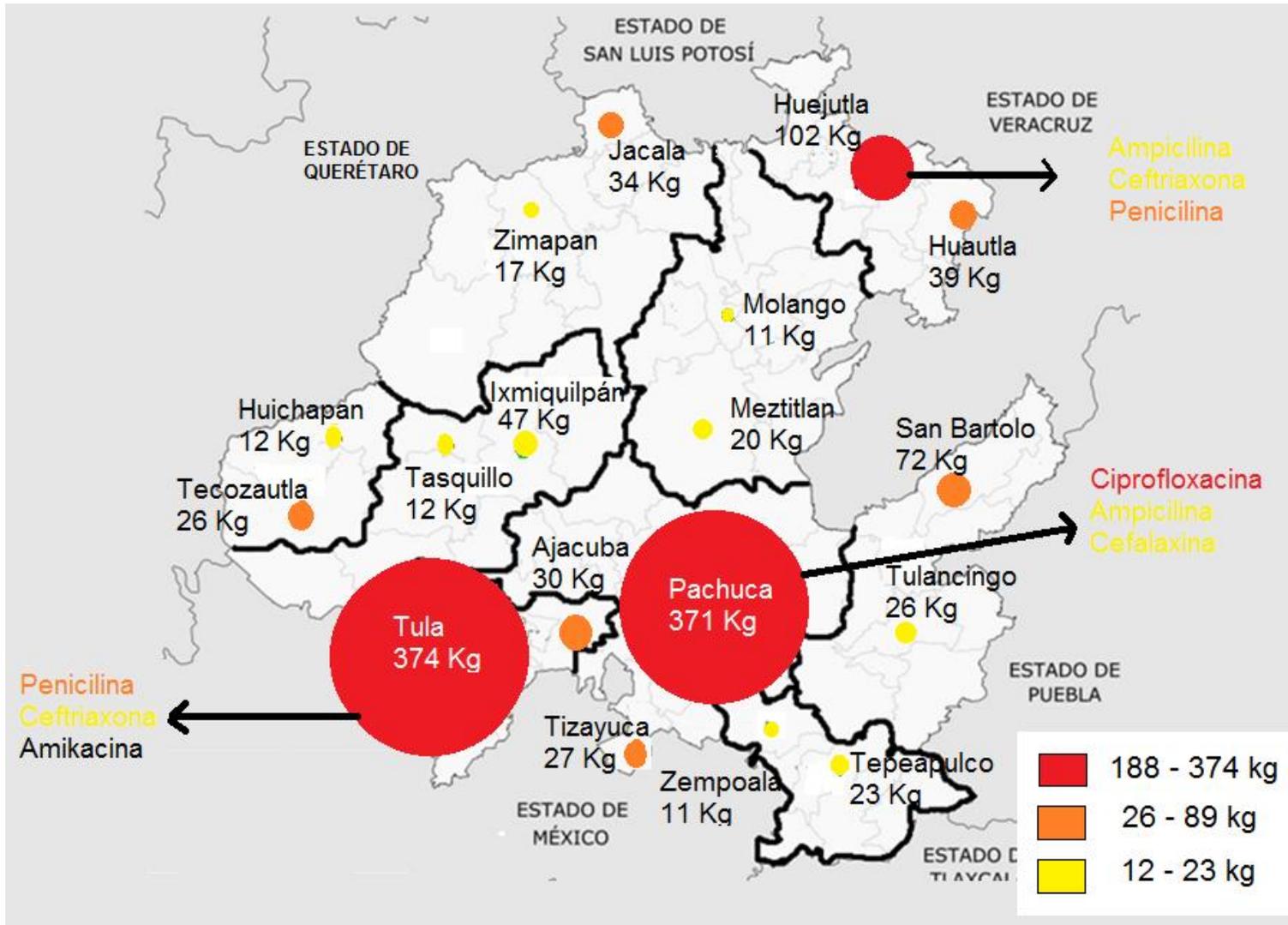


Figura 19b. Desechos de antibióticos al medio ambiente por año en el estado de Hidalgo.

8.2.5 Información obtenida en las entrevistas dirigidas a personal de farmacias de Centros de Salud de la Jurisdicción Sanitaria No 1 correspondiente a Pachuca.

Referente a la información obtenida de los centros de salud de la Jurisdicción Sanitaria No. 1, se puede observar en el la Tabla 4, que el antibiótico que más se suministra es el ciprofloxacino con 1883 cajas, seguido por ampicilina con 1167 cajas y en tercer lugar cefalaxina con 600 cajas; también se presentan los datos de farmacocinética.

Tabla 4. Antibióticos más suministrados en el municipio de Pachuca y farmacocinética..

Centro de Salud	Antibióticos más suministrados.	Unidades de antibióticos suministrados por mes.	Gramaje	Farmacocinética
Abraham Kanan	(4) Ampicilina	20 cajas (20 tabletas)	500 mg	Orina (60-70%)
	(5) Amoxicilina	20 cajas (12 tabletas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(6) Ciprofloxacino	30 cajas (8 tabletas)	250 mg	Orina (50-70 %)
Arbolito	(4) Ampicilina	86 cajas (20 tabletas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(5) Ceftriaxona	72 cajas (20 capsulas/caja)	1g	Orina (50 a 60%)
	(6) Penicilina	17 cajas (inyectable)	800,000u	Orina (90 %)
Nor-poniente	(3) Amoxicilina / Á. clavulánico	216 cajas (12 tabletas/caja)	500/125 mg	Orina (50-85%)
	(2) Amoxicilina	178 cajas (12 capsulas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(4) Metronidazol	70 cajas (30 tabletas/caja)	500 mg	Orina (75-80%)
Sur-Poniente	(3) Ciprofloxacino	304 cajas (8 capsulas/caja)	250 mg	Orina (50-70 %)
	(4) Amoxicilina / Á. clavulánico	87 Frascos (suspensión oral)	500/125 mg	Orina (50-85%)
	(3) Amoxicilina	80 cajas (12 capsulas/caja)	500 mg	

				Orina (60-70%)	
Azoyatla	(4)	Amoxicilina	125 cajas (12 capsulas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(5)	Ciprofloxacino	89 cajas (14 tabletas/caja)	500 mg	Orina (50-70 %)
	(6)	Amoxicilina / Ácido clavulánico	34 cajas (12 tabletas/caja)	500/125 mg	Orina (50-85%)
Buenos Aires	(1)	Amoxicilina / Á. clavulánico	20 cajas (12 tabletas/caja)	500/125 mg	Orina (50-85%)
	(2)	Ampicilina	18 cajas (20 tabletas)	500 mg	Orina (60-70%)
	(4)	Trimetoprim/sulfa metoxazol	18 frascos (suspensión)	40/200 mg	Orina (50%)
Cuauhtemoc	(7)	Ampicilina	45 cajas (20 tabletas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(8)	Amoxicilina	36 cajas (12 capsulas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(9)	Penicilina	21 cajas (inyectables)	800,000u	Orina (90 %)
Cubitos	(3)	Ampicilina	78 cajas (20 tabletas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(4)	Amoxicilina	50 cajas (12 capsulas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(3)	Dicloxacilina	13 cajas (20 capsulas/caja)	500 mg	Orina (90%)
Guadalupe	(4)	Amoxicilina	20 cajas (12 tabletas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(5)	Amoxicilina suspensión	15 frascos (oral)	250 mg	Orina (60-70%)
	(6)	Bencilpenicilina	15 frascos (inyectable)	800,000 U.I	Orina (79-85%)
Hospital General	(4)	Ceftriaxona	2400 Frascos (Inyectable)	1g	Orina (33-67%)
	(5)	Clindamicina	2176 Frascos (Inyectables)	600 mg	Orina (30%)
	(6)	Ciprofloxacino	400 Frascos (Inyctable)	400 mg	Orina (50-70 %)
Hospital General (Seguro Popular)	(7)	Ciprofloxacino	960 cajas (10 tabletas/caja)	500 mg	Orina (50-70 %)
	(8)	Ampicilina	825 cajas (20 capsulas/caja)	250 mg	Orina (60-70%)
	(9)	Cefalexina	600 (20 capsulas/caja)	500 mg	Orina (69-90%)
Jesús del Rosas	(10)	Bencilpenicilina	455 cajas	800,000 U.I	Orina (79-85%)
	(11)	Amoxicilina	395 cajas (12 tabletas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)

Doctorado en Ciencias Ambientales

	(12) Amoxicilina suspensión	337 frascos	500 mg	Orina (60-70%)
La alcantarilla	(4) Dicloxacilina	100 cajas (20 capsulas/caja)	500 mg	Orina (90%)
	(5) Ceftriaxona	80 cajas (20 tabletas/caja)	1000 mg	Orina (60-70%)
	(6) Amoxicilina	50 cajas (12 capsulas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
La providencia	(4) Penicilina	76 cajas (inyectable)	800,000 u	Orina (90%)
	(5) Ampicilina	54 cajas (20 tabletas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(6) Dicloxacilina	29 cajas (20 capsulas/caja)	500 mg	Orina (90%)
La raza	(2) Penicilina	66 cajas (inyectable)	800.00 u	Orina (90%)
	(4) Amoxicilina	58 cajas (12 capsulas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(5) Ampicilina	17 cajas (20 tabletas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
Pachuquilla	(4) Penicilina	68 cajas (inyectable)	800,000 u	Orina (90%)
	(5) Ceftriaxona	20 cajas (20 tabletas/caja)	1000 mg	Orina (60-70%)
	(6) Amikacina	16 cajas (20 capsulas/caja)	500 mg	Orina (90%)
Rojo Gómez	(2) Penicilina	89 cajas (inyectable)	800,000 u	Orina (90%)
	(2) Ampicilina	24 cajas (20 tabletas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(4) Dicloxacilina	10 cajas (20 capsulas/caja)	500 mg	Orina (90%)
Santa Matilde	(4) Amoxicilina	70 cajas (12 capsulas/caja)	500 mg	Orina (60-70%)
	(5) Amoxicilina/ Acido Clavulánico	80 cajas (12 tabletas/caja)	500/125 mg	Orina (50-85%)
	(6) Amoxicilina suspensión	50 frascos	500 mg	Orina (60-70%)

8.2.6 Desechos de antibióticos al medio ambiente de Centros de Salud de la Jurisdicción Sanitaria no 1 correspondiente a Pachuca.

Los resultados obtenidos por las formulas se muestran en el la Tabla 5, en donde el total de antibióticos desechados correspondiente a Pachuca en el año fue de 371 kg, esto solamente por farmacocinética. El Hospital General desecha la cantidad de 271 kg al año, seguido por el Centro de Salud Jesús del Rosal con 21.32 kg y el tercer lugar el hospital de zona Nor-poniente con 20.271 kg Con estos datos se generó la figura 20 en donde se observan la cantidad de antibióticos que son desechados al ambiente en los diferentes Centros de Salud de la Jurisdicción Sanitaria no 1.

Tabla 5. Antibióticos desechados al medio ambiente en municipio de Pachuca.

Centros de salud	Antibióticos más suministrados.	Desecho de antibióticos al medio ambiente por mes.	Desecho de antibióticos al medio ambiente al año.
Abraham Kanan	(7) Ampicilina	0.14 kg	1.68 kg
	(8) Amoxicilina	0.12 kg	1.44 kg
	(9) Ciprofloxacino	0.0042 kg	0.0504 kg
Arbolito	(7) Ampicilina	0.602 kg	7.224 kg
	(8) Ceftriaxona	0.518 kg	6.216 kg
	(9) Bencipenicilina	17 cajas (inyectable)	0.000085 kg
Nor-poniente	(5) Amoxicilina / Á. clavulánico	1.076/ 0.275 kg	12.910/1.300 kg
	(2) Amoxicilina	0.7476 kg	8.971 kg
	(6) Metronidazol	0.840 kg	10 kg
Sur-Poniente	(5) Ciprofloxacino	0.425 kg	5.100 kg
	(6) Amoxicilina / Á. clavulánico	0.036/0.009 kg	0.432/0.110 kg
	(3) Amoxicilina	0.336 kg	4.032 kg
Azoyatla	(7) Amoxicilina	0.525 kg	6.3 kg
	(8) Ciprofloxacina	0.436 kg	5.232 kg

Doctorado en Ciencias Ambientales

	(9) Amoxicilina / Ácido clavulánico	0.173/ 0.043 kg	2.076/0.516 kg
Buenos Aires	(1) Amoxicilina / Á. clavulánico	0.102/0.0255 kg	1.224/0.306 kg
	(2) Ampicilina	0.126 kg	1.512 kg
	(5) Trimetoprim/sulfam etoxazol	0.00036/0.0016 kg	0.00432/0.0216 kg
Cuauhtemoc	(10) Ampicilina	0.294 kg	3.528 kg
	(11) Amoxicilina	0.156 kg	1.814 kg
	(12) Penicilina	21 cajas (inyectables)	0.0001kg
Cubitos	(5) Ampicilina	0.780 kg	9.36 kg
	(6) Amoxicilina	0.300 kg	3.6 kg
	(3) Dicloxacilina	0.117 kg	1.404 kg
Guadalupe	(7) Amoxicilina	0.084 kg	1 kg
	(8) Amoxicilina suspensión	0.0026 kg	0.031 kg
	(9) Bencilpenicilina	15 frascos (inyectable)	.000075
Hospital General	(13) Ceftriaxona	1.608 kg	19.296 kg
	(14) Clindamicina	0.391 kg	4.700 kg
	(15) Ciprofloxacino	0.112 kg	1.344 kg
Hospital General (Seguro Popular)	(16) Ciprofloxacino	6.86 kg	82.32 kg
	(17) Ampicilina	2.88 kg	34.65 kg
	(18) Cefalexina	5.4 kg	64.8 kg
Jesús del Rosas	(19) Bencilpenicilina	455 cajas	0.002275 kg
	(20) Amoxicilina	1.659 kg	19.908 kg
	(21) Amoxicilina suspensión	0.117 kg	1.41 kg
La alcantarilla	(7) Dicloxacilina	0.900 kg	10.800 kg
	(8) Ceftriaxona	0.080 kg	0.960 kg
	(9) Amoxicilina	0.210 kg	2.52 kg
	(7) Penicilina	76 cajas (inyectable)	0.0038kg

Doctorado en Ciencias Ambientales

La providencia	(8) Ampicilina	0.378 kg	4.535 kg
	(9) Dicloxacilina	0.261 kg	3.132 kg
La raza	(3) Penicilina	66 cajas (inyectable)	0.00033kg
	(6) Amoxicilina	0.243 kg	2.923 kg
	(7) Ampicilina	0.170 kg	2.04 kg
Pachuquilla	(7) Penicilina	68 cajas (inyectable)	0.00034kg
	(8) Ceftriaxona	0.28 kg	3.36 kg
	(9) Amikacina	0.144 kg	1.728 kg
Rojo Gómez	(3) Penicilina	89 cajas (inyectable)	.00044kg
	(2) Ampicilina	0.168 kg	2.016 kg
	(5) Dicloxacilina	0.09 kg	1.08 kg
Santa Matilde	(7) Amoxicilina	0.294 kg	3.520 kg
	(8) Amoxicilina/ Acido Clavulánico	0.408/ 0.102 kg	4.896 /1.22 kg
	(9) Amoxicilina suspensión	0.0175 kg	0.210 kg

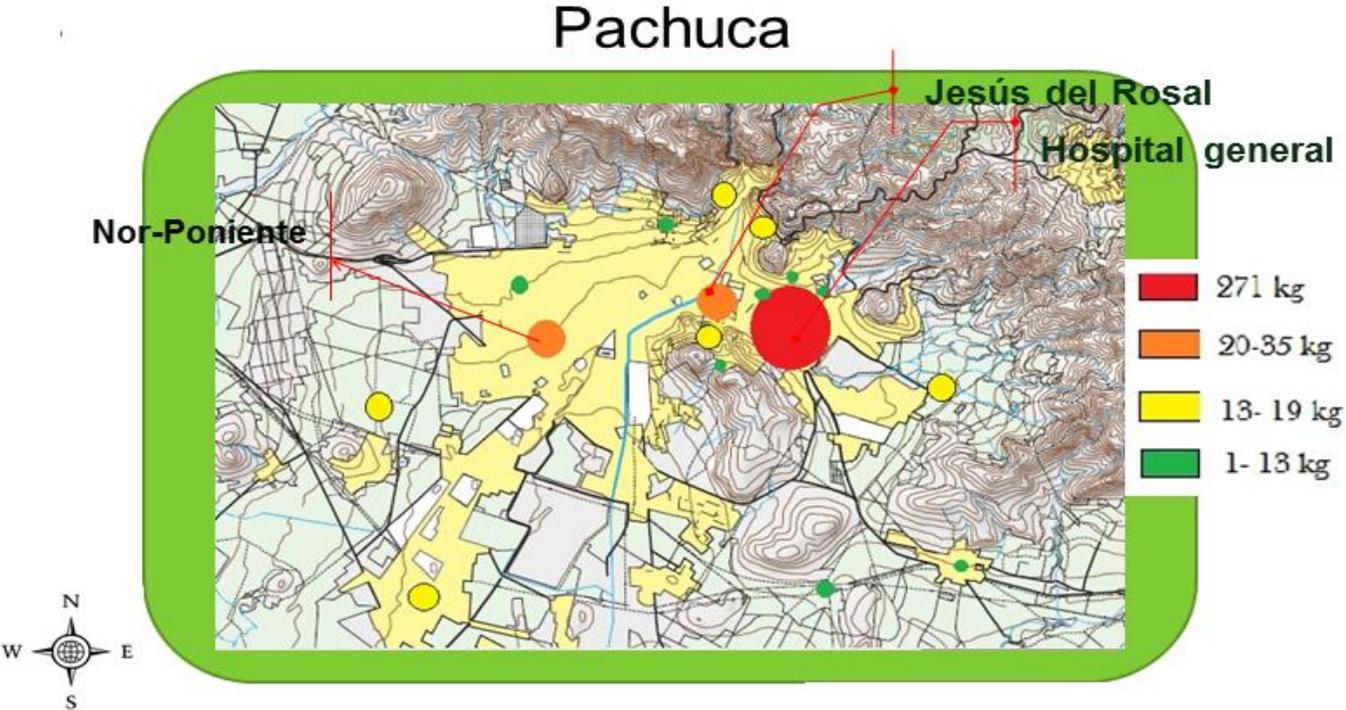


Figura 20. Desechos de antibióticos al medio ambiente por año en Pachuca.

8.2.7 Evaluación de potencial de riesgo ambiental y efectos a la salud por presencia de uso de antibióticos en, Hidalgo

Se realizó la interpretación del cuestionario de EPRAS con los 20 indicadores, para la comparación del Potencial de Riesgo de los antibióticos más utilizados en el Estado de Hidalgo, que en este caso fueron ampicilina (AMP), penicilina (PNC), dicloxacilina (DCL), ceftriaxona (CFT), ciprofloxacino (CPX), clindamicina (CLD), amoxicilina (AMX), cefalexina (CFX).

Tabla 6. Potencial de riesgo de antiibioticos

INDICADOR	Antibióticos								
	AMP	PNC	DCL	CFT	CPX	CLD	AMX	CFX	
CINÉTICA AMBIENTAL	1. Origen	5	5	5	5	5	5	5	5
	2. Consumo	5	5	4	3	3	3	3	3
	3. Presencia	1	1	1	1	5	1	1	1
	4. Ingreso	5	5	5	5	5	5	5	5
	5. Solubilidad en agua (a)	3	5	4	5	5	4	5	4
	6. Solubilidad en agua (b)	3	5	4	5	5	4	5	4
	7. Presión de vapor	3	3	3	3	3	3	3	3
	8. Bioconcentración (BCF)	3	3	3	1	3	3	3	1
	9. Coeficiente de partición (Log p).	3	1	4	3	3	3	3	3
	10. Coeficiente de partición ($low_{k_{ow}}$)	3	3	3	3	3	5	3	3
	11. Fotodegradación	1	1	1	3	1	1	3	1

EXPOSICIÓN, BIODISPONIBILIDAD Y SECTOR POBLACIONAL EXPUESTO	12. Presencia en más de un medio	4	4	3	3	4	3	3	3
	13. Presencia en diferentes medios acuáticos	5	5	5	1	4	4	5	1
	14. Exposición	5	5	4	4	4	3	3	3
	15. Vías de exposición	5	5	3	3	3	3	5	3
	16. Metabolitos	4	5	3	1	4	4	1	3
EFFECTOS POTENCIALES Y REPORTADOS	17. Efectos en humanos	5	5	5	5	5	5	5	5
	18. Efecto biológico (sistemas mamíferos y humanos)	1	1	1	1	3	1	1	1
	19. Efecto biológico (sistemas no mamíferos)	2	5	2	2	5	2	5	2
	20. Efectos Biológicos en Bacterias	5	5	5	5	5	3	5	4
	TOTAL	71	77	68	62	78	67	72	58

Una vez recabada la información y de haber dado la valoración correspondiente a los indicadores establecidos y de acuerdo a los resultados de la tabla 6, la clasificación de los antibióticos con base a su potencial de riesgo de mayor a menor es:

Ciprofloxacino > Penicilina > Amoxicilina > Ampicilina > Dicloxacilina > Clindamicina > Ceftriaxona > Cefalaxina.

Se realizó un análisis de cluster, con la información obtenida del cuadro de potencial de riesgo, en donde se formaron 3 grupos, el primero, formado por

ciprofloxacino, que es el antibiótico que presenta alto riesgo ambiental y a la salud, el segundo grupo está formado por amoxicilina y penicilina, que se consideran de mediano riesgo ambiental y el último grupo formado por ampicilina, dicloxacilina, clindamicina, ceftriaxona y cefalaxina, considerado con bajo riesgo ambiental.

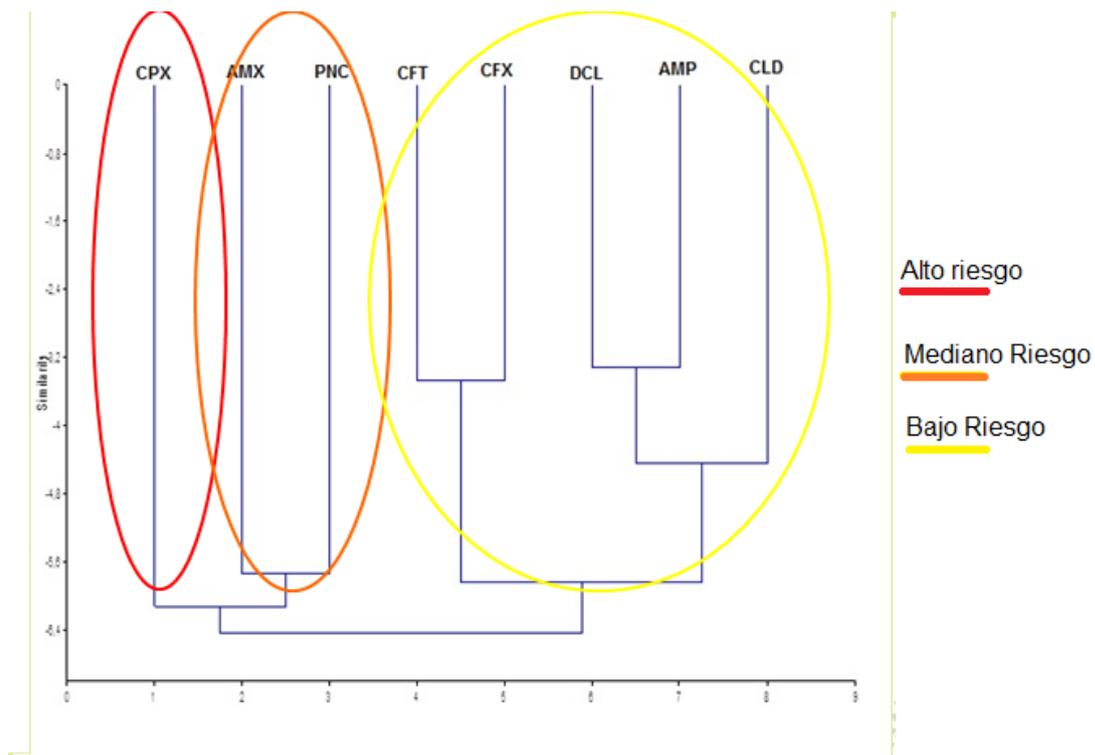


Figura 21. Agrupación de antibióticos clasificados por su potencial de riesgo ambiental y efectos a la salud.

8.3 Área de muestreo de aguas residuales e identificación de cepas bacterianas.

La toma de muestra se realizó en el Rio Tula a 100 m del Hospital del IMSS (N 20° 3' 12.78" y O 99° 20' 22.42"), se tomó en un lugar determinado para el análisis individual (Figura 21), se aislaron y se identificaron las bacterias

Salmonella sp., *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, con diferentes técnicas de bioquímica ya mencionadas. *Vibrio cholerae* no se detectó en el ambiente, esta cepa fue donada al laboratorio de etnobotánica por el Laboratorio Estatal de Salud Pública de Hidalgo (LESPH), obtenida de los últimos casos registrados de cólera.

TULA

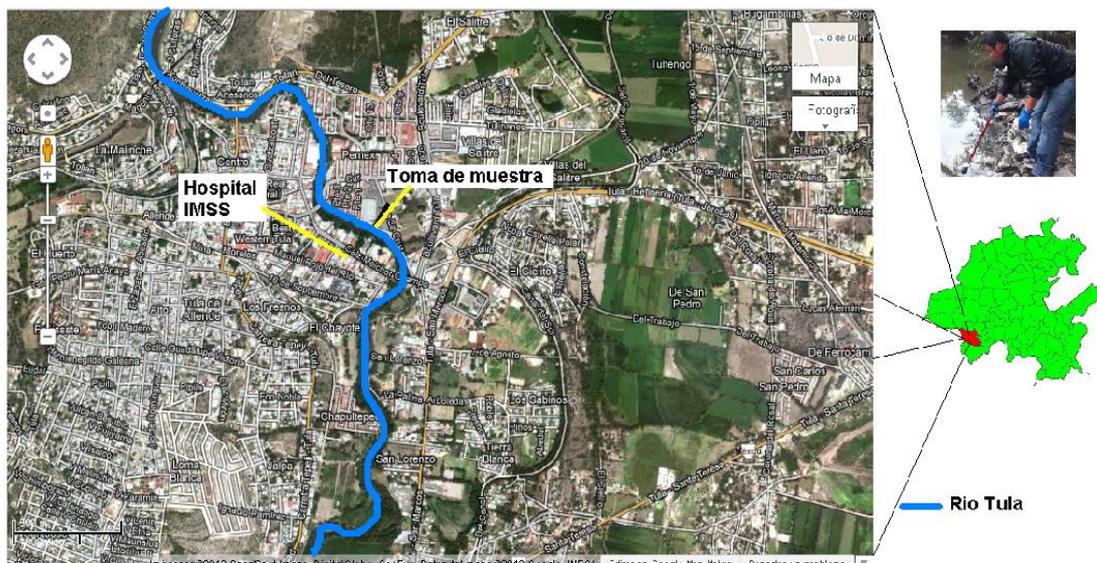


Figura 22. Foto satelital de Tula Hidalgo, en donde se observa la ubicación donde se tomó la muestra.

8.4 Determinación de sensibilidad de cepas a antibióticos.

Los resultados de los antibiogramas realizados a las 3 cepas bacterianas aisladas del ambiente se presentan en tabla 7 en la que se aprecia que *S. aureus* es resistente a los 12 antibióticos. *P. aeruginosa* es resistente a 9 antibióticos (75%) y fue sensible a 3 (Gentamicina, Netilmicina y Nitrofurantoína). *Salmonella* sp. fue sensible a Amikacina y a Netilmicina e intermedio con Cefotaxima y Pefloxacina (Figura 23 a, b, c)

Tabla 7. Antibiogramas en *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella* sp. Cada cifra es el promedio de tres réplicas y tres experimentos de los diámetros en mm de las zonas de inhibición.

Clases	Cepas bacterianas		
	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Salmonella</i> sp.
Minoglucocisicos			
Amikacina (30)	-	0 (●)B**	19.6±0.23(□)A**
Gentamicina (10)	11.22±0.27 (●)B**	20±0.37 (□) A**	0 (●) C**
Netilmicina (30)	-	19.55±0.17 (□)A ^{n.s.}	19.77±0.27(□)A ^{n.s.}
Betalactámicos			
Ampicilina (10)	0 (●)	0 (●)	0 (●)
Cefalotina (30)	0 (●)	0 (●)	0 (●)
Cefotaxima (30)	0 (●)B**	0 (●)B**	19.66 ± 0.33 (◇)A**
Ceftazidima (30)	7.88±0.42 (●)A**	-	-
Ceftriaxona (30)	-	0 (●)A ^{n.s.}	0 (●)A ^{n.s.}
Cefuroxima (30)	6.88±0.30 (●)A**	-	-
Dicloxacilina (1)	0 (●)	-	-
Penicilina (10 u)	4.4 ± 1.44 (●)A*	-	-
Carbenicilina (100)	-	0 (●)A ^{n.s.}	2.2±1.11 (●)A ^{n.s.}
Cloranfenicol			
Cloranfenicol (30)	-	0 (●)A ^{n.s.}	0 (●)A ^{n.s.}
Fluoruroquinolonas			
Pefloxacina (5)	0 (●)C**	11.66±0.55(●)B**	17.11±0.65(◇)A**
Macrolidos			

Eritromicina (15)	0 (●)	-	-
Sulfonamidas			
Nitrofurantoína (300)	-	10.55±0.17 (●)A ^{n.s.}	10.22 ± 0.22 (●)A ^{n.s.}
Trimetoprin-Sulfametoxazol (25)	0 (●)A ^{n.s.}	0 (●)A ^{n.s.}	0 (●)A ^{n.s.}
Tetraciclinas			
Tetraciclina (30)	0 (●)	-	-

(□)= Sensible, (◇)= Intermedio, (●)= Resistente, - = no ensayado. Prueba de Tukey= Letras mayúsculas distintas en la misma fila denotan diferencias significativas. n.s.= no significativo, p =0.0007*, p= 0.0001**.

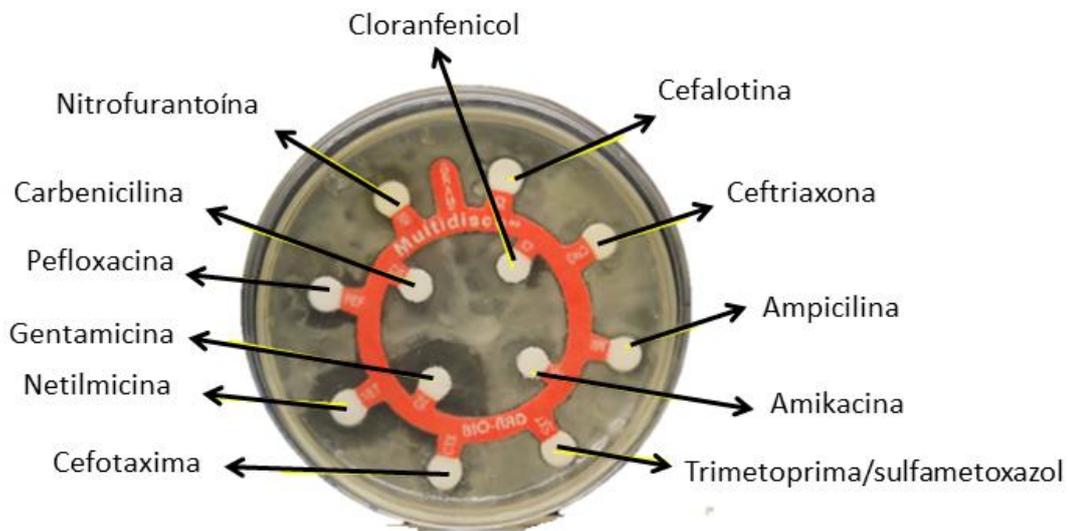


Figura 23a. Antibiograma sobre *Pseudomonas aeruginosa*, donde se observan diferentes antibióticos y zonas de inhibición.

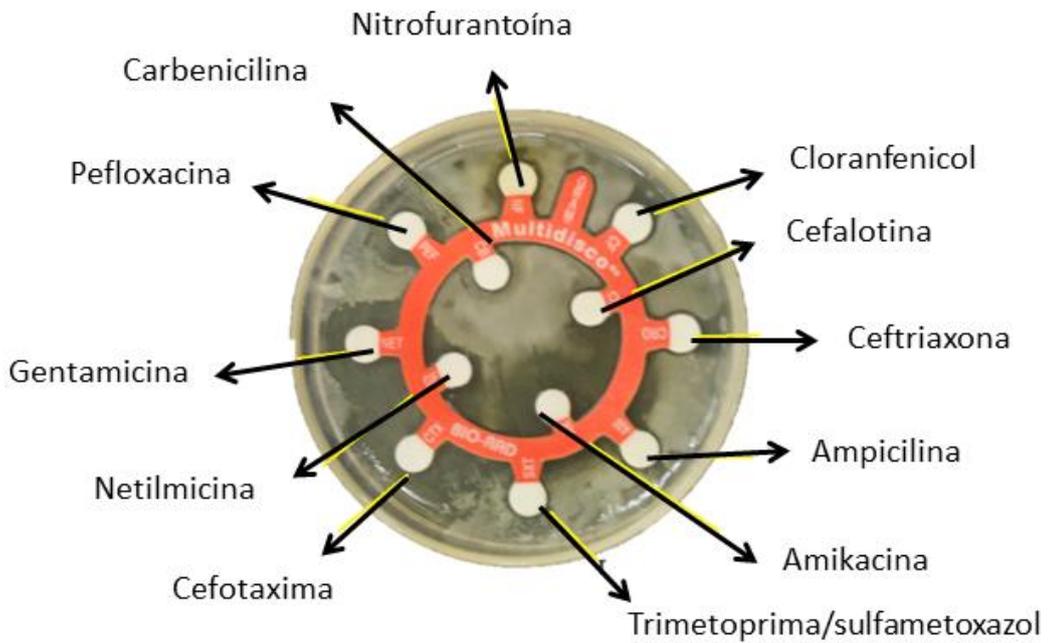


Figura 23b. Antibiograma sobre *Salmonella* sp., donde se observan diferentes antibióticos y zonas de inhibición.

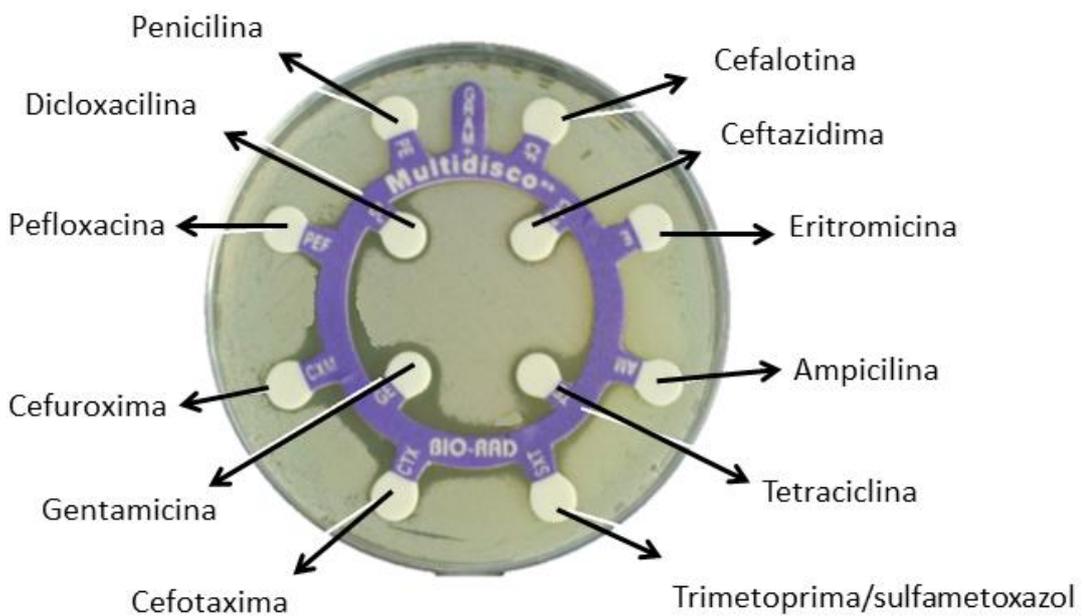


Figura 23c. Antibiograma sobre *Staphylococcus aureus*, donde se observan diferentes antibióticos y zonas de inhibición.

8.5 Selección de especies de plantas para bioensayos.

Con base a la información obtenida de previos trabajos etnobotánicos en las tres comunidades (Orizabita, Huehuetla y Tepeapulco) se seleccionaron las plantas que se utilizan para tratar problemas gastrointestinales y respiratorios. En la tabla 8 se presenta la lista de las especies de plantas con información relativa a la familia, nombre científico, nombre común, forma de preparación y comunidad.

Tabla 8. Especies de plantas seleccionadas para este estudio.

Especie	Familia	Sitio de colecta
<i>Turnera diffusa</i> Willd.	Turneraceae	Orizabita
<i>Chrysactinia mexicana</i> Gray	Asteraceae	Orizabita
<i>Poliomintha longiflora</i> Gray	Lamiaceae	Orizabita
<i>Hesperozygis marifolia</i> Epling.	Lamiaceae	Orizabita
<i>Lippia graveolens</i> HBK.	Verbenaceae	Orizabita
<i>Artemisa ludoviciana</i> ssp. <i>mexicana</i> (Willd.) Keck.	Asteraceae	Tepeapulco
<i>Heterotheca inuloides</i> Cass.	Asteraceae	Tepeapulco
<i>Bidens odorata</i> Cav.	Asteraceae	Tepeapulco
<i>Gnaphalium oxyphyllum</i> DC.	Asteraceae	Tepeapulco
<i>Pseudogynoxys</i> <i>chenopodioides</i> Britton.	Asteraceae	Huehuetla
<i>Pinaropappus roseus</i> (Less) Less	Asteraceae	Huehuetla

8.6 Ensayos de actividad antibacteriana de extractos etanólicos de plantas en *Pseudomonas aeruginosa*.

Al probar los extractos etanólicos de las trece especies de plantas en *Pseudomonas aeruginosa* se encontró que seis de los extractos, (46%) produjeron zonas de inhibición en esta bacteria en diferentes concentración, los resultados se presentan en la Tabla 9.

El extracto de la especie que produjo la mayor zona de inhibición fue el de *Lippia graveolens*, con una zona de inhibición de 16.6 ± 1.17 mm a una concentración de 1600 μ g/ml, seguidas por el extracto de *Poliomintha longiflora*, con una zona de inhibición de 15.2 ± 1.64 mm en la concentración más alta y *Heterotheca inuloides* con 10.6 mm en de 1600 μ g/ml. El extracto de *Chrysactinia mexicana* produjo zonas de inhibición desde la concentración de 400 μ g/ml. El testigo con tetraciclina no produjo zona de inhibición.

Tabla 9. Actividad antibacteriana de los extractos etanólicos de las especies de plantas ensayadas en *Pseudomonas aeruginosa*, Las cifras son la media \pm error estándar de tres réplicas y tres experimentos de los diámetros de las zonas de inhibición (mm).

<i>Lista de especies</i>	Extracto $\mu\text{g/ml}$						Tetraciclina
	50	100	200	400	800	1600	
<i>Sambucus nigra</i> var. <i>canadensis</i>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Citrus aurantium</i>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Poliomintha longiflora</i>	-	-	-	-	10.4 \pm 0.50	15.2 \pm 1.64	-
<i>Lippia graveolens</i>	-	-	-	-	-	16.6 \pm 1.17	-
<i>Hesperozygis marifolia</i>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Chrysactinia mexicana</i>	-	-	-	9 \pm 0.83	10 \pm 0.28	12.5 \pm 1.54	-
<i>Turnera diffusa</i>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Bidens odorata</i>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Gnaphalium oxyphyllum</i>	-	-	-	5 \pm 1.99	13.22 \pm 1.35	14.88 \pm 1.34	-
<i>Heterotheca inuloides</i>	-	-	-	-	-	11 \pm 0.33	-
<i>Artemisa ludoviciana</i> ssp <i>mexicana</i>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Pinaropappus roseus</i>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Pseudogynoxys</i> <i>chenopodioides</i>	-	-	-	-	-	9.22 \pm 0.36	-

Los efectos producidos por los extractos de *Poliomintha longiflora*, *Lippia graveolens* y *Heterotheca inuloides*, se muestran en la Figura 24 (a, b, c) en donde se observa que en la concentración más alta tuvieron un efecto de inhibición en las bacterias.

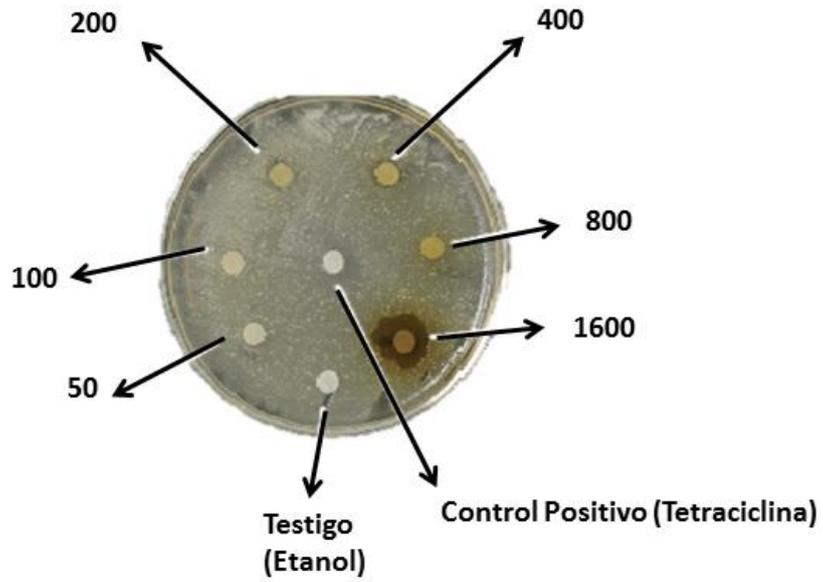


Figura 24a. Zonas de inhibición causados por el extracto de *Lippia graveolens* en *P. aeruginosa* a diferentes concentraciones ($\mu\text{g/ml}$).

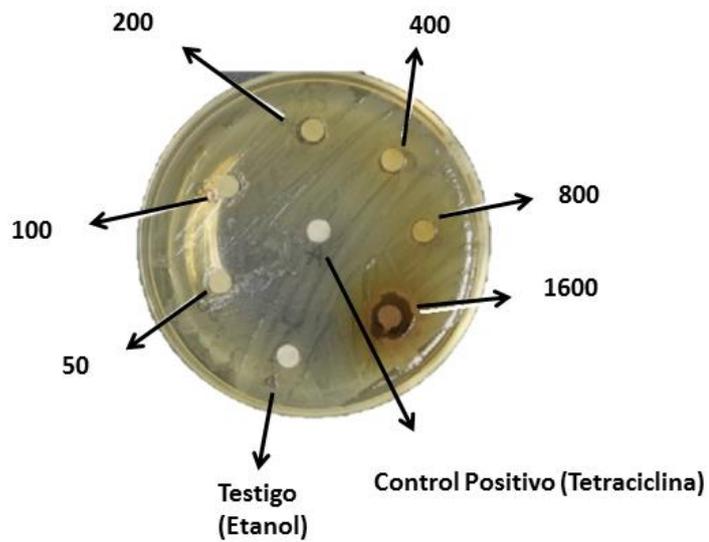


Figura 24b. Zonas de inhibición causados por el extracto de *Poliomintha longiflora* en *P. aeruginosa* a diferentes concentraciones ($\mu\text{g/ml}$).

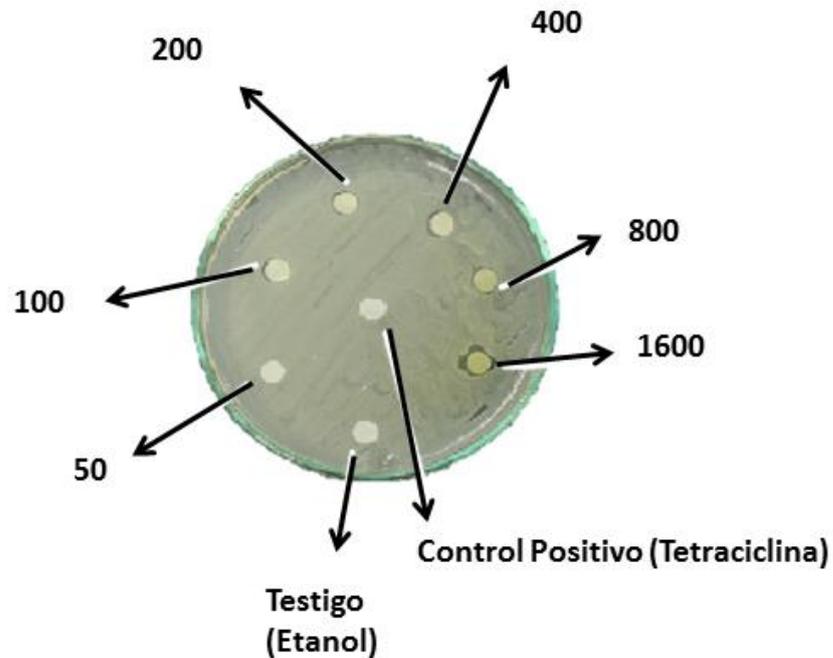


Figura 24c. Zonas de inhibición causados por el extracto de *Heterotheca inuloides* en *P. aeruginosa* a diferentes concentraciones ($\mu\text{g/ml}$).

8.7 Ensayos de actividad antibacteriana de extractos etanólicos de plantas en *Staphylococcus aureus*.

Al probar los extractos etanólicos de las trece especies de plantas en *S. aureus* se encontró que ocho de los extractos (61%) produjeron zonas de inhibición en esta bacteria en por lo menos la concentración más alta, los resultados se presentan en la Tabla 10.

El extracto de la especie que produjo la mayor zona de inhibición fue *Lippia graveolens* con una zona de inhibición de $16.3 \pm 0.62 \text{ mm}$ en la concentración más alta de $1600 \mu\text{g/ml}$, superando al promedio de la tetraciclina, le siguió en actividad *Gnaphalium oxyphyllum* que, causó zonas de inhibición de 14.8 ± 0.60

mm en la concentración de 1600 µg/ml. *Chrysactinia mexicana* produjo zonas de inhibición desde la concentración de 400 µg/ml.

Tabla 10. Actividad antibacteriana de los extractos etanólicos de las especies de plantas ensayadas en *Staphylococcus aureus*, Las cifras son la media ± error estándar de tres réplicas y tres experimentos de los diámetros de las zonas de inhibición (mm).

Lista de especies	Extracto µg/ml						Tetraciclina
	50	100	200	400	800	1600	
<i>Sambucus nigra var. canadensis</i>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Citrus aurantium</i>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Poliomintha longiflora</i>	-	-	-	-	8.4±0.29	12.8±0.67	-
<i>Lippia graveolens</i>	-	-	-	-	-	16.3±0.62	-
<i>Hesperozygis marifolia</i>	-	-	-	-	7.11±1.27	12.3±0.94	-
<i>Chrysactinia mexicana</i>	-	-	-	11.1±1.17	12.2±0.69	14.5±1.16	-
<i>Turnera diffusa</i>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Bidens odorata</i>	-	-	-	-	-	9.22±1.14	-
<i>Gnaphalium oxyphyllum</i>	-	-	-	-	13.2±0.40	14.8±0.60	-
<i>Heterotheca inuloides</i>	-	-	-	-	0.0	12.5±0.27	-
<i>Artemisa ludoviciana ssp mexicana</i>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Pinaropappus roseus</i>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Pseudogynoxys chenopodioides</i>	-	-	-	-	-	8.7±0.27	-

Los efectos producidos por los extractos de *Lippia graveolens*, *Poliomintha longiflora*, y *Chrysactinia mexicana* se muestran en la Figura 25 (a, b y c) en donde se observa que en la concentración más alta tuvieron un efecto de inhibición.

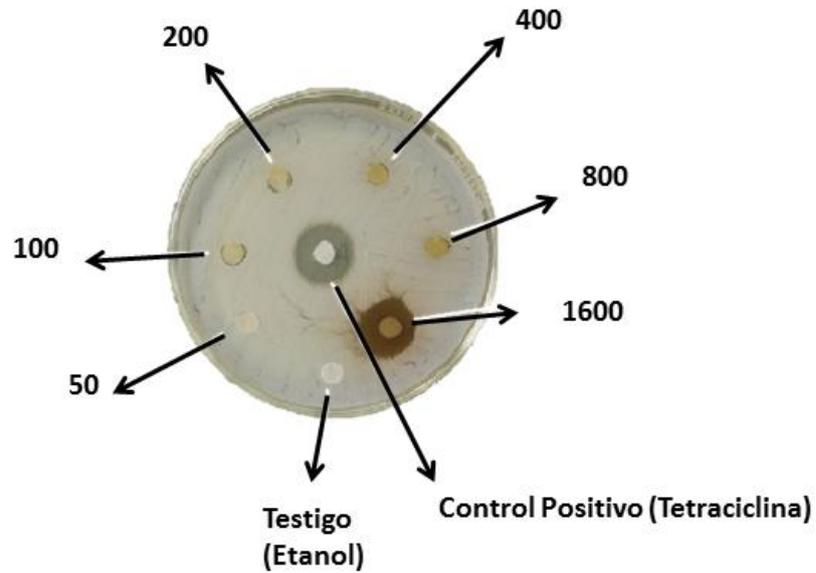


Figura 25a. Zonas de inhibición causados por el extracto de *Lippia graveolens* en *S. aureus* a diferentes concentraciones ($\mu\text{g/ml}$).

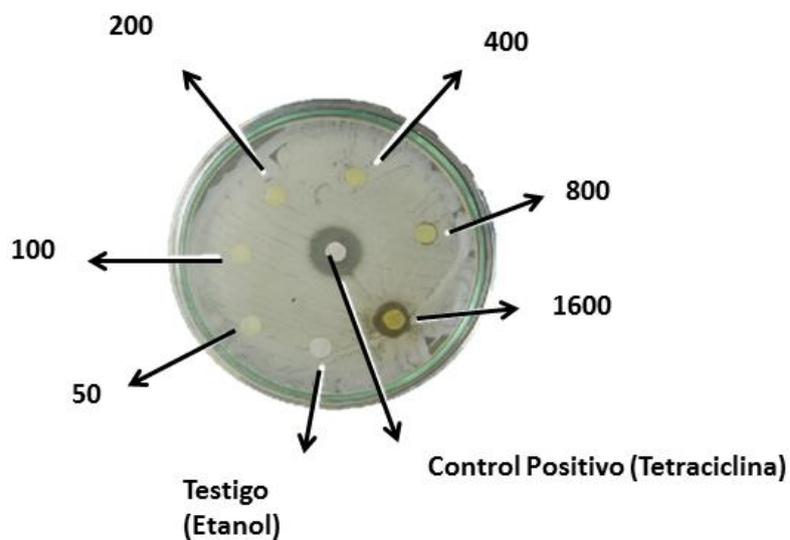


Figura 25b. Zonas de inhibición causados por el extracto de *Gnaphalium oxyphyllum* en *S. aureus* a diferentes concentraciones ($\mu\text{g/ml}$).

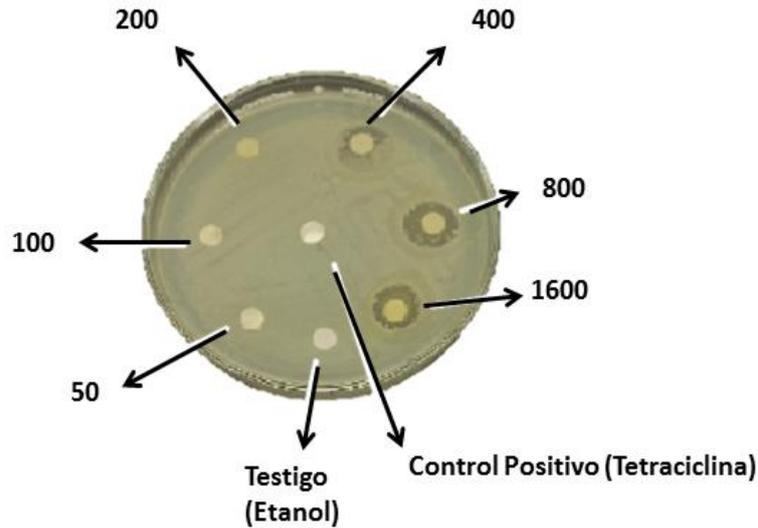


Figura 25c. Zonas de inhibición causados por el extracto de *Chrysactinia mexicana* en *S. aureus* a diferentes concentraciones ($\mu\text{g/ml}$).

8.8 Ensayos de actividad antibacteriana de extractos etanólicos de plantas en *Salmonella* sp.

Ocho de los trece extractos que se probaron en *Salmonella* sp. produjeron zonas de inhibición en la concentración más alta (61%), *Poliomintha longiflora* presentó una zona de 15.22 ± 1.69 mm, le siguió en actividad *Lippia graveolens* con 15.2 ± 0.46 mm, *Chrysactinia mexicana* y *Turnera diffusa* causaron inhibición desde la concentración de $400 \mu\text{g/ml}$ los resultados se presentan en la Tabla 11. El testigo con tetraciclina no produjo zona de inhibición.

Tabla 11. Actividad antibacteriana de los extractos etanólicos de las especies de plantas ensayadas en *Salmonella sp.*, Las cifras son la media \pm error estándar de tres réplicas y tres experimentos de los diámetros de las zonas de inhibición (mm).

<i>Lista de especies</i>	Extracto $\mu\text{g/ml}$						Tetraciclina
	50	100	200	400	800	1600	
<i>Sambucus nigra var. canadensis</i>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Citrus aurantium</i>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Poliomintha longiflora</i>	-	-	-	-	8.44 \pm 0.37	15.22 \pm 1.69	-
<i>Lippia graveolens</i>	-	-	-	-	-	15.2 \pm 0.46	-
<i>Hesperozygis marifolia</i>	-	-	-	-	10.22 \pm 1.38	10.55 \pm 1.45	-
<i>Chrysactinia mexicana</i>	-	-	-	8.8 \pm 1.38	9.8 \pm 0.75	11.8 \pm 0.45	-
<i>Turnera diffusa</i>	-	-	-	9.7 \pm 0.22	11.2 \pm 0.36	12.3 \pm 0.47	-
<i>Bidens odorata</i>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Gnaphalium oxyphyllum</i>	-	-	-	-	11.6 \pm 0.72	14.1 \pm 1.09	-
<i>Heterotheca inuloides</i>	-	-	-	-	-	11 \pm 0.5	-
<i>Artemisa ludoviciana ssp mexicana</i>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Pinaropappus roseus</i>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Pseudogynoxys chenopodioides</i>	-	-	-	-	-	10.33 \pm 0.64	-

Los efectos producidos por los extractos de *Poliomintha longiflora*, *Lippia graveolens* y *Chrysactinia mexicana*, se muestran en la Figura 26 (a, b y c) en donde se observa que en la concentración más alta tuvieron un efecto de inhibición.

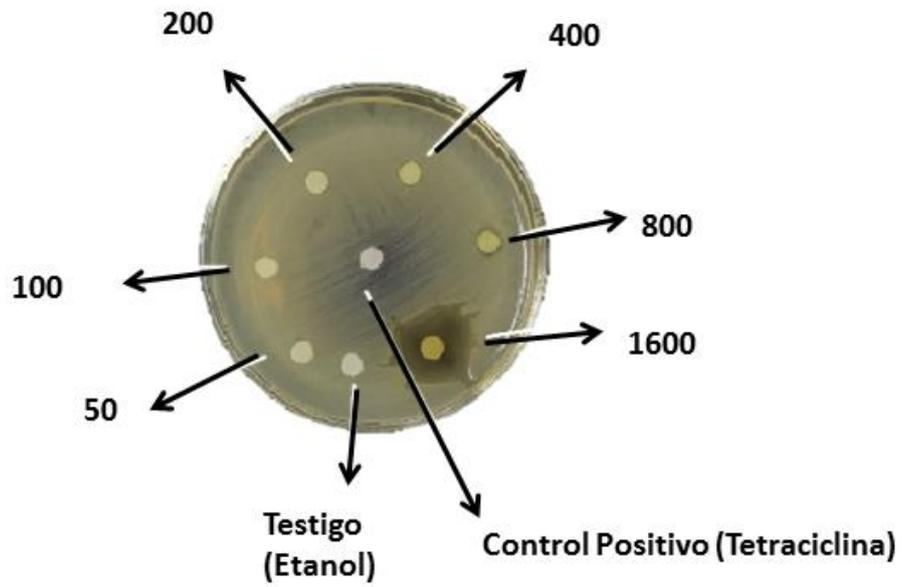


Figura 26a. Zonas de inhibición causados por el extracto de *Poliomintha longiflora* en *Salmonella* sp. a diferentes concentraciones ($\mu\text{g/ml}$).

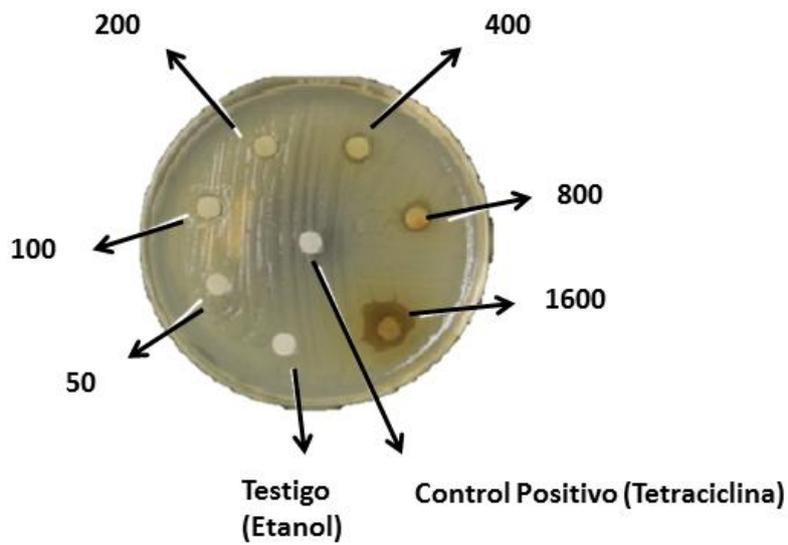


Figura 26b. Zonas de inhibición causados por el extracto de *Lippia graveolens*. en *Salmonella* sp. a diferentes concentraciones ($\mu\text{g/ml}$).

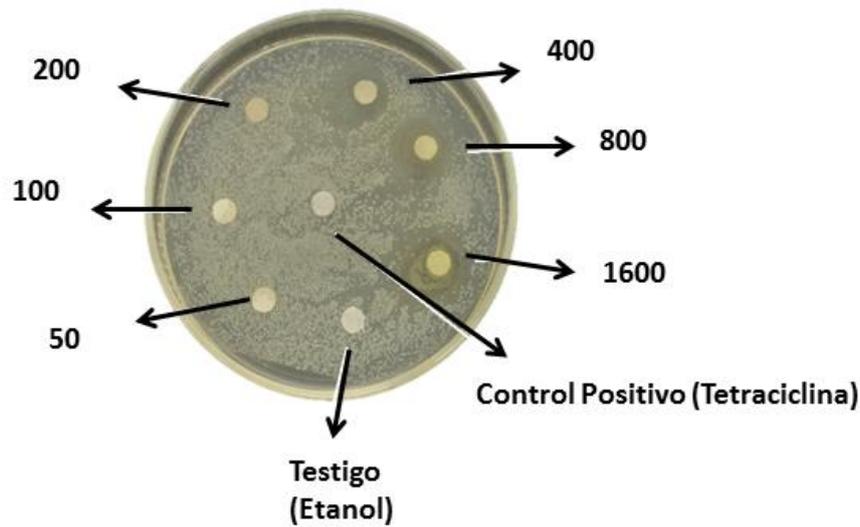


Figura 26c. Zonas de inhibición causados por el extracto de *Chrysactinia mexicana* en *Salmonella* sp. a diferentes concentraciones ($\mu\text{g/ml}$).

8.9 Bioensayos para determinar la presencia de inhibidores de la bomba de eflujo de multirresistencia bacteriana, extracto/antibiótico (semilla *I. stans*).

Los resultados de la prueba se presentan en la tabla 12, en la que se observa que *S. aureus* presentó cuatro sinergismos con diferencias significativas con la prueba de U de Manny-Whitney, en *P. aeruginosa* se presentaron cuatro antagonismos que presentan diferencias significativas, en *Salmonella* sp. presentó un sinergismo al cloranfenicol/extracto (semilla *I. stans*) con un promedio de zona de inhibición 19 mm. Algunos de los antibióticos/extracto tuvieron un diámetro mayor que el antibiótico solo, como ampicilina que presentó una zona de inhibición de 12 mm, pero al combinar ampicilina/extracto esta zona aumento a 19 mm. (Figura 27a, b, c)

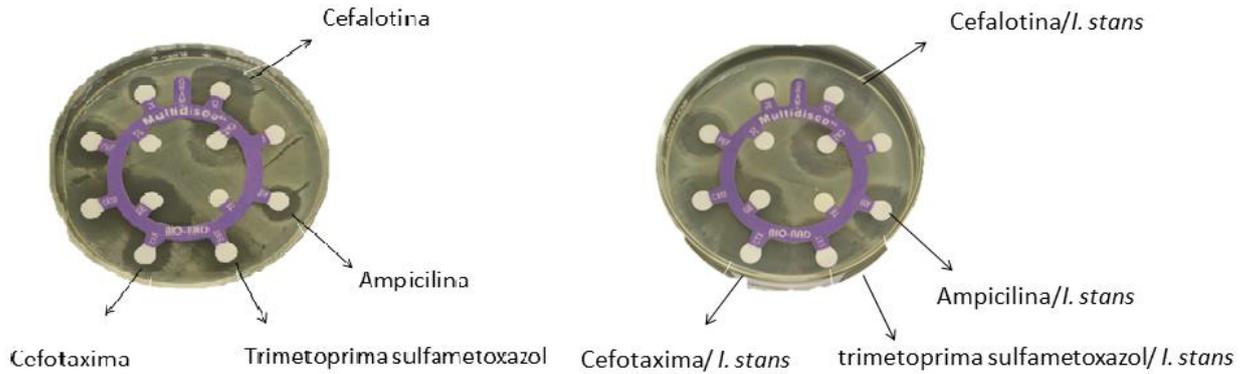


Figura 27a. Sinergismos en diferentes antibióticos sobre *S. aureus*, en donde se observan diferentes zonas de inhibición, de lado izquierdo antibiótico y derecho antibióticos/extracto.

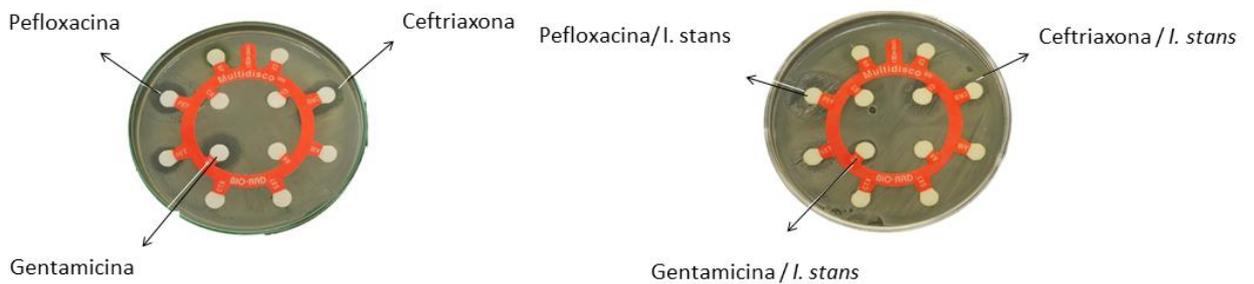


Figura 27b. Antagonismos en diferentes antibióticos sobre *P. aeruginosa*, en donde se observan diferentes zonas de inhibición, de lado izquierdo antibiótico y derecho antibióticos/extracto.



Figura 27c. Sinergismos en el antibiótico de cloranfenicol sobre *Salmonella* sp., de lado izquierdo antibiótico y derecho antibióticos/extracto.

Tabla 12. Actividad antibacteriana en *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *Salmonella* sp. Cada cifra es el promedio de tres réplicas de los diámetros en mm de las zonas de inhibición. En azul corresponden solamente a antibiótico y en negro antibiótico/extracto semilla.

Antibiótico (μg)/ extracto <i>lipomoea stans</i> 1600 $\mu\text{g/ml}$	<i>S. aureus</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>Salmonella</i> sp.	
	Ant	Ant+Ex	Ant	Ant+Ex	Ant	Ant+ Ex
Amikacina	-		0	0	13	13
Ampicilina	12	19 *	0	0	0	0
Carbenicilina	-		0	0	0	0
Cefalotina	24	28	0	0	0	0
Cefotaxima	12	20*	0	0	18	18
Ceftriaxona	-		12	0 *	0	0
Cloranfenicol	-		0	0	13	19*
Gentamicina	18	12*	17	3 *	0	0
Netilmicina	-		10	11	20	20
Nitrofurantoína	-		10	10	13	13
Pefloxacina	19	20	14	0*	12	11
Trimetoprin- Sulfametoxasol	16	20*	0	0	15	15
Ceftazidima	18	11 *	-		-	
Cefuroxima	17	21 *	-		-	
Dicloxacilina	0	0	-		-	
Eritromicina	0	0	-		-	
Penicilina	0	0	-		-	
Tetraciclina	0	0	-		-	

*Sinergismos significativos ($n_2=2$, $<p=.050$) *Antagonismo significativos ($n= 2$, $p<0.05$) mediante la prueba de U de Mann-Whitney.

Al hacer la combinación de los antibióticos con el extracto de raíz de *I. stans*, se observó que en *S. aureus* se presentó solamente un sinergismo en el antibiótico trimetoprin-sulfametoxazol, mientras que con *P. aeruginosa*, se presentaron 5 sinergismos significativos en los antibióticos de amikacina, gentamicina, netilmicina, nitrofurontaina y pefloxacina. Para la bacteria de *Salmonella* sp. no se presentaron sinergismos.

Tabla 13. Actividad antibacteriana en *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *Salmonella* sp. Cada cifra es el promedio de tres réplicas de los diámetros en mm de las zonas de inhibición. En azul corresponden solamente a antibiótico y en negro antibiótico/extracto raíz.

Antibiótico (μ g)/ Extracto <i>lipomoea stans</i> 1600 μ g/ml	<i>S. aureus</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>Salmonella</i> sp.	
	Ant	Ant+Ex	Ant	Ant+Ex	Ant	Ant+ Ex
Amikacina	-		8	12*	14	12
Ampicilina	0	0	0	0	5	0*
Carbenicilina	-		0	0	18	12
Cefalotina	0	0	0	0	0	0
Cefotaxima	0	0	0	0	0	0
Ceftriaxona	-		0	0	16	0*
Cloranfenicol	-		22	24	23	22
Gentamicina	0	0	0	3*	13	12
Netilmicina	-		4	11*	13	13
Nitrofurantoína	-		0	16*	16	16
Pefloxacina	0	0	7	13*	18	16
Trimetoprin- Sulfametoxasol	0	27*	0	0	9	0
Ceftazidima	0	0	-		-	
Cefuroxima	0	0	-		-	
Dicloxacilina	0	0	-		-	
Eritromicina	0	0	-		-	
Penicilina	0	0	-		-	
Tetraciclina	0	0	-		-	

*Sinergismos significativos ($n_2=2$, $<p=.050$) *Antagonismo significativos ($n= 2$, $p<0.05$) mediante la prueba de U de Mann-Whitney.

En los bioensayos de los extractos de las trece especies con *I. stans*/semilla se presentaron los siguientes resultados (Tabla 14), la mayoría de las plantas combinadas con *I. stans* presentaron antagonismos significativos en las tres cepas bacterianas a excepción de *Sambucus nigra* que presentó sinergismos significativos en *P. aeruginosa* y *Salmonella* sp. *Artemisia ludoviciana* también presentó sinergismos significativos en *S. aureus* y *Salmonella* sp.

Tabla 14. Actividad antibacteriana en *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *Salmonella* sp. Cada cifra es promedio de las tres réplicas de los diámetros en mm de las zonas de inhibición. En azul corresponden solamente a media del extracto y en negro extracto/extracto semilla.

Extracto especies <i>I</i> Extracto <i>lipomoea</i> <i>stans</i> 1600 µg/ml	<i>S. aureus</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>Salmonella</i> sp.	
	Ex	Ex+Ex	Ex	Ex+Ex	Ex	Ex+Ex
<i>Sambucus nigra</i> var. <i>canadensis</i>	0	2	0	6*	0	8*
<i>Citrus aurantium</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Turnera diffusa</i>	0	0	0	0	12.3	0*
<i>Chrysactinia mexicana</i>	15.5	0*	12.5	0*	11.8	0*
<i>Poliomintha longiflora</i>	12.8	9	15.2	14	15.2	16
<i>Hesperozygis marifolia</i>	12.3	0*	0	0	10.5	0
<i>Lippia graveolens</i>	16.3	6*	16.6	6*	15.2	9*
<i>Artemisia ludoviciana</i>	0	9*	0	0	0	8*
<i>Heterotheca inuloides</i>	12.5	0*	11	0*	11	0
<i>Bidens odorata</i>	9.2	0*	0	0	0	0
<i>Gnaphalium oxiphillum</i>	14.8	0*	14.8	9*	14.1	0*
<i>Pseudogynoxys chenopodioides</i>	8.7	0*	9.22	0*	10.3	0*
<i>Pinaropappus roseus</i>	0	0	0	0	0	0

*Sinergismos significativos ($n_2=2$, $<p=.050$) *Antagonismo significativos ($n= 2$, $p<0.05$) mediante la prueba de U de Mann-Whitney.

En la última prueba realizada con la combinación extracto/ extracto raíz se encontró que solo se presentaron antagonismos significativos en varias de las plantas estudiadas, teniendo en su mayoría nula zona de inhibición (Tabla 15).

Tabla 15. Actividad antibacteriana en *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *Salmonella* sp. Cada cifra es el promedio de tres réplicas de los diámetros en mm de las zonas de inhibición. En azul corresponden solamente a la media del extracto y en negro extracto/extracto raíz.

Extracto especies / Extracto <i>lipomoea stans</i> 1600 µg/ml	<i>S. aureus</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>Salmonella</i> sp.	
	Ex	Ex+Ex	Ex	Ex+Ex	Ex	Ex+Ex
<i>Sambucus nigra</i> var. <i>canadensis</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Citrus aurantium</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Turnera diffusa</i>	0	0	0	0	12.3	0 *
<i>Chrysactinia mexicana</i>	15.5	0 *	12.5	0 *	11.8	0 *
<i>Poliomintha longiflora</i>	12.8	0 *	15.2	0 *	15.2	0 *
<i>Hesperozygis marifolia</i>	12.3	0 *	0	0	10.5	0 *
<i>Lippia graveolens</i>	16.3	0 *	16.6	0 *	15.2	11
<i>Artemisia ludoviciana</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Heterotheca inuloides</i>	12.5	0 *	11	0 *	11	0 *
<i>Bidens odorata</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Gnaphalium oxiphillum</i>	14.8	10	14.8	0 *	14.1	0 *
<i>Pseudogynoxys chenopodioides</i>	8.7	0 *	9.22	0 *	10.3	0 *
<i>Pinaropappus roseus</i>	0	0	0	0	0	0

*Sinergismos significativos ($n_2=2$, $p<.050$) *Antagonismo significativos ($n= 2$, $p<0.05$) mediante la prueba de U de Mann-Whitney

8.10 Determinación de sensibilidad antibiótica sobre cepas de *Vibrio cholera* O1 Ogawa, *Vibrio cholera* O1 Inaba y *Vibrio cholera* NOO1.

Se realizaron antibiogramas con sensidiscos Gram – contra las bacterias de *V. cholera* O1 Ogawa, *V. Cholera* O1 Inaba y NOO1. Los resultados se observan en el Tabla 16. *V. cholera* O1 Ogawa es resistente a la ampicilina y a la carbenicilina e intermedio a la tetraciclina. *V. Cholera* O1 Inaba es resistente a clorafenicol, amikacina, ampicilina y a Trimetoprin-Sulfametoxasol e intermedio a tetraciclina y carbenicilina. Para *V. cholera* NOO1 fue resistente a ampicilina, carbenicilina y pefloxacina, e intermedio a clorafenicol.

Tabla 16. Antibiogramas en *Vibrio cholera* O1 Ogawa, *Vibrio cholera* O1 Inaba y *Vibrio cholera* NOO1. Cada cifra es el promedio de tres réplicas y tres experimentos de los diámetros en mm de las zonas de inhibición.

Clases Antibióticos (μ g)	Cepas bacterianas		
	O1 Inaba	O1 Ogawa	N OO1
Aminoglucósidos			
Amikacina (30)	19.5±0.44 (□)	0 (●)	20.44±0.83 (□)
Gentamicina (10)	18.8± 0.26 (□)	20±0.23 (□)	19.6±0.28 (□)
Netilmicina (30)	17.88±0.42 (□)	27.77±0.36 (□)	21.77±0.22 (□)
Betalactámicos			
Ampicilina (10)	7.7±0.27 (●)	11.22±0.36 (●)	8.66±0.23 (●)
Cefalotina (30)	20.55±0.29 (□)	20.77±0.32 (□)	19.22±0.22 (□)
Cefotaxima (30)	23.7±0.99 (□)	25±1.48 (□)	21±0.80 (□)
Ceftriaxona (30)	27.44±0.94 (□)	28.6±0.81 (□)	22.88±1.1 (□)
Carbenicilina (100)	17.4±1.05 (●)	20.55±0.41 (◇)	19.44±0.17 (●)
Cloranfenicol			
Cloranfenicol (30)	28.77±0.93 (□)	0 (●)	17.44±0.33 (◇)
Fluoruroquinolonas			
Pefloxacina (5)	27.7±0.66 (□)	25,33±1.17 (□)	14.22±0.27 (●)
Sulfonamidas			
Nitrofurantoína (300)	20.11±0.77 (□)	21.22±0.40 (□)	19.33±0.44 (□)
Trimetoprin-Sulfametoxasol (25)	26.5±0.50 (□)	10.44±0.29 (●)	18.22±0.43 (□)
Tetraciclinas			
Tetraciclina (30)	17.5±1.7 (◇)	17.5±0.83 (◇)	-

(□)= Sensible, (◇)= Intermedio, (●)= Resistente, - = no ensayado. Prueba de

8.11 Ensayos de actividad antibacteriana de extractos de plantas en *Vibrio cholera* O1 Ogawa, *Vibrio cholera* O1 Inaba y *Vibrio cholera* NOO1.

Los resultados obtenidos de la actividad antibacteriana de las trece especies de plantas en las cepas bacterianas de *Vibrio cholera* O1 Ogawa, *Vibrio cholera* O1 Inaba se puede observar en el Tabla 17, en donde se encontró que *L. graveolens* fue el extracto que produjo mayor zona de inhibición en la cepa de O1 Ogawa con un diámetro de 26.5 ± 0.86 , seguida por *P. longiflora* con una zona de inhibición de 22.4 ± 1.4 en la concentración de $1600 \mu\text{g/ml}$, estos dos extractos también fueron los mas activos en la cepa de O1 Inaba, teniendo ambos como zona de inhibición 21 mm de diámetro, cabe destacar que estos dos extractos superaron en zona de inhibición al control positivo de la tetraciclina.

Tabla 17. Actividad antibacteriana en O1 Ogawa, y O1 Inaba. Cada cifra es el promedio de tres réplicas de los diámetros en mm de las zonas de inhibición.

Extracto especies	O1 Ogawa	O1 Inaba
1600µg/ml		
<i>Sambucus nigra</i> var. <i>canadensis</i>	0	0
<i>Citrus aurantium</i>	0	0
<i>Poliomintha longiflora</i>	22.4±1.4	21±1.8
<i>Lippia graveolens</i>	26.5±0.86	21±1.1
<i>Hesperozygis marifolia</i>	9.3±0.40	10.4±0.7
<i>Chrysactinia mexicana</i>	0	0
<i>Turnera diffusa</i>	0	0
<i>Bidens odorata</i>	0	0
<i>Gnaphalium oxyphyllum</i>	0	0
<i>Heterotheca inuloides</i>	8.2±0.22	8.2±0.14
<i>Artemisa ludoviciana</i> ssp. <i>mexicana</i>	0	9.2±0.27
<i>Pinaropappus roseus</i>	0	0
<i>Pseudogynoxys</i> <i>chenopodioides</i>	0	0
Tetraciclina	17±0.83	17.5±1.7

El análisis de funciones discriminante (AFD) explica el 89.55% de la variación de los datos (Tabla 18), con un valor Lambda de Wilkins 0.046, $F_{60,440} = 38.70$ $P < 0.0001$. La FD 1 explicó el 70.92 % de la variación, donde la variable que se correlacionó con dicha función fue la concentración de 800 $\mu\text{g/ml}$ (0.490) con las tres bacterias y la concentración de 1600 $\mu\text{g/ml}$ se correlacionó positivamente con la FD2 retuvo el 18.63% de la variación acumulada.

Tabla 18. Análisis de funciones discriminantes de concentraciones por bacteria, la varianza explicada total se retuvo por cuatro FD con $P < 0.0001$.

Variable	FD1	FD2	FD3	FD4
<i>Salmonella</i> 800 $\mu\text{g/ml}$	0.262	-0.185	-0.338	0.175
<i>Pseudomona</i> 800 $\mu\text{g/ml}$	0.532	-0.146	0.396	-0.018
<i>Staphylococcus</i> 800 $\mu\text{g/ml}$	0.242	-0.314	-0.024	-0.205
<i>Salmonella</i> 1600 $\mu\text{g/ml}$	0.033	0.180	0.183	0.294
<i>Pseudomona</i> 1600 $\mu\text{g/ml}$	0.057	0.221	0.049	-0.027
<i>Staphylococcus</i> 1600 $\mu\text{g/ml}$	0.322	0.235	-0.343	-0.158
Valores propios	46.123	12.112	3.274	3.164
Varianza explicada (%)	70.92	18.63	5.42	5.03
Significancia (P)	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001

Tabla 19. Análisis de Funciones discriminantes de las dos concentraciones que aportaron mayor información.

Variable	FD1	FD2
800ug/ml	0.490	0.247
1600ug/ml	0.046	0.251
Valores propios	3.744	2.496
Varianza explicada (%)	59.99	40.01
Significancia (P)	0.0001	0.0001

De acuerdo a la actividad antibacteriana determinada a partir del diámetro de las zonas de inhibición de los extractos, en el AFD se obtuvieron cinco grupos. El grupo I conformado por *P. chenopodioides*, *H. inuloides* y *L. graveolens* que inhibieron únicamente a la concentración de 1600 µg/ml, el grupo II por *P. longiflora*, *C. mexicana* y *G. oxyphyllum* que inhibieron el crecimiento de las tres cepas de bacterias, en dos concentraciones. El grupo III se integró por *H. marifolia* que inhibió a *Salmonella* sp. y *S. aureus* a las concentraciones de 800 y 1600 µg/ml. En el grupo IV se agruparon *B. odorata* y *T. diffusa* plantas con actividad antibacteriana en una sola cepa y en el grupo V por *P. roseus*, *A. ludoviciana*, *S. nigra* y *C. aurantium* especies de plantas que no presentaron actividad inhibitoria (Figura 28).

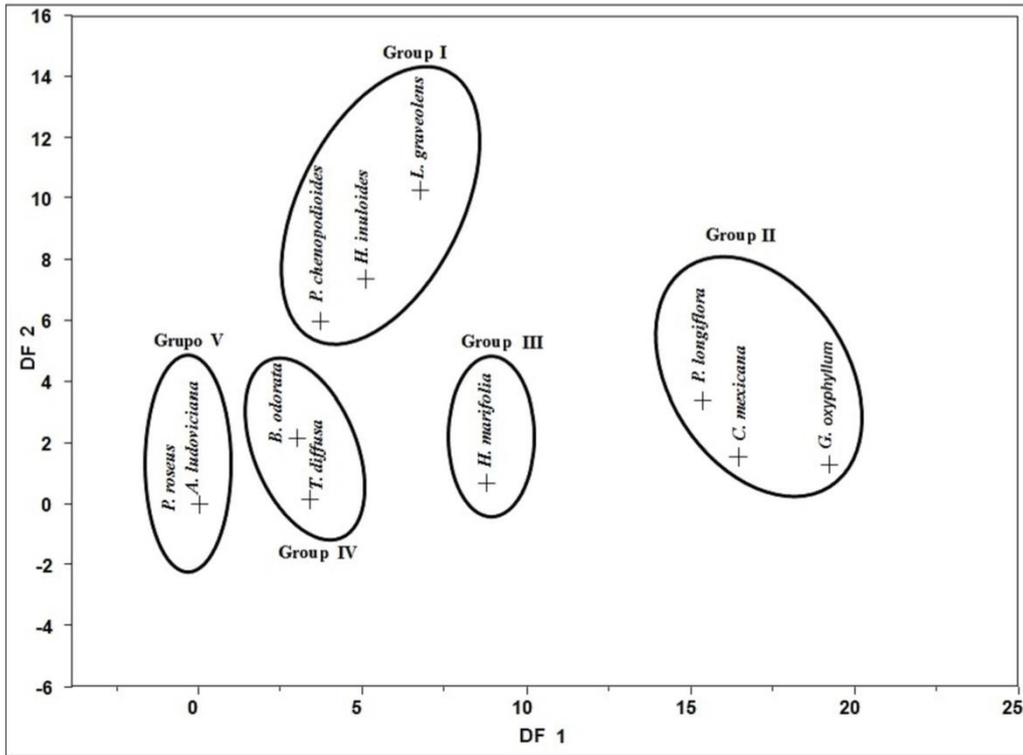


Figura 28. Análisis discriminante de trece especies de plantas estudiadas.

9. DISCUSIÓN

Este es el primer estudio en el que se hizo un diagnóstico preliminar acerca de la presencia de antibióticos en el ambiente en el estado de Hidalgo. Tula es el municipio con mayor suministro de antibióticos en toda la entidad, así como la región a la que más se vierten estas sustancias por la farmacodinámica. También fue el lugar en el que se comprobó la presencia en el Río Tula de bacterias multirresistentes. Esto último es de interés pues estas aguas residuales se utilizan en la irrigación de cultivos locales cuyos productos son utilizados para consumo humano, lo que posibilita la contaminación de estos alimentos con estos microorganismos y el riesgo a la salud de los consumidores potenciales. Con estas características, Tula se presenta como un sitio en el que sería necesario realizar investigaciones con el fin de conocer mejor el problema de los antibióticos y las bacterias resistentes del ambiente.

Le siguió en importancia Pachuca en cuanto al suministro y desecho de estos medicamentos, así sería también un sitio prioritario para continuar esta clase de estudios.

Las bacterias aisladas en el medio ambiente presentan resistencia a más de cuatro clases de antibióticos, lo cual indica que estas bacterias están clasificadas dentro de bacterias multirresistentes (Magiorakos *et al.*, 2012; Sievert, *et al.*, 2013). Las bacterias multirresistentes están presentes en el ambiente y son un problema de salud pública (Frieden, 2010). Su multirresistencia está potenciada por la actividad humana principalmente por el uso excesivo de antibióticos (Novo and Manaia, 2010). *S. aureus* fue la bacteria que presentó resistencia a todos los antibióticos, mientras que *P. aeruginosa* y

Salmonella sp. presentaron sensibilidad a pocos medicamentos, la presencia de estas bacterias multirresistentes se puede deber a la cercanía del hospital del IMSS y su descarga de desechos hospitalarios, como se han demostrado en otros trabajos (Tzoc *et al.*, 2004; Diwan *et al.*, 2010; Rehman *et al.*, 2013). Los extractos etanólicos han sido utilizados en diferentes estudios de plantas medicinales demostrando inhibición del crecimiento bacteriano (Basile *et al.*, 2005; Eldeen *et al.*, 2005; Deng *et al.*, 2006; Lu *et al.*, 2007; Lawal *et al.*, 2013; Gopinath y Prakash, 2013). La medicina tradicional, principalmente las plantas medicinales proporcionan alternativas para el control y la eliminación de bacterias de difícil erradicación, como lo demostrado en este trabajo.

El extracto etanólico de *L. graveolens* fue el que presentó mayor zona de inhibición en las tres cepas bacterianas, en la concentración de 1600 µg/ml. Esto reafirma el uso tradicional que se le da para enfermedades gastrointestinales y respiratorias, además la actividad antibacteriana puede deberse a fenoles como el carvacrol y timol (Ku, 2008). En otros estudios se ha encontrado que los aceites esenciales de *Lipia chevalieri*, *L. multiflora* y *L. graveolens* impiden el crecimiento de bacterias Gram negativas a partir de la concentración de 400 µg/ml (Bassole *et al.*, 2003, Salgueiro *et al.*, 2003). Otras investigaciones realizadas en *L. graveolens* con extractos de hexano, presentaron efectos inhibitorios contra bacterias Gram positivas y Gram negativas (Hernández *et al.*, 2003).

En lo que respecta al extracto de *C. mexicana*, se encontró que fue la especie que inhibió a las tres cepas bacterianas desde la concentración de 400 µg/ml, con lo cual se puede considerar que esta especie vegetal tiene actividad

antibacteriana de amplio espectro, puesto que ninguno de los antibióticos probados inhibió el crecimiento de las cepas. Estudios realizados por Molina.Salina *et al.*, 2007 reportó actividad antibacteriana en diferentes concentraciones sobre *S. pneumoniae* y Salazar-Aranda *et al.*, 2011 reportó actividad contra microorganismos como *Candida glabrata* y *S. aureus*.

G. oxyphyllum planta que exhibió actividad en tres cepas lo que revela que esta especie es una fuente potencial contra agentes infecciosos. En experimentos realizados se encontró actividad antibacteriana en *S. aureus*, *Bacillus cereus*, *Enterococcus faecalis*, *Salmonella typhimurium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Escherichia coli*, pero en extractos preparados con otros disolventes como hexano, cloroformo, acetato de etilo y metanol (Villagómez-Ibarra *et al.*, 2001; Rojas *et al.*, 2000); se ha reportado que *G. oxyphyllum* contiene terpenos, flavonoides, glucósidos y compuestos poliacetilénicos (González *et al.*, 2004), pero no se tiene registrado ningún trabajo sobre la actividad antibacteriana en cepas multirresistentes.

En el análisis estadístico de ANOVA, se determinaron diferencias significativas entre los grupos con valores de $p < 0.0001$. Así también en las pruebas de Tukey, se encontraron diferencias significativas entre el efecto antibacteriano de los extractos de las plantas medicinales de las once especies para *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *Salmonella sp.*

En el AD, al utilizar los datos de inhibición de los extractos etanólicos de *G. oxyphyllum*, *C. mexicana* y *T. diffusa* (grupo III) que inhiben a *Salmonella sp.*, este grupo de bacterias se relacionan con enfermedades del aparato digestivo. En el grupo II incluye a *H. marifolia* y *P. longiflora*, presentaron zonas de

inhibición a partir de los 800 µg, en *S. aureus* y *P. aeruginosa*, bacterias que se asocian principalmente con problemas respiratorios (Bansal *et al.*, 2013). En el grupo I, incluye especies que solo tuvieron actividad a la concentración de 1600 µg/ml para los tres tipos de bacterias.

La clasificación anterior coincide con el uso tradicional que la gente le atribuye a las plantas medicinales. De esta manera *C. mexicana* y *T. diffusa*, se utilizan para tratar problemas digestivos, (Hernández *et al.*, 2003; Hernández-Velázquez, 2010; Pérez-Escandón, *et al.*, 2003; Villagómez-Ibarra, *et al.*, 2001). El grupo II (*H. marifolia* y *P. longiflora*), se emplean para problemas del aparato respiratorio (González-Chávez *et al.*, 2011; Rivero-Cruz *et al.*, 2011). En el grupo I, se encuentran asociadas especies de plantas medicinales para tratar diversos padecimientos, *P. chenopodioides* (su uso principal es para problemas de la piel, Cruz-Galvez *et al.*, 2013), *H. inuloides* (antiinflamatorio, Gené *et al.*, 1998), *L. graveolens* (problemas digestivos, respiratorio y diabetes, Rivero-Cruz *et al.*, 2011) y *B. odorata* (problemas urinarios, Pérez-Escandón *et al.*, 2003; Méndez *et al.*, 2004).

En este estudio existe una relación entre la actividad antibacteriana y los usos tradicionales que se le atribuyen a estas plantas, ya que nueve de las trece especies de plantas tuvieron actividad en las cepas bacterianas y fueron más activas que los antibióticos probados, lo cual demuestra que los extractos etanólicos de las especies de plantas encontradas contienen sustancias que inhibieron el crecimiento de bacterias multirresistentes y esto representa un resultado significativo, ya que comprueba que las especies de plantas de uso medicinal son una alternativa eficaz para el tratamiento de problemas de salud

y principalmente con bacterias que son consideradas un problema a nivel mundial.

10. CONCLUSIONES

Las entrevistas proporcionan resultados importantes sobre suministro, disposición y eficacia de los antibióticos, de los cuales no se tiene ningún registro previo a este estudio, por lo que este proyecto es la base para otros trabajos de investigación en ciencias ambientales en la búsqueda de sitios y tipos de contaminantes.

Los mapas proporcionan una vista general de la problemática de los desechos de los antibióticos al medio ambiente, en donde se Tula es el municipio que mayor antibióticos se suministra seguida por Pachuca.

Este es el primer estudio en donde se reportan la presencia de bacterias multirresistentes en el ambiente en el estado de Hidalgo y en donde se aislaron las cepas de *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *Salmonella* sp.

Se determinó con EPRAS que ciprofloxacino, es el antibiótico con mayor riesgo. En el estado de Hidalgo los municipios que presentan ciprofloxacino entre los tres antibióticos de mayor uso son: Huejutla, Ixmiquilpan, Molango y Pachuca. Esto indica una peligrosidad para el ambiente y efectos en la salud humana.

9 de 13 plantas estudiadas, produjeron zonas de inhibición, en por lo menos la concentración más alta, en las cepas que se reportaron como multirresistentes esto apoya la hipótesis de que las plantas inhibieron *in vitro* el crecimiento de bacterias resistentes a antibióticos sintéticos.

Cinco especies de plantas presentaron actividad antibacteriana en dos cepas de *V. cólera*: *Lippia graveolens* y *Poliomintha longiflora*, éstas presentaron zonas de inhibición mayores a las de la tetraciclina.

En los bioensayos de *I. stans*, se encontró que existe selectividad entre el antibiótico y el extracto, el cual se potencializó en las zonas de inhibición, principalmente con el extracto de la raíz.

Las especies de *C. mexicana*, *P. longiflora* y *G. oxyphyllum* fueron las más activas en las 5 cepas estudiadas.

Este estudio se sustenta en el conocimiento tradicional de las plantas medicinales y sus resultados son una evidencia de que la herbolaria tradicional mexicana es importante en la búsqueda de compuestos antibacterianos.

Con este trabajo se abren nuevas líneas de investigación como la búsqueda de cepas multirresistentes en lugares donde se suministren y desechen antibióticos al ambiente. La búsqueda de sustancias naturales que inhiban a cepas multirresistentes, así como potencializar la actividad de antibióticos con combinaciones extracto/antibióticos, así como conocer las posibilidades de las plantas para solucionar problemas de salud, considerando su uso sustentable y los beneficios a la sociedad y al ambiente.

11.LITERATURA CITADA

- Adame, R. A. 2010. Contaminación Ambiental y Calentamiento Global., Ed. Trillas. México D.F. 197 pp.
- Adams, C., Wang, Y., Loftin, K., y Meyer, M. 2002. Removal of antibiotics from surface and distilled water in conventional water treatment processes. *Journal of Environmental Engineering*, 128(3): 253-260.
- Ahmad, M., Bukhari, N. I., y Akhtar, N. 2001. Disposition kinetics of amoxicillin from urinary excretion data in normal human volunteers in Pakistan. *Journal Kuwait Medical*. 33:226-228.
- Albert, A. L. 1997. Conceptos básicos de toxicología ambiental, Contaminación Ambiental, Origen, Clases, Fuentes y Efectos. Metepec 35-52.
- Alexy, R., y Kümmerer, K. 2006. Antibiotics for human use. *Partition and Adsorption of Organic Contaminants in Environmental Systems*.
- Al-Shuneigat, J., Al- Sarayreh, S., Al-Qudah, M., Al-Tarawneh, I., Al-Saraireh, Y. y Al-Qtaitat, A. 2015. GC-MS Analysis and Antibacterial Activity of the Essential Oil Isolated from Wild *Artemisia herba-alba* Grown in South Jordan. *British Journal of Medicine & Medical Research*. 5(3).
- Amábile-Cuevas, C.F., Arredondo-García, J.L., Cruz, A. and Rosas, I. 2010. Fluoroquinolone resistance in clinical and environmental isolates of *Escherichia coli* in Mexico City. *Journal of Applied Microbiology* 108: 158–162.

- Andreozi, R., Caprio, V., Ciniglia, C., de Champdoré, M., Lo Giudice, R., Marotta, R., y Zuccato, E. 2004. Antibiotics in the environment: occurrence in Italian STPs, fate, and preliminary assessment on algal toxicity of amoxicillin. *Environmental Science & Technology*. 38(24): 6832-6838.
- Andrew, M. A., Easterling, T. R., Carr, D. B., Shen, D., Buchanan, M. L., Rutherford, T. y Hebert, M. F. 2007. Amoxicillin pharmacokinetics in pregnant women: modeling and simulations of dosage strategies. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 81(4): 547-556.
- Bachev, S. 1974. Experimental studies on the teratogenic effect, acute and chronic toxicity of Ampicillin. *Suvrem Medical*. 25: 28-32.
- Badii-Zabeh, M.H., Garza-Cuevas, R., Garza-Almanza, V. y Landeros-Flores, J. 2005. Los Indicadores Biológicos en la Evaluación de la Contaminación por Agroquímicos en Ecosistemas Acuáticos y Asociados. *CULCyT* 6, 4-2.
- Bah, M., Gutiérrez, D., Mendoza, S., Rodríguez, V. y Castañeda, R. 2014. Constituyentes químicos y actividad antioxidante de extractos obtenidos de corteza de ramas de *Bursera simaruba*. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 13(6).
- Bai, X., Ma, X., Xu, F., Li, J., Zhang, H. y Xiao, X. 2015. The drinking water treatment process as a potential source of affecting the bacterial antibiotic resistance. *Science of The Total Environment*, 533: 24-31.
- Baker, S. 2015. A return to the pre-antimicrobial era? *Science*, 347(6226): 1064-1066.

- Ball R. A., Casadel G., Samosorn S., Bremner B. J., Ausubel F. M., Moy I. T., y Lewis K. 2006. Conjugating Berberine to a Multidrug Resistance Pump Inhibitor Creates an Effective Antimicrobial. *ACS Chemical Biology*. 1(2): 594-600.
- Bank, H. S. D. 2012. National library of medicine TOXNET system.
- Baquero, F., Martínez, J. L., y Cantón, R. 2008. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Current Opinion in Biotechnology*, 19(3): 260-265.
- Barceló, D. y Lopéz, M. J. 2008. Contaminación y calidad química del agua: el problema de los contaminantes emergentes. *Jornadas de presentación de resultados: el estado ecológico de las masas de agua. Panel científico-técnico de seguimiento de la política de aguas, Sevilla*.
- Basile A., Ferrara L., Pezzo M. D., Mele G., Sorbo S., Bassi P. y Montesano D. 2005. Antibacterial and antioxidant activities of ethanol extract from *Paullinia cupana* Mart. *Journal of Ethnopharmacology* **102**:32-36.
- Batt, A. L, Bruce, I. B. y Aga, D. S. 2006. Evaluating the vulnerability of surface waters to antibiotic contamination from varying wastewater treatment plant discharges. *Journal Environmental Pollution*. 142: 295-302.
- Bauer, A. W., Kirby, M. M., Scherris, J. C. y Tusck, M. 1966. Antibiotic susceptibility Testing by a Standardized Single Disk Method. *The American Journal of Clinical Pathology*. 45(4): 493-496.
- Bauer, K. A., West, J. E., Balada-Llasat, J. M., Pancholi, P., Stevenson, K. B., y Goff, D. A. 2010. An antimicrobial stewardship program's impact. *Clinical Infectious Diseases*, 51(9): 1074-1080.

- Bauter, T. 2011. Una epidemia silenciosa se esconde en los hospitales. Especial El Norte. Barcelona. 16-17.
- Beausse, J. 2004. Selected drugs in solid matrices: a review of environmental determination, occurrence and properties of principal substances. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 23(10): 753-761.
- Botelho, M. A., Nogueira, N. A., Bastos, G. M., Fonseca, S. G., Lemos, T. L., Matos, F. J., Montenegro, D., Heukelbach, J., Rao, V. S., y Brito, G. A. 2007. Antimicrobial activity of the essential oil from *Lippia sidoides*, carvacrol and thymol against oral pathogens. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 40: 349–356.
- Bouki, C., Venieri, D. y Diamadopoulos, E. 2013. Detection and fate of antibiotic resistant bacteria in wastewater treatment plants: a review. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 91: 1-9.
- Brown, K. D., Kulis, J., Thomson, B., Chapman, T. H., y Mawhinney, D. B. 2006. Occurrence of antibiotics in hospital, residential, and dairy effluent, municipal wastewater, and the Rio Grande in New Mexico. *Science of the Total Environment*, 366(2): 772-783.
- Brown, K. D., Kulis, J., Thomson, B., Chapman, T. H. y Mawhinney, D. B. 2006. Occurrence of antibiotics in hospital, residential, and dairy effluent, municipal wastewater, and the Rio Grande in New Mexico. *Science of the Total Environment*. 366(2): 772-783.
- Bygbjerg, I.C. 2012. Double Burden of Noncommunicable and Infectious Diseases in Developing Countries. *Science* 337: 1499-1501.

- Calvo-Irabién, L. M., Parra-Tabla, V., Acosta-Arriola V., Escalante-Erosa, F., Díaz-Vera, L., Dzib G. R., y Peña-Rodríguez L. M. 2014. Phytochemical Diversity of the Essential Oils of Mexican Oregano (*Lippia graveolens* Kunth) Populations along an Edapho-Climatic Gradient. *Journal Chemistry & Biodiversity* 11:1010-1021.
- Carballeira, C., De Orte, M. R., Viana, I. G., DelValls, T. A. y Carballeira, A. 2012. Assessing the toxicity of chemical compounds associated with land-based marine fish farms: the sea urchin embryo bioassay with *Paracentrotus lividus* and *Arbacia lixula*. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. 63(2): 249-261.
- Cardenas-Ortega, C. N., Zavala-Sanches, M. A., Aguirre-Rivera, R. J., Pérez-Gonzales, C. y Pérez-Gutierrez, S. 2005. Chemical Composition and Antifungal Activity of Essential Oil of *Chrysactinia mexicana* Gray. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 53: 4347-4349.
- Castaño, P. H., Ciro, G. G., Zapata, M. J. y Jiménez, R. S. 2009. Actividad bactericida del extracto etanólico y del aceite esencial de hojas de *Rosmarinus officinalis* L. sobre algunas bacterias de interés alimentario. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. *Revista de la Facultad de Química Farmacéutica* 17(2): 149-154.
- Castiglioni, S., Fanelli, R., Calamari, D., Bagnati, R. y Zuccato, E. 2004. Methodological approaches for studying pharmaceuticals in the environment by comparing predicted and measured concentrations in River Po, Italy. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 39(1): 25-32.
- Castillo, J. I. y Romero, I. 2007. Plantas con actividad antibacteriana: una revisión. *Boletín de la Sociedad Botánica de México*. 80: 36-61.

- CDC, 2013. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta. 114 pp.
- Cha, J. M., Yang, S. y Carlson, K. H. 2006. Trace determination of β -lactam antibiotics in surface water and urban wastewater using liquid chromatography combined with electrospray tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1115(1): 46-57.
- Chérigo, L., Pereda-Miranda, R., Fragoso-Serrano, M., Jacobo-Herrera, N., W. Kaatz, G. y Gibbons, S. 2008. Inhibitors of Bacterial Multidrug Efflux Pumps from the Resin Glycosides of *Ipomoea murucoides*. *Journal of Natural Products*. 71: 1037–1045.
- Ching-Huang H., Renew, J. E., Smeby, K. L., Pinkston, K. y Sedlak, D. L. 2001. Assessment of Potential Antibiotic Contaminants in Water and Preliminary Occurrence Analysis. *Journal of Contemporary Water Research and Education*. 120: 30-40.
- Coronel. O. C. 2006. Justificación del empleo de nuevos indicadores biológicos en la relación con la calidad de las aguas. Tesis de Doctorado, Territorio y medio ambiente. Universidad Politécnica de Madrid. 196 pp.
- Cosenza, G. R., Claudiano, G. S., Marcusso, P. F., Eto, S. F., Manrique, W.G., Loureiro, B.A., Shimada, M.T., Salvador, R., Moraes, J. R. E. y Moraes, F. R. 2014. Influence of glyceryl guaiacolate ether on anesthetics in tilapia compared to benzocaine and eugenol. *Revista MVZ Córdoba*. 19(1): 3944-3953.
- Cragg, G. M. y Newman, D. J. 2005. Biodiversity: A continuing source of novel drug leads. *Pure and Applied Chemistry*, 77(1): 7-24.

- Cuellar, C. E. 2015. determinación de la calidad del agua residual de la colonia la mina torreón, coah. *Tesis Ingeniero Agrónomo* Universidad Autonoma Agraria.
- Cunningham, V. L., Binks, S. P. y Olson, M. J. 2009. Human health risk assessment from the presence of human pharmaceuticals in the aquatic environment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 53(1): 39-45.
- Del Toro, G., Valdés, Y. C., Graell, M. C., Falcón, V., y Cabal, C. A. 2004. Actividad antidrepanocítica de la vainillina sobre hematíes de un paciente con drepanocitemia por microscopía electrónica de transmisión. *Bioquímica*. 29: 5-10.
- Deng J., Zhang, D.Z. y Yang, W.J. 2006. An *in vitro* experiment on the antimicrobial effects of ethanol extract from *Salvia miltiorrhiza* Bunge on several oral pathogenic microbes. *Journal of Stomatology* 15:210-212.
- Díaz, R., Gamazo, C., y Lopez-Goñi, I. 2003. *Manual práctico de microbiología*. Elsevier.
- Díaz-Cruz, M. S. y Barceló, D. 2006. Determination of antimicrobial residues and metabolites in the aquatic environment by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 386(4): 973-985.
- Díaz-Cruz, M. S., de Alda, M. J. L. y Barceló, D. 2006. Determination of antimicrobials in sludge from infiltration basins at two artificial recharge plants by pressurized liquid extraction–liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1130(1): 72-82.
- Diwan V., Tamhankar A.J., Khandal R.K., Sen S., Aggarwal M., Marothi Y., Iyer R.V., Sundblad-Tonderski K. y Stalsby-Lundborg, C. 2010.

Antibiotics and antibiotic-resistant bacteria in waters associated with a hospital in Ujjain, India. *BMC. Public Health*. 10:414-422.

Dossi, T. M., Escalona, M., U., y Serrano, C., A. 2002. *Serratia marcescens*: Descripción de un brote de infección intrahospitalaria. *Revista Chilena de Infectología*. 19(4): 262-266.

DRUGS. 2015. Revisado de junio a Septiembre 2015. <http://www.drugs.com>

Du, D., Wang, Z., James, N. R., Voss, J. E., Klimont, E., Ohene-Agyei, T. y Luisi, B. F. 2014. Structure of the AcrAB-TolC multidrug efflux pump. *Nature*, 509(7501): 512-515.

Eldeen I.M.S., Elgorashi E.E. y Van S.J. 2005. Antibacterial, anti-inflammatory, anti-cholinesterase and mutagenic effects of extracts obtained from some trees used in South African traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology*. 102:457-464.

Europeas, C. 2008. La economía de los ecosistemas y la biodiversidad. *Una producción de Banson, Cambridge (Reino Unido)*.

Fick, J., Lindberg, R. H., Tysklind, M., y Larsson, D. J. 2010. Predicted critical environmental concentrations for 500 pharmaceuticals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 58(3): 516-523.

Frieden T. M., 2010. Antibiotic resistance and the threat to public health. Centers for Disease Control and Prevention. *House Committee on Energy and Commerce, Subcommittee on Health Antibiotic Resistance and the Threat to Public Health*. 1-16.

Garrido, M. 2008. Composición química, actividad antibacteriana de los aceites esenciales y morfología glandular de tres especies medicinales

de Lamiaceae. Tesis de Licenciatura en Química. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, Hidalgo, México. 56.

Gartiser, S., Urich, E., Alexy, R. y Kümmerer, K. 2007. Ultimate biodegradation and elimination of antibiotics in inherent tests. *Chemosphere*, 67(3): 604-613.

Gaytán, J.C., Pulido, G., Monks, S., López, A.L., López, M., Romero, L., Villavicencio, M. A. y Pérez, B.E. 2012. Evaluación rápida de biodiversidad para estimar prioridad biológica. Calidad Ambiental y Desarrollo Sustentable. Indicadores Tomo II. (M. L. San Pedro, J.González, Eds.).Universidad Autónoma de Guerrero, Chilpancingo de los Bravo, México. ISBN 978-607-7760-78-8.

Ghafur, A., Mathai, D., Muruganathan, A., Jayalal, J.A., Kant, R., Chaudhary, D., Prabhash, K., Abraham, O.C., Gopalakrishnan, R., Ramasubramanian, V., Shah, S.N., Pardeshi, R., Huilgol, A., Kapil, A., Gill, J.P.S., Singh, S., Rissam, H.S., Todi, S., Hegde, B.M. and Parikh, P. 2012. "The Chennai Declaration" recommendations of "A roadmap to tackle the challenge of antimicrobial resistance"—A joint meeting of medical societies of India. *Indian Journal of Cancer*. 49(4): 84-94.

Gibson, R., Durán-Álvarez, J. C., Estrada, K. L., Chávez, A., & Cisneros, B. J. 2010. Accumulation and leaching potential of some pharmaceuticals and potential endocrine disruptors in soils irrigated with wastewater in the Tula Valley, Mexico. *Chemosphere*, 81(11): 1437-1445.

Gil, M.J., Soto, A.M., Usma, J.I. y Gutiérrez, O.D. 2012. Contaminantes emergentes en aguas, efectos y posibles tratamientos. *Producción+ Limpia*, 7(2): 52-73

- Girish, H. V. y Satish, S. 2008. Antibacterial activity of important medicinal plants on human pathogenic bacteria comparative analysis. *World Applied Sciences Journal*, 5(3): 267-271.
- Gopinath R. y Prakash M. 2013. Antibacterial activity of three medicinal plants against clinically isolated multidrug resistant *Enterococcus faecalis* (MDRE). *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*. 2:6-14.
- Golkar Z., Bagazra, O. y Pace, D. G. 2014. Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. *The Journal of Infection in Developing Countries* 8(2):129-136.
- González-Chávez, M. M., Cárdenas-Ortega, N. C., Méndez-Ramos, C. A. y Pérez-Gutiérrez, S. 2011. Fungicidal Properties of the Essential Oil of *Hesperozygis marifolia* on *Aspergillus flavus* Link. *Molecules*. 16: 2501-2506.
- Granados, P., R., y Villaverde P., C. 1997. Microbiología. Medios de cultivo y pruebas bioquímicas. Micología general. Parasitología general. Paraninfo, Madrid. 225.
- Granados, P., R., y Villaverde, P., C. 1998. Microbiología. Ciencias de la Salud. Ed. Paraninfo. Madrid España. 365.
- Granger, R. E., Campbell, E. L. y Johnston, G. A. R. 2011. (+)- And (-) borneol: efficacious positive modulators of GABA action at human recombinant $\alpha 1\beta 2 \gamma 2L$ GABA_A receptors. *Journal Biochemical Pharmacology*. 69: 1101–1111.
- Grung, M., Heimstad, E. S., Moe, M., Schlabach, M., Svenson, A., Thomas, K. y Woldegiorgis, A. 2007. Human and veterinary pharmaceuticals, narcotics, and personal care products in the environment. Current state

of knowledge and monitoring requirements. *Norwegian Pollution Control Authority, Oslo.*

Halling-Sorensen, B. 2000. Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming. *Chemosphere*. 40(7):731-739

Halling-Sorensen, B., Lützhof, H. C. H., Andersen, H. R. y Ingerslev, F. 2000. Environmental risk assessment of antibiotics: comparison of mecillinam, trimethoprim and ciprofloxacin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 46(1): 53-58.

Halling-Sorensen, B., Nielsen, S. N., Lanzky, P. F., Ingerslev, F., Lützhof, H. H. y Jorgensen, S. E. 1998. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment-A review. *Chemosphere*, 36(2): 357-393.

Hamaguchi, F. y Tsutsui, T. 2000. Assessment of genotoxicity of dental antiseptics: ability of phenol, guaiacol, p-phenolsulfonic acid, sodium hypochlorite, p-chlorophenol, m-cresol or formaldehyde to induce unscheduled DNA synthesis in cultured Syrian hamster embryo cells *Japan Journal Pharmacology*. 83(3): 273–276.

Hammer, K. A., Carson, C. F., y Riley, T. V. 1999. Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. *Journal of Applied Microbiology*, 86(6), 985-990.

Háuad, M. L., 2010. Manual de Fitoterapia. Trillas. Universidad Autónoma de Nuevo León. México.176.

Hearst, C., McCollum, G., Nelson, D., Ballard, L. M., Millar, B. C., Goldsmith, C. E., Rooney, P. J., Loughrey, A., Moore, E. J. y Rao, J. R. 2010. Antibacterial activity of elder (*Sambucus nigra* L.) flower or berry

against hospital pathogens. *Journal of Medicinal Plant Research*, 4(17): 1805-1809.

He, K., Soares, A. D., Adejumo, H., McDiarmid, M., Squibb, K. y Blaney, L. 2014. Detection of a wide variety of human and veterinary fluoroquinolone antibiotics in municipal wastewater and wastewater-impacted surface water. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 106:136–143.

Hernández, T., Canales, M., Avila, J. G., Duran, A., Caballero, J., De Vivar, A. R., & Lira, R. 2003. Ethnobotany and antibacterial activity of some plants used in traditional medicine of Zapotitlan de las Salinas, Puebla (Mexico). *Journal of Ethnopharmacology*, 88(2), 181-188.

Hellweger, F. L., Ruan, X. y Sanchez, S. 2011. A Simple Model of Tetracycline Antibiotic Resistance in the Aquatic Environment (with Application to the Poudre River). Int *International Journal of Environmental Research and Public Health* (8): 480-497.

Hirsch, R., Ternes, T. A., Haberer, K. y Kratz, K. L. 1999. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *Science of the Total Environment*. 225: 109–118.

Hollender, J., Singer, H. y McArdell, C.S., 2008. Polar organic micropollutants in the water cycle dangerous pollutants (xenobiotics). En urban water cycle. En: Hlavinek, P., Bonacci, O., Marsalek, J., Mahrikova, I. (Eds.). *Springer, Netherlands*. 103–116.

Howell, L. (Ed.). 2013. The Global Risks 2013 Eighth Edition. World Economic Forum. Cologny/Geneva. 80 pp.

- Huang, C. H., Renew, J. E., Smeby, K. L., Pinkston, K. y Sedlak, D. L. 2011. Assessment of potential antibiotic contaminants in water and preliminary occurrence analysis. *Journal of Contemporary Water Research and Education*, 120(1): 4.
- Huang, S. S., Datta, R., Rifas-Shiman, S., Kleinman, K., Placzek, H., Lankiewicz, J. D. y Platt, R. 2011. Colonization with antibiotic-susceptible strains protects against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* but not vancomycin-resistant enterococci acquisition: a nested case-control study. *Critical Care*, 15(5): R210.
- Huda, M. N., Morita, Y., Kuroda, T., Mizushima, T., y Tsuchiya, T. 2001. Na⁺-driven multidrug efflux pump VcmA from *Vibrio cholerae* non-O1, a non-halophilic bacterium. *FEMS Microbiology Letters*. 203(2): 235-239.
- Ibarra, J. O., Flores, L. E., García, R. H. y Alvarado, D. E. 2000. Estudio preliminar de la resistencia de *Vibrio cholerae* O1, brote epidémico 1998, a antimicrobianos. *Revista Peruana de Biología*, 7(1): 83-86
- Ingraham, J. L. e Ingraham, C. A. 1998. Introducción a la microbiología. Ed. Reverte. Barcelona. 751.
- International Agency for Research on Cancer. (1976). *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man... the Views of Two IARC Working Groups on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man which Met in Lyon, 9-11 December 1975 and 3-9 February 1976. Cadmium, Nickel, Some Epoxides, Miscellaneous Industrial Chemicals and General Considerations on Volatile Anaesthetics*. HM Stationery Office
- Jen-Jyh, L. 2012. α -Phellandrene triggers apoptosis in murine leukemia WEHI-3 cells and alters leukemic mice *in vivo*. 2nd World Congress on cell science y stem cell research. Omics group conferences.

- Jiang, M., Wang, L., y Ji, R. 2010. Biotic and abiotic degradation of four cephalosporin antibiotics in a lake surface water and sediment. *Chemosphere*, 80(11): 1399-1405.
- Jiau-Ching, J. 2010. Chemical Composition and Bioactivity of Essential Oil of Seed and Leaf from *Alpinia speciosa* Grown in Taiwan. *Journal of the Chinese Chemical Society*. 57: 758-763.
- Jiménez, C. B. E. 2006. La contaminación ambiental en México, causas efectos y tecnología apropiada. Ed. Limusa. México D.F. 925.
- Jirovetz, L., Bail, S., Buchbauer, G., Denkova, Z., Slavchev, A., Stoyanova, A., Schmidt, E. y Geissler, M. 2006. Antimicrobial testings, gas chromatographic analysis and olfactory evaluation of an essential oil of hop cones (*Humulus lupulus* L.) from Bavaria and some of its main compounds. *Scientia Pharmaceutica*. 74: 189-201.
- Jjemba, P. K. 2006. Excretion and ecotoxicity of pharmaceutical and personal care products in the environment. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 63(1): 113-130.
- Jones, O. A. H., Voulvoulis, N., y Lester, J. N. 2001. Human pharmaceuticals in the aquatic environment a review. *Environmental technology*. 22(12): 1383-1394.
- Joya, G. P. 2010. Tratamiento de aguas para la eliminación de antibióticos-nitroimidazoles-mediante adsorción sobre carbón activado y tecnologías avanzadas de oxidación. *Editorial de la Universidad de Granada*.
- Kaatz, G. W., Moudgal, V. V., Seo, S. M., y Kristiansen, J. E. 2003. Phenothiazines and thioxanthenes inhibit multidrug efflux pump activity

in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(2): 719-726.

Kamatani, J., Iwadate, T., Tajima, R., Kimoto, H., Yamada, Y., Masuoka, N., Kubo, I. y Nihei, K. 2014. Stereochemical investigation and total synthesis of inuloidin, a biologically active sesquiterpenoid from *Heterotheca inuloides*. *Tetrahedron Elsevier*. 70: 3141-3145.

Kazemi, M. 2014. Chemical Composition and Antimicrobial Activity of Essential Oil of *Matricaria chamomilla*. *Bulletin of Environment, Pharmacology and Life Sciences*. 148-153.

Kazemi, M. y Rostami, H. 2015. Chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of the essential oil of *Psammogeton canescens*. *Journal Natural Product Research*. 1478-6419.

Kemper, N. 2008. Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. *Ecological Indicators*. 8(1): 1-13.

Kerry, J., Coyne, R., Gilroy, D, Hiney, Mñ. y Smith, P. 1996. Spatial distribution of oxytetracycline and elevated frequencies of oxytetracycline resistance in sediments beneath a marine salmon farm following oxytetracycline. *Therapy Aquaculture* 145:31-39.

Khan, S. J. y Ongerth, J. E. 2004. Modelling of pharmaceutical residues in Australian sewage by quantities of use and fugacity calculations. *Chemosphere*, 54(3): 355-367.

Kibria, G. 2012. Environmental/Ecological Risk Assessment (ERA) Model for Assessing Risks in Irrigation Areas (Rivers, Creeks, Channels, drains) of toxicants (Pesticides, Herbicides and Trace Metals) to Various Receptors. *National and international research collaboration (2001-2012) between the Goulburn Murray Rural Water Corporation, Tatura*,

Victoria, Australia (G-MW), and federal, state and regional government departments and the Universities. G-MW docs, 342337(3).

Kim, S. C. y Carlson, K. 2006. Occurrence of ionophore antibiotics in water and sediments of a mixed-landscape watershed. *Water Research*. 40: 2549–2560

Kimani, N. 2007. Environmental Pollution and Impacts on Public Health; Implications of the Dandora Municipal Dumping Site in Nairobi, Kenya. *UNEP, Kenya*.

Kinney, C. A., Furlong, E. T., Zaugg, S. D., Burkhardt, M. D, Werner, S. L. Cahill JD, y Jorgensen, G. R. 2006. Survey of organic wastewater contaminants in biosolids destined for land application. *Environmental Science & Technology*. 40: 7207–7215

Kocacaliskan, I., Talan, I., y Terzi, I. 2006. Antimicrobial activity of catechol and pyrogallol as allelochemicals. *Vanguard_Natural Resources*. 61C: 639-642.

Kolpin, D. W., Furlong, E. T., Meyer, M. T., Thurman, E. M., Zaugg, S. D., Barber, L. B., y Buxton, H. T. 2002. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999-2000: a national reconnaissance. *Environmental Science & Technology*. 36: 1202-1211.

Kolpin, D.W., Skopec, M., Meyer, M. T., Furlong, E. T., Zaugg, S. D. 2004. Urban contribution of pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants to streams during differing flow conditions. *Science of the Total Environment*. 328:119-130.

- Kotan, R., Kordalic, S. y Cakird, A. 2007. Screening of antibacterial activities of twenty-one oxygenated monoterpenes Z. *Verlag der Zeitschrift für Naturforschung*. 62: 507–517.
- Kubo, I., Muroi, H., Kubo, A., Chaudhuri, S.K., Sanchez, Y. y Ogura, T. 1994. Antimicrobial agents from *Heterotheca inuloides*. *Planta Médica*. 60: 218–221.
- Kumar, K., Gupta, S. C., Chander, Y., & Singh, A. K. 2005. Antibiotic use in agriculture and its impact on the terrestrial environment. *Advances in Agronomy*, 87, 1-54.
- Kümmerer, K. 2009. Antibiotics in the aquatic environment—a review—part I. *Chemosphere*, 75(4), 417-434.
- Kümmerer, K. 2001. Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids, and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources review. *Chemosphere* 45: 957–969.
- Kümmerer, K., Al-Ahmad, A., & Mersch-Sundermann, V. 2000. Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and affection of wastewater bacteria in a simple test. *Chemosphere*, 40(7), 701-710.
- Kümmerer, K. 2004. Resistance in the environment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 54: 311–320.
- LaPara, T. M., Tucker R. B., Patrick J. M., David T. T., Yan, M. y Eichmiller. J. J. 2011. Tertiary-Treated Municipal Wastewater is a Significant Point Source of Antibiotic Resistance Genes into Duluth-Superior Harbor. *Environmental Science & Technology*. 45 (22): 9543–9549.

- Lara, F. y A.C. Márquez. 1996. Plantas Medicinales de México, composición, uso y actividad biológica. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F.
- Lawal D., Bala J.A., Aliyu S.Y. y Huguma M.A. 2013. Phytochemical Screening and In Vitro Anti-Bacterial Studies of the Ethanolic Extract of *Citrus sinensis* (Linn.) Peel against some Clinical Bacterial Isolates. *International Journal of Innovation and Applied Studies*. 2:138-145.
- Leite, A. M., Lima, E. O., Souza, E. L., Diniz, M. F. F. M., Trajano, V. N. y Medeiros, I. A. 2007. Inhibitory effect of β -pinene, α -pinene and eugenol on the growth of potential infectious endocarditis causing Gram-positive bacteria. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 43(1): 121-126.
- León-Rivera, I., Villeda-Hernández, J., Campos-Peña, V., Aguirre-Moreno, A., Estrada-Soto, S., Navarrete-Vázquez, G., Ríos, M. Y., Aguilar-Guadarrama, B., Castillo-España, P. y Rivera-Leyva, J. C. 2014. Evaluation of the neuroprotective activity of stansin 6, a resin glycoside from *Ipomoea stans*. *Journal Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 24: 3541–3545.
- Li, D., Yang, M., Hu, J., Zhang, Y., Chang, H., & Jin, F. 2008. Determination of penicillin G and its degradation products in a penicillin production wastewater treatment plant and the receiving river. *Water Research*, 42(1), 307-317.
- Lindberg, R., Jarnheimer, P. A., Olsen, B., Johansson, M., Tysklind, M. 2004. Determination of antibiotic substances in hospital sewage water using solid-phase extraction and liquid chromatography/mass spectrometry and group analogue internal standards. *Chemosphere* 57:1479-1488.
- Lindsey, M. E., Meyer, T. M, y Thurman, E. M. 2001. Analysis of trace levels of sulfonamide and tetracycline antimicrobials in groundwater and

surface water using solid-phase extraction and liquid chromatography/mass spectrometry. *Analytical Chemistry*. 73:640-4646.

Liu, C. L., Wang, J. M., Chu, C.Y., Cheng, M. T., Tseng, T. H. 2002. In vivo protective effect of protocatechuic acid on tert-butyl hydroperoxide-induced rat hepatotoxicity. *Food Chem Toxicol*. 40(5): 635–41.

Lu, Y., Liu, R., Sun, C. y Pa, Y., 2007. An effective high-speed countercurrent chromatographic method for preparative isolation and purification of mollugin directly from the ethanol extract of the Chinese medicinal plant *Rubia cordifolia*. *Journal of Separation Science*, 30 (9): 1313-1317.

Magiorakos A-P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M. E., Giske C.G., Harbarth S., Hindler J.F., Kahlmeter G., Olsson-Liljequist B., Paterson D.L., Rice L.B., Stelling J., Struelens M.J., Vatopoulos A., Weber J.T. y Monnet D.L. 2012. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*. 18:268–281.

Martín-Crespo, M. C., y Salamanca, A. B. 2007. El muestreo en la investigación cualitativa. *Nure investigación*, 27(4).

Martinez, J. L. 2009. Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. *Environmental Pollution*, 157(11), 2893-2902.

Martínez, J. L. 2008. Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. *Science*, 321(5887), 365-367.

Martinez, J. L. 2009. Environmental pollution by antibiotics and by resistance determinants. *Journal Environmental Pollution*. 157:2893-2902.

- Masakazu, N., Noriaki, T., Kasuhiko, T., and Mazayuki, N. (1991). Convulsions induced by concomitant use of new quinolone antibacterial and NSAID. *CINII*, 11(4), 343-348.
- Meena, V. D., Dotaniya, M. L., Saha, J. K., and Patra, A. K. 2015. Antibiotics and Antibiotic Resistant Bacteria in Wastewater: Impact on Environment, Soil Microbial Activity and Human Health. *African Journal of Microbiology Research*, 9(14):965-978.
- Melamud, A. y Otero, P. 2011. Facebook y Twitter, ¿están ya en el consultorio de los pediatras? Encuesta sobre el uso de las redes sociales. *Archivos Argentinos de Pediatría* 109(5):437-444.
- Melamud, A., & Otero, P. 2011. Facebook y Twitter, ¿están ya en el consultorio de los pediatras?: Encuesta sobre el uso de las redes sociales. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 109(5): 437-444.
- Meléndez, R. V. 2009. Valor económico de la biodiversidad. *Recursos con potencial económico. Biodiversidad y desarrollo humano en Yucatán*. 453-456.
- Mexicana, N. NMX-AA-102-SCFI-2006. Calidad del agua-detección y enumeración de organismos coliformes, organismos coliformes termotolerantes y *Escherichia coli* presuntiva-método de filtración en membrana. *Publicada en el Diario Oficial de la Federación del*, 21.
- Miralles, C. S. 2011. Aplicación de fotocatalisis solar con baja concentración de TiO₂ como tratamiento terciario en efluentes de EDARs para eliminar microcontaminantes. Trabajo fin de Máster Facultad de ciencias experimentales. Universidad de Almeria. España.

- Miralles, C.S. 2011. Aplicación de fotocatalisis solar con baja concentración de TiO₂ como tratamiento terciario en efluentes de EDARs para eliminar microcontaminantes. Trabajo fin de Máster Facultad de ciencias experimentales. Universidad de Almeria. España.
- Mitsuoka, K., Tamai, I., Morohashi, Y., Kubo, Y., Saitoh, R., Tsuji, A., & Kato, Y. 2009. Direct evidence for efficient transport and minimal metabolism of L-cephalexin by oligopeptide transporter 1 in budded baculovirus fraction. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 32(8): 1459-1461.
- Mojica and Aga, 2011. Antibiotics Pollution in Soil and Water: Potential Ecological and Human Health Issues
- Mullasseril, A. 2014. Computer assisted designing (cadd), in silico pharmacological and in vitro studies of a series of azomethine derivatives of a semi synthetic aminopenicillin (ampicillin). *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 3(4):1082-1091.
- Murganathan, G. and Pabblithi, S.Ch. 2012. Antimicrobial constituents from plants. *International Research Journal of Pharmacy* 3(1): 5-9.
- Mutiyar, P. K. y Mittal, A. K. 2014. Occurrences and fate of selected human antibiotics in influents and effluents of sewage treatment plant and effluent-receiving river Yamuna in Delhi (India). *Environmental Monitoring and Assessment*. 186:541-557.
- Narvaez C. L., Cohen R. J. D., & Colina M. J. Á. A. 2012. *Aplicación de la fotocatalisis heterogénea solar para la degradación de residuos farmacéuticos en efluentes líquidos* (Doctoral dissertation, Universidad de Cartagena).

- Newman D. J., Cragg G. M. y Snader K. M. 2003. Natural Products as Sources of New Drugs over the Period 1981-2002. *Journal of Natural Products*. 66: 1022-1037.
- Nikaido H., Basina, M., Nguyen, V. Y. y Rosenberg, E. Y. 1998. Multidrug Efflux Pump AcrAB of *Salmonella typhimurium* Excretes Only Those β -Lactam Antibiotics Containing Lipophilic Side Chains. *Journal of Bacteriology*, 180(17): 4686-4692.
- Novo A., y Manaia C.M. 2010. Factors influencing antibiotic resistance burden in municipal wastewater treatment plants. *Applied Microbiology and Biotechnology* 87:1157–1166.
- Ortiz V., C. 1995. Fundamentos de Fitoquímica. Editorial Trillas México, D.F. 235.
- Palazzo M. C., Wright H. L., Agius B. R., Wright B. S., Moriarity D. M., Haber W. A. y Setzer W. N. 2009. Chemical compositions and biological activities of leaf essential oils of six species of Annonaceae from Monteverde, Costa Rica. *Records of Natural Products*. 3: 153-160.
- Pasberg-Gauhl C. 2014. A need for new generation antibiotics against MRSA resistant bacteria. *Drug Discovery Today: Technologies*, 11, 109-116.
- Patiño Y., Díaz E., y García, S. O. 2014. Microcontaminantes emergentes en aguas: tipos y sistemas de tratamiento. *Avances en Ciencias e Ingeniería*. 5(2):1-20.
- Peana A. T., D'Aquila P. S., Panin F., Serra G. Pippia P., y Moretti M. D. L. 2002. Anti-inflammatory activity of linalool and linalyl acetate constituents of essential oils. *Journal Phytomedicine* 9: 721–726.

- Pérez Escandón B. E., Villavicencio Nieto, M. A. y Ramírez, Aguirre. A. 2003. Lista de las plantas útiles del estado de Hidalgo. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca. 133.
- Pérez R. D. 1998. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 22(3), 57-67.
- Pimentel, D. & Edwards, C. A. 1982. Pesticides and ecosystems. *Bioscience*, 32, 595-600.
- Poole, K. 2001. Multidrug efflux pumps and antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and related organisms. *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology* 3(2): 255-264.
- Pope, C. A., Burnett, R. T., Thun, M. J., Calle, E. E., Krewski, D., Ito, K., y Thurston, G. D. 2002. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *Jama*, 287(9): 1132-1141.
- Pruden, A., Pei, R., Storteboom, H. and Carlson, K.H. 2006. Antibiotic resistance genes as emerging contaminants: studies in northern Colorado. *Environmental Science and Technology* 40(23): 7445-7450.
- Putnam, W. S., Woo, J. M., Huang, Y., & Benet, L. Z. 2005. Effect of the MDR1 C3435T Variant and P-Glycoprotein Induction on Dicloxacillin Pharmacokinetics. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 45(4), 411-421.
- Quezada, P. I., Jáuregui, H. U., Wilhelm, A. y Delmas, H. 2009. Contaminación de las aguas con productos farmacéuticos. Estrategias

para enfrentar la problemática. Revista CENIC Ciencias Biológicas. 40(3): 173-179.

Quiterio-Pérez, M. 2012 Evaluación del efecto biológico de los principales pesticidas organoclorados presentes en el agua y sedimento de la laguna de Metztitlán, Hidalgo, México con base a su "Potencial de Riesgo" Tesis de Doctorado. Centro de Investigaciones Químicas. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, Hgo. México. 74 pp.

Rangel, D., Garcia, I., Velasco, J., Buitrago, D., y Velazco, E. 2001. Actividad antimicrobiana de los extractos etanólicos, acetónicos y acuoso de *Baccharis nítida* (Ruiz et Pavon) Pers. Revista de la Facultad de Farmacia 42 (2): 43-46.

Reynolds, F. W., Yu, M., Enriquez, G. R., Gonzalez, H. Leon, I., Magos G. y Villareal, L., M. 1995. Isolation and characterization of cytotoxic and antibacterial tetrasaccharide glycosides from *ipomoea stans*. *Journal of Natural Products*. 58: 1730-1734.

Rehman M.S., Rashid N., Ashfaq M., Saif A., Ahmad N. y Han J.I. 2013. Global risk of pharmaceutical contamination from highly populated developing countries. *Chemosphere* (in press). Elseiver.

Ricárdez, O. F. M., Ruiz-Jiménez, J., Lagunez-Rivera, L. y Luque de Castro, M. D. 2010. Fast Ultrasound-assisted Extraction of Polar (phenols) and Nonpolar (lipids) Fractions in *Heterotheca inuloides* Cass. *Journal Phytochemical Analysis*. 22: 484-491.

Richardson, B. J., Lam, P. K., & Martin, M. 2005. Emerging chemicals of concern: pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in Asia, with particular reference to Southern China. *Marine Pollution Bulletin* 50(9), 913-920.

- Richardson, M. L., & Bowron, J. M. 1985. The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 37(1), 1-12.
- Rivas-Santiago, C. E., Sarkar, S., Cantarella, P., Osornio-Vargas, Á., Quintana-Belmares, R., Meng, Q., Qingyu, K., Thomas, J., Strickland, Pamela, O., Chow, J. C. Watson, J. G., Torres, M. y Schwander, S. S. 2015. Air Pollution Particulate Matter Alters Antimycobacterial Respiratory Epithelium Innate Immunity. *Infection and Immunity* 83(6), 2507-2517.
- Rivero-Cruz, I., Duarte, G., Navarrete, A., Bye, R., Linares, E. y Mata, R. 2011. Chemical Composition and Antimicrobial and Spasmolytic Properties of *Poliomintha longiflora* and *Lippia graveolens* Essential Oils. *Journal of Food Science* 76(2): C309-C317.
- Rizzo, L., Manaia, C., Merlin, C., Schwartz, T., Dagot, C., Ploy, M. C., y Fatta-Kassinos, D. 2013. Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment: a review. *Science of the Total Environment*, 447, 345-360.
- Robledo, J. M. 2005. Diseños de muestreo (II). *Nure Investigación*, 12. <http://www.nureinvestigacion.es/FICHEROS ADMINISTRADOR/F METODOLOGICA/F Metod 12.pdf>
- Rodríguez Carranza, R. 2005. VAM Vademécum Académico de Medicamentos. México DF: McGraw-Hill Interamericana.
- Rodríguez, R. M. A., González-Peña, G. J., Barreto, P. J., Lim, A. N., Areu, A. y Pardo, N. A. 1998. Tetracilinas. *Acta Médica* 8(1):75-79.

- Rodríguez-Anaya, A., Gaytán-Oryazún J. C., Prieto-García, F., Gordillo-Martínez A. J. & Marmolejo-Santillán, Y. 2014. Model for estimating the environmental risk potential per presence of drugs nonsteroidal antiinflammatory (NSAIDS) consumption high. *Ciencia e Técnica Vitivinícola Journal* 29:51-76.
- Rom, W. N., & Markowitz, S. B. (Eds.). 2007. *Environmental and Occupational Medicine*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Romo de Vivar, A. 1985. Productos naturales de la flora mexicana. Limusa. México de D.F. 220 pp.
- Romo de Vivar, A. R. Pérez-Castorena, A. L., Arciniegas, A., & Villaseñor, J. L. 2007. Secondary metabolites from Mexican species of the tribe Senecioneae (Asteraceae). *Journal of the Mexican Chemical Society*, 51(3), 160-172.
- Rzedowski G.C. 1999. Turneraceae: *Flora del Bajío y de Regiones Adyacentes*. Instituto de Ecología. Pátzcuaro, Michoacán, México. 80:1-11.
- Rzedowski G. C. y Rzedowski J. 2001. Flora fanerogámica del Valle de México. *Comisión Nacional para el Estudio de la Biodiversidad e Instituto de Ecología, AC. México*.
- Salleh, W. M. N. H. W., Ahmad, F. y Yen, K. H. 2014. Chemical compositions and biological activities of the essential oils of *Beilschmiedia madang* Blume (Lauraceae). *Archives of Pharmacal Research*. 38(4):485-493.
- Sánchez, O., Medellín, R., Aldama. A., Goettsch, B., Soberón, J. & Tambutti, M. 2007. Método de evaluación del riesgo de extinción de las especies silvestres en México (MER). Secretaría de Medio Ambiente y Recursos

- Naturales-Instituto Nacional de Ecología, México, DF, 170 pp. June 25, 2014. Available in <http://www.semarnat.gob.mx/archivosanteriores/temas/gestionambienta/vidasilvestre/Documents/publicaciones/Libro%20MER%202007.pdf>
- Seo, Y-H., Cho, B-O., Kang, A-S., Jeong, B-Ch. and Jung, Y-S. 2010. Antibiotic Uptake by Plants from Soil Applied with Antibiotic-Treated Animal Manure. *Korean Journal of Soil Science and Fertility* 43(4): 466-470.
- Scatamburlo, M. M., Chartone de Souza, E. and Alencar de Morais, C. 2004. Multidrug efflux systems in gram negative bacteria. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 35: 19-18.
- Sedaghat, M. M, Dehkordi, A. S., Khanavi, M., Abai, M. R., Mohtarami, F. y Vatandoost, H. 2011. Chemical composition and larvicidal activity of essential oil of *Cupressus arizonica* E.L. Greene against malaria vector *Anopheles stephensi* Liston (Diptera: Culicidae). *Journal Pharmacognosy*. 3(2): 135-139.
- Sievert D.M., Ricks P., Edwards J.R., Schneider A., Patel J., Srinivasan A., Kallen A., Limbago B. y Fridkin S. 2013. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 34:1-14.
- Sonboli, A., Mirjalili, M. H., Hadian, J., Ebrahimi, S. N. y Yousefzadi, M. 2006. Antibacterial activity and composition of the essential oil of *Ziziphora clinopodioides* subsp. *bungeana* (Juz.) Rech. f. from Iran. *Verlag der Zeitschrift für Naturforschung*. 61c: 677–680.
- Sonboli, A., Salehib, P., Kanani, M. R. and Ebrahimib, S. N. 2005. Antibacterial y Antioxidant Activity and Essential Oil Composition of

Grammosciadium scabridum Boiss. from Iran. Verlag der Zeitschrift für Naturforschung. 60: 534-538.

Sousa, D. P., Quintans, L., y Almeida, R. N. 2007. Evolution of the anticonvulsant activity of alpha-terpineol. *Journal Pharmaceutical Biology*. 45(1): 69–70.

Stavri, M., Piddock, L. J. y Gibbons, S. 2007. Bacterial efflux pump inhibitors from natural sources. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 59(6): 1247-1260.

Stermitz, R. F., Cashman, K. K., Halligan, M. K., More, C., Tegos, P. G. y Lewis, K. 2003. Polyacylated Neohesperidosides From *Geranium caespitosum*: Bacterial Multidrug Resistance Pump Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 13 1915–1918.

Szewczyk, K., y Zidorn, C. 2014. Ethnobotany, phytochemistry, and bioactivity of the genus *Turnera* (Passifloraceae) with a focus on damiana—*Turnera diffusa*. *Journal of Ethnopharmacology*, 152:3 424-443.

Srivastava, J., Chandra, H., Nautiyal, A.R., and Kalra, S.J.S. 2013. Antimicrobial resistance (AMR) and plant-derived antimicrobials (PDA_ms) as an alternative drug line to control infections. 3 *Biotech* 1-10.

Tambutti., M., Aldama, A., Sánchez, O., Medellín, R. & Soberón J. 2001. “La determinación del riesgo de extinción de especies silvestres en México” *Gaceta Ecológica* 61, 11-21.

Tardugno, R., Pellati, F., Spagnoletti, A., Sacchetti, G. y Benvenuti, S. 2014. Chemical composition and cytotoxic activity of *Cedrelopsis grevei* H. Baillon essential oil on human cancer cells. Abstracts of Papers, 248th

ACS National Meeting & Exposition, San Francisco, CA, United States, August 10-14.

Templeton, M. R., Oddy, F., Leung, W. K., & Rogers, M. 2013. Chlorine and UV disinfection of ampicillin-resistant and trimethoprim-resistant *Escherichia coli*. *Journal of Environmental Engineering and Science*, 8(2), 231-237.

Thanassi, D., Cheng, L. y Nikaido, H. 1997. Active efflux of bile salts by *Escherichia coli*. *Journal bacteriology*. 179 (25): 12-18.

The World Health. World Health Organization. 2004. Geneva. 1-160. pp. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004_update_full.pdf (Consultado el 25 de Mayo 2014)

Thiele-Bruhn, S. 2003. Pharmaceutical antibiotic compounds in soils—a review. *Journal of Plant Nutrition and Soil Science*, 166(2), 145-167.

Toda, M., Okubo, S., Hiyoshi, R., y Shimamura, T. 1989. Antibacterial and bactericidal activities of Japanese green tea. *Journal of Bacteriology*. 44(4):669-672.

TOXNET-TOXICOLOGY, D. N. 2014. ChemIDplus Lite.

Tzoc E., Arias M. L. y Valiente C. 2004. Efecto de las aguas residuales hospitalarias sobre los patrones de resistencia a antibióticos de *Escherichia coli* y *Aeromonas* sp. *Revista Biomedica* **15**:165-172.

Valencia, O. C., 1995. Fundamentos de fitoquímica. E.D. Trillas. 235.

Valle, D. L., Andrade, J. I., Puzon, J. J. M., Cabrera, E. C. y Rivera, W. L. 2015. Antibacterial activities of ethanol extracts of Philippine medicinal plants against multidrug-resistant bacteria. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5(7): 532-540.

- Van-Boeckel, T. P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B. T., Levin, S. Robinson, T. P., Teillan, A. y Laxminarayan, R. 2015. Global Trends in Antimicrobial Use in Food Animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(18): 5649-54.
- Vazquez-Garcia, M., Garabito-Espinoza, S., Tabares-Vega, J. y Castillo-Herrera, G. 2011. Essential oils from aromatic plant species and insecticidal effects on *Dactylopius opuntiae* (Cockerell) (Homoptera: Dactylopiidae) in mobile juveniles. *Journal Acta Horticulturae*. 894: 215-223.
- Ventola, C. L. 2015. The Antibiotic Resistance Crisis: Part 1: Causes and Threats. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(4): 277–283.
- Vilela, G. R., de Almeida G. S., D'Arce, M. A. B. R., Moraes, M. H. D., Brito, J. O., da Silva, M. F. G. F., Silva, S. C., Piedade, S. M., Calori-Domingues, M. A. y da Gloria, E. M. 2009. Activity of essential oil and its major compound 1,8-cineole, from *Eucalyptus globulus* Labill., against the storage fungi *Aspergillus Xavus* Link and *Aspergillus parasiticus* Speare. *Journal of Stored Products Research* 45:108-111.
- Villagómez-Ibarra, J.R., Sánchez, M. Espejo, O. Zuñiga-Estrada, A. Torres-Valencia, J. M. y Joseph-Nathan, P. 2001. Antimicrobial activity of three Mexican *Gnaphalium* species. *Fitoterapia* 72(6): 692-694.
- Villavicencio N.M.A. y Pérez E.B.E. 2013. Plantas medicinales del estado de Hidalgo. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, Hidalgo, México.
- Vuotto, M. L., Miranda, R., Ritieni, A., Basile, A., Ricciardi, L., Di Prisco, R., Nicolosi, G. y Mascolo, N. 2003. Improvement of (+)-catechin inhibitory activity on human PMN respiratory burst by (+)-O-propionyl and (-)-3-

O-valeryl substitution. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 55: 399–405.

Walters, E., McClellan, K., & Halden, R. U. 2010. Occurrence and loss over three years of 72 pharmaceuticals and personal care products from biosolids–soil mixtures in outdoor mesocosms. *Water Research*, 44(20), 6011-6020.

Watkinson, A .J., Murby, E. J. y Costanzo, S. D. 2007. Removal of antibiotics in conventional and advanced wastewater treatment: implications for environmental discharge and wastewater recycling. *Journal Water Research*. 41: 4164-4176.

Watkinson, A. J., Murby, E. J., Kolpin, D. W., & Costanzo, S. D. (2009). The occurrence of antibiotics in an urban watershed: from wastewater to drinking water. *Science of the total environment*, 407(8), 2711-2723.

Weitzenfeld, H. 1985. Inventario de fuentes productoras de residuos sólidos en América Latina y El Caribe; Una evaluación rápida. ECO-SEDUE, México, D.F., 14.

Wellington, E. M., Boxall, A. B., Cross, P., Feil, E. J., Gaze, W. H., Hawkey, P. M., Johnson-Rollings, A. S., Jones, D. L, Lee, M. N., Otten W, Thomas y Williams, C.M. y A. P. Williams. 2013. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(2), 155-165.

WHO, World Health Organization. 1982. Rapid assessment of sources of air, water, and land pollution. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 113.

WHO, 2014. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. World Health Organization. Geneva. 256.

- Xi, Ch., Zhang, Y., Marrs, C. F. Ye, W., Simon, C., Foxman, B., y Nriagu, J. 2009. Prevalence of Antibiotic Resistance in Drinking Water Treatment and Distribution Systems. *Applied and Environmental Microbiology*. Sept. 5714–5718.
- Yang, S. y Carlson, K. 2003. Evolution of antibiotic occurrence in a river through pristine, urban and agricultural landscapes. *Journal Water Research*. 37(19): 4645-4656.
- Zampini, I. C., Cudmani, N., e Isla, M. I. 2007. Actividad antimicrobiana de plantas medicinales argentinas sobre bacterias antibiótico-resistentes. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 41(3), 385-393.
- Zhang, R., Eggleston, K., Rotimi, V. 2006. Antibiotic Resistance as a Global Threat: Evidence from China, Kuwait and the United States. *Globalization and Health* 2(1):6.
- Zuccato, E., Calamari, D., Natangelo, M, y Fanelli R 2000. Presence of therapeutic drugs in the environment. *The lancet* 355: 1789-1790.
- Zuccato, E., Castiglioni, S., y Fanelli, R. 2005. Identification of the pharmaceuticals for human use contaminating the Italian aquatic environment. *Journal of Hazardous Materials*. 122: 205-209.

Anexo 1

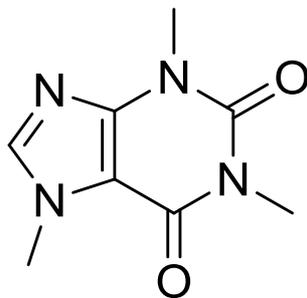
REVISIÓN DE METABOLITOS SECUNDARIOS

Turnera diffusa

Metabolito secundario: Alcaloide.

Compuesto aislado: Cafeína.

Estructura química:



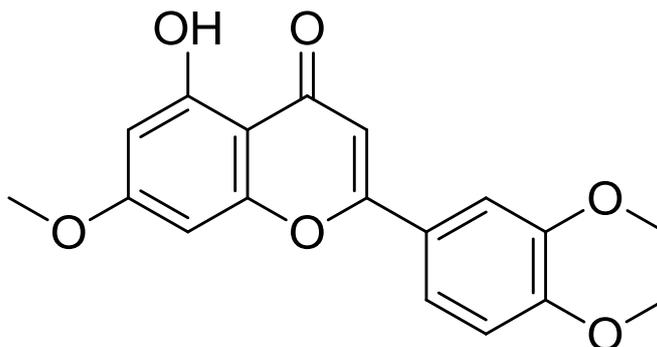
Farmacología: Estimulante.

Literatura citada: Lara y Márquez, 1996.

Metabolito secundario: Flavonoide.

Compuesto aislado: Gonzalitosina

Estructura química:



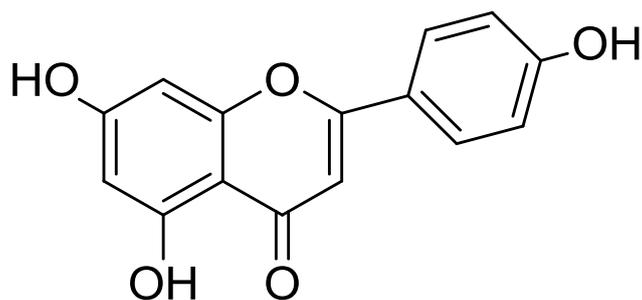
Farmacología: Sin información.

Literatura citada: Lara, y Márquez, 1996.

Metabolito secundario: Flavonoides

Compuesto aislado: Apigenina

Estructura química:



Farmacología: Autofagia en leucemia, metabolismo de AINES.

Literatura citada: Szewczyk, and Zidorn, 2014.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: Eucaliptol (1-8-cineol)

Estructura química:



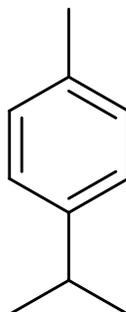
Farmacología: Anti-inflamatoria, antibacteriano

Literatura citada: Vilela, *et al.*, 2009; Szewczyk, and Zidorn. 2014.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: P-cimeno.

Estructura química:



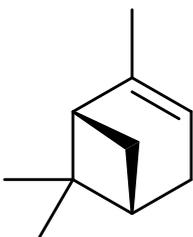
Farmacología: Insecticida, antibacteriano.

Literatura citada: Vazquez-Garcia, *et al* 2011; Szewczyk, y Zidorn, 2014.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: α -Pino.

Estructura química:



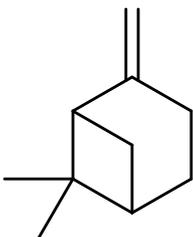
Farmacología: Broncodilatador, antiinflamatorio y antibacteriano

Literatura citada: Lara, y Márquez, 1996.

Metabolito secundario: Monoterpeno

Compuesto aislado: β -pino

Estructura química:



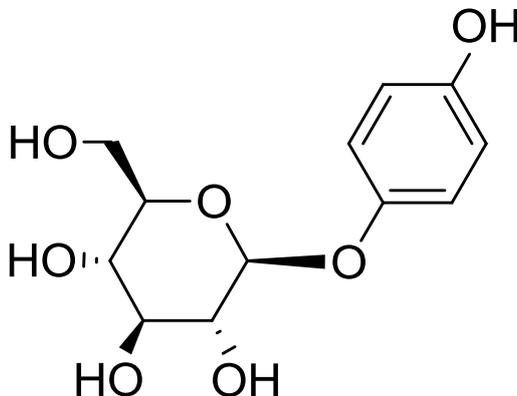
Farmacología: Antibacteriano.

Literatura citada: Lara, y Márquez, 1996; Leite, *et al.*, 2007.

Metabolito secundario: Bencenoide.

Compuesto aislado: Arbutina

Estructura química:



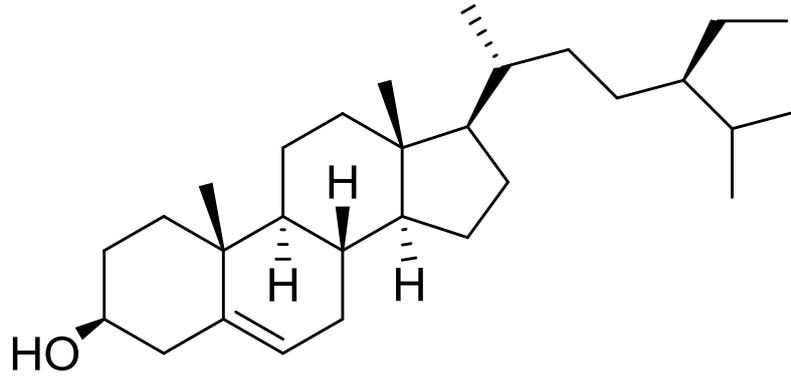
Farmacología: Uso cosmético.

Literatura citada: Lara, y Márquez, 1996.

Metabolito secundario: Esteroide.

Compuesto aislado: β -Sitosterol

Estructura química:



Farmacología: Hiperplasia benigna de próstata.

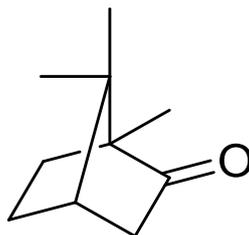
Literatura citada: Villagómez-Ibarra *et al.*, 2001; Szewczyk, y Zidorn, 2014.

Artemisia ludoviciana sp. mexicana

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: Alcanfor.

Estructura química:



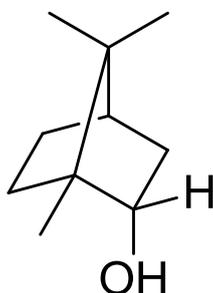
Farmacología: Antiprurítica, antiséptica, ligeramente analgésica, estimulante respiratorio, carminativo, sedante y antibacteriano.

Literatura citada: Romo de Vivar, 1985; Valencia, 1995.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: Borneol.

Estructura química:



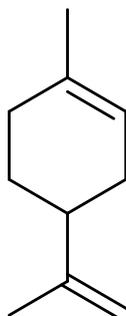
Farmacología: Repelente de insectos, analgésico.

Literatura citada: Granger, *et al.*, 2011; Valencia, 1995.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: Limoneno.

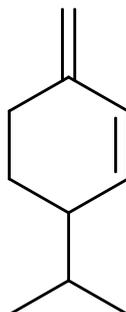
Estructura química:



Farmacología: Insecticida, anticancerígeno.

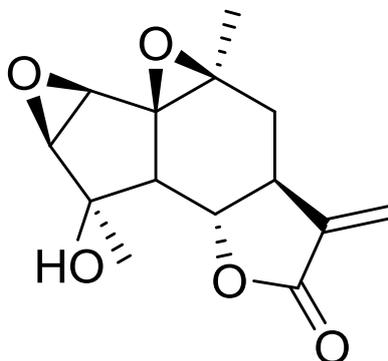
Literatura citada: Romo de Vivar, 1985

Metabolito secundario: Monoterpeno
Compuesto aislado: α -y β - felandreno
Estructura química:



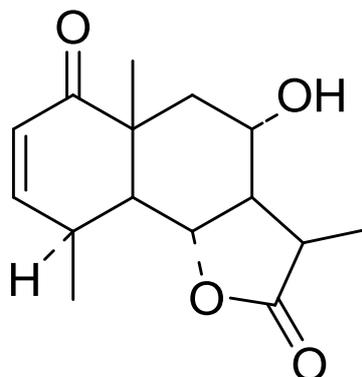
Farmacología: Anticancerígeno (leucemia), analgésico y antiinflamatorio.
Literatura citada: Jen-Jyh, 2012.

Metabolito secundario: Sesquiterpenos
Compuesto aislado: Crisartemina A
Estructura química:



Farmacología: Sin información
Literatura citada: Romo de Vivar, 1985.

Metabolito secundario: Sesquiterpenos
Compuesto aislado: Artemexifolina
Estructura química:

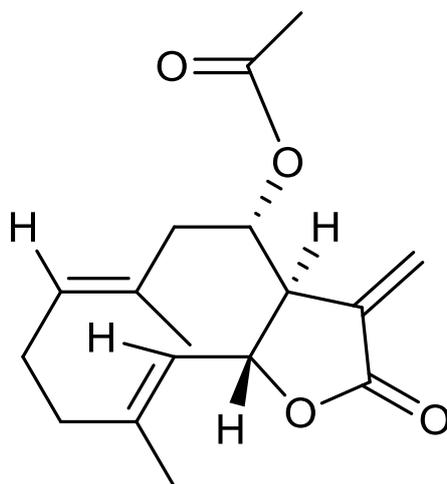


Farmacología: Sin información.
Literatura citada: Romo de Vivar, 1985.

Metabolito secundario: Sesquiterpenos

Compuesto aislado: Tulipinólida

Estructura química:



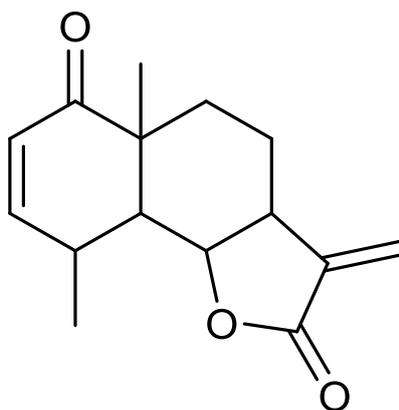
Farmacología: Sin información.

Literatura citada: Romo de Vivar, 1985.

Metabolito secundario: Sesquiterpenos

Compuesto aislado: Arglanina

Estructura química:



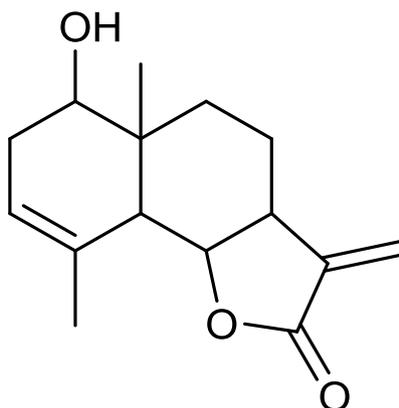
Farmacología: Sin información.

Literatura citada: Romo de Vivar, 1985.

Metabolito secundario: Sesquiterpenos.

Compuesto aislado: Douglanina.

Estructura química:



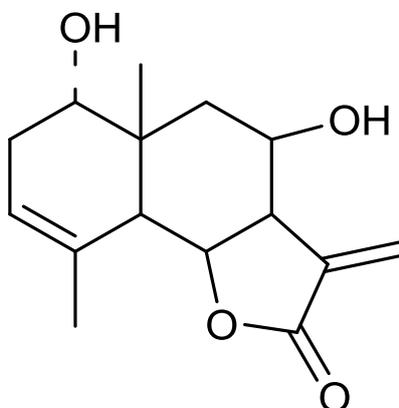
Farmacología: Sin información.

Literatura citada: Romo de Vivar, 1985.

Metabolito secundario: Sesquiterpenos.

Compuesto aislado: Ludalbina.

Estructura química:



Farmacología: Sin información.

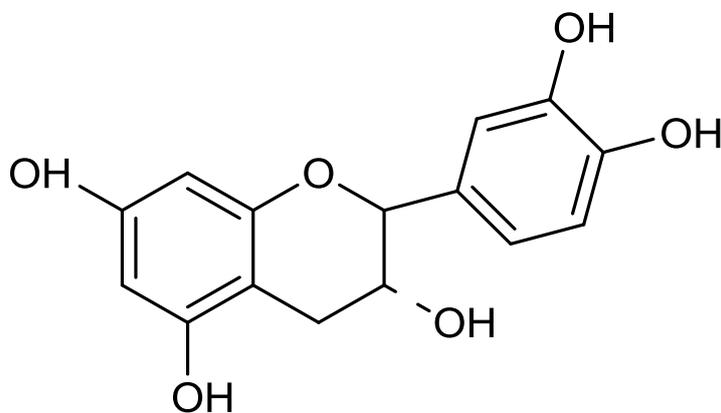
Literatura citada: Romo de Vivar, 1985

Ipomoea stans

Metabolito secundario: Flavonoide

Compuesto aislado: Catequina

Estructura química:



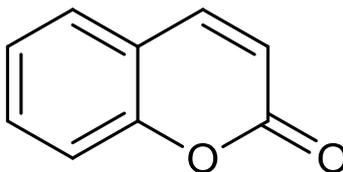
Farmacología: Antioxidante

Literatura citada: Bah, *et al.*, 2014.

Metabolito secundario: Fenoles.

Compuesto aislado: Cumarina

Estructura química:



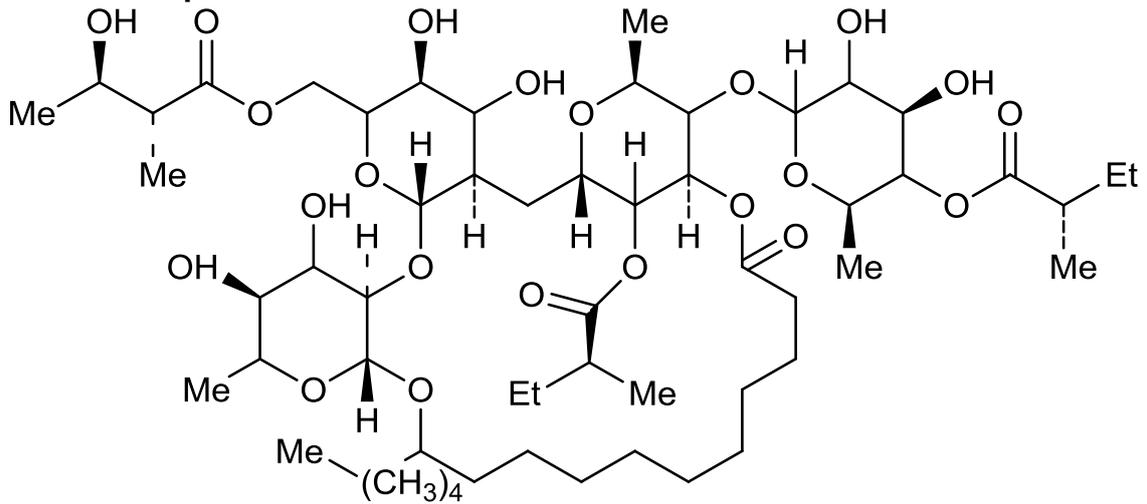
Farmacología: Antitumoral, analgésico.

Literatura citada: Valencia, 1995; Lara, y Márquez, 1996.

Metabolito secundario: Glicosidos

Compuesto aislado: Stansin 6

Estructura química:



Farmacología: Anti-convulsivo, antibacterial.

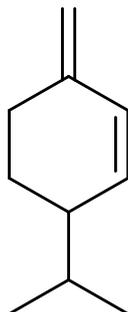
Literatura citada: León-Rivera, *et al.*, 2014; Reynolds, *et al.*, 1995.

Chrysactinia mexicana

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: α -y β - felandreno.

Estructura química:



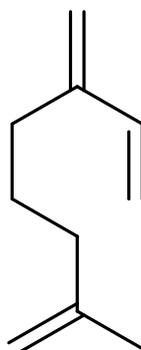
Farmacología: Anticancerígeno (leucemia), analgésico y antiinflamatorio.

Literatura citada: Jen-Jyh, 2012; Cardenas-Ortega, *et al.*, 2005.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: α - Mireceno.

Estructura química:



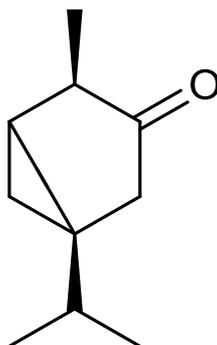
Farmacología: Analgésico, antibacteriano.

Literatura citada: Cardenas-Ortega, *et al.*, 2005; Jirovetz, *et al.*, 2006.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: α -Tujona.

Estructura química:



Farmacología: Anticonvulsivante.

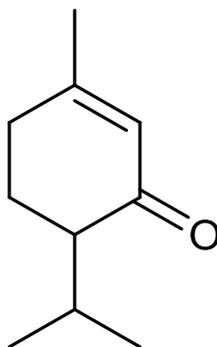
Literatura citada: Cardenas-Ortega, *et al.*, 2005.

Metabolito secundario: Monoterpeno.
Compuesto aislado: Eucaliptol (1-8-cineol)
Estructura química:



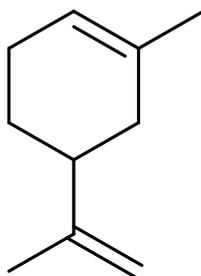
Farmacología: Anti-inflamatoria, desinfectante de vías respiratorias.
Literatura citada: Szewczyk, y Zidorn. 2014; Valencia, 1995.

Metabolito secundario: Monoterpeno.
Compuesto aislado: Piperotina.
Estructura química:



Farmacología: Antifúngico.
Literatura citada: Cardenas-Ortega, *et al.*, 2005.

Metabolito secundario: Monoterpeno.
Compuesto aislado: Silvestreno.
Estructura química:

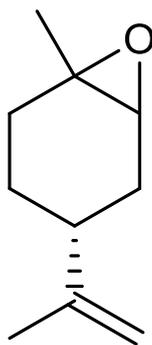


Farmacología: Antibacteriano.
Literatura citada: Cardenas-Ortega, *et al.*, 2005; Kazemi, y Rostami, 2015.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: Cis-limoneno.

Estructura química:



Farmacología: Antibacteriano.

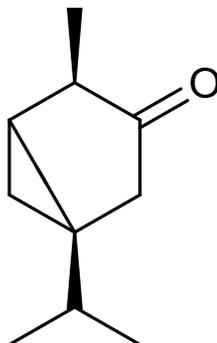
Literatura citada: Cardenas-Ortega, *et al.*, 2005; Al-Shuneigat. *et al.*, 2015.

Lippia graveolens

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: α -Tujona

Estructura química:



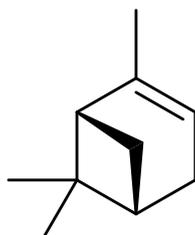
Farmacología: Anticonvulsivante.

Literatura citada: Cardenas-Ortega, *et al.*, 2005; Calvo-Irabién, *et al.*, 2014.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: α -Pineno.

Estructura química:



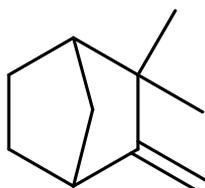
Farmacología: Broncodilatador, antiinflamatorio y antibacteriano.

Literatura citada: Lara y Márquez, 1996; Calvo-Irabién, *et al.*, 2014.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: canfeno.

Estructura química:

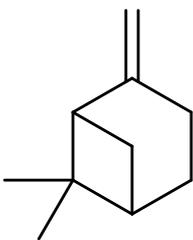


Farmacología: Antibacteriano.

Literatura citada: Calvo-Irabién, *et al.*, 2014; Kazemi, 2014.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: β -pineno.
Estructura química:



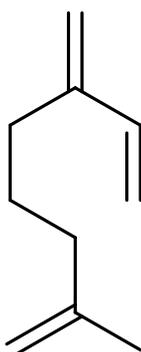
Farmacología: Antibacteriano.

Literatura citada: Lara, y Márquez, 1996; Leite, *et al.*, 2007; Kazemi, 2014; Calvo-Irabién, *et al.*, 2014.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: α - Mirceno.

Estructura química:



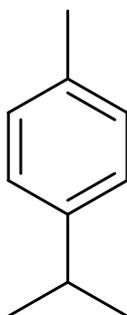
Farmacología: Analgésico, antibacteriano.

Literatura citada: Kazemi, 2014; Jirovetz, *et al.*, 2006; Calvo-Irabién, *et al.*, 2014.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: P-cimeno.

Estructura química:



Farmacología: Insecticida, antibacteriano.

Literatura citada: Sonboli, *et al.*, 2005; Vazquez-Garcia, *et al.* 2011; Calvo-Irabién, *et al.*, 2014.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: Eucaliptol (1-8-cineol)

Estructura química:



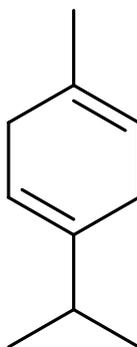
Farmacología: Anti-inflamatoria, desinfectante de vías respiratorias, antifúngico.

Literatura citada: Valencia, 1995; Vilela, *et al.*, 2009; Calvo-Irabién, *et al.*, 2014.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: γ -Terpineno

Estructura química:



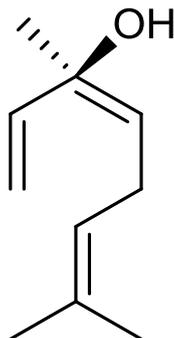
Farmacología: Bacteriostático.

Literatura citada: Jiau-Ching, 2010; Calvo-Irabién, *et al.*, 2014.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: Linalool

Estructura química:



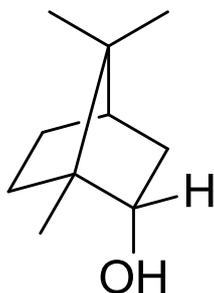
Farmacología: Anti-inflamatorio.

Literatura citada: Calvo-Irabién, *et al.*, 2014; Peana, *et al.*, 2002.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: Borneol.

Estructura química:



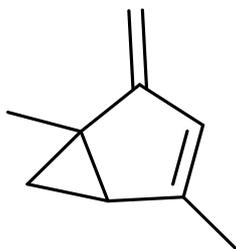
Farmacología: Repelente de insectos, analgésico.

Literatura citada: Granger, *et al.*, 2011; Valencia, 1995; Calvo-Irabién, *et al.*, 2014.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: Umbelulona.

Estructura química:



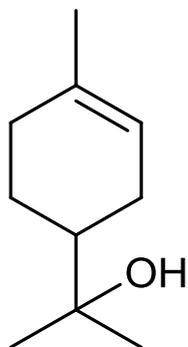
Farmacología: Larvicida de Anopheles.

Literatura citada: Sedaghat, *et al.*, 2011; Calvo-Irabién, *et al.*, 2014.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: α -Terpineol.

Estructura química:



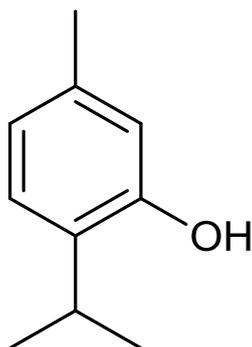
Farmacología: Anticonvulsivante.

Literatura citada: Sousa, *et al.*, 2007; Calvo-Irabién, *et al.*, 2014.

Metabolito secundario: Monoterpeno

Compuesto aislado: Timol.

Estructura química:



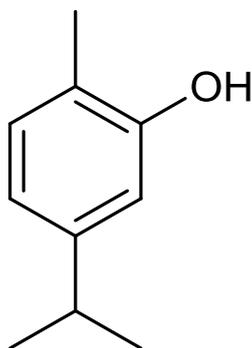
Farmacología: Antibacteriano.

Literatura citada: Calvo-Irabién, *et al.*, 2014; Botelho, *et al.*, 2007.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: Carvacrol.

Estructura química:



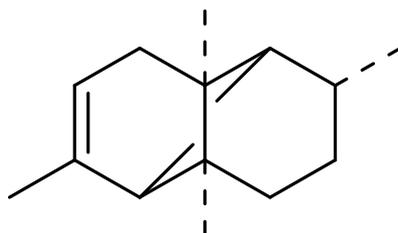
Farmacología: Antibacteriano.

Literatura citada: Calvo-Irabién, *et al.*, 2014; Botelho, *et al.*, 2007.

Metabolito secundario: Sesquiterpeno.

Compuesto aislado: Copaeno.

Estructura química:



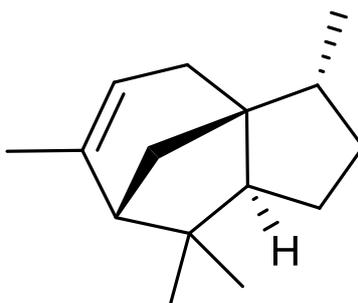
Farmacología: Anticancerígeno.

Literatura citada: Tardugno, *et al.*, 2014; Calvo-Irabién, *et al.*, 2014.

Metabolito secundario: Sesquiterpeno.

Compuesto aislado: α -Cedreno.

Estructura química:



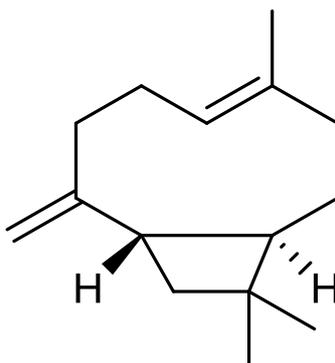
Farmacología: Sin información.

Literatura citada: Calvo-Irabién, *et al.*, 2014.

Metabolito secundario: Sesquiterpeno

Compuesto aislado: β -Cariofileno

Estructura química:



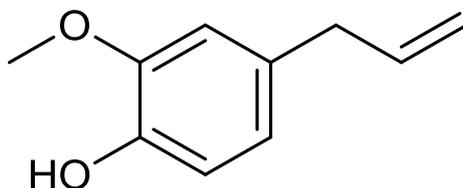
Farmacología: Antibacteriano, antifúngico.

Literatura citada: Salleh, *et al.*, 2014; Calvo-Irabién, *et al.*, 2014.

Metabolito secundario: Compuesto Fenólico.

Compuesto aislado: Eugenol.

Estructura química:



Farmacología: Bacteriostático.

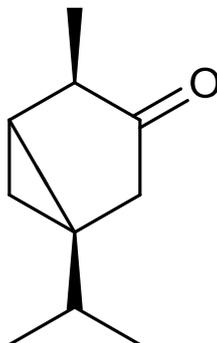
Literatura citada: Leite, *et al.*, 2007; Calvo-Irabién, *et al.*, 2014.

Poliomintha longiflora

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: α -Tujona.

Estructura química:



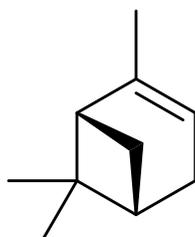
Farmacología: Anticonvulsivante.

Literatura citada: Cardenas-Ortega, *et al.*, 2005; Rivero-Cruz, *et al.*, 2011; Calvo-Irabién, *et al.*, 2014.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: α -Pineno.

Estructura química:



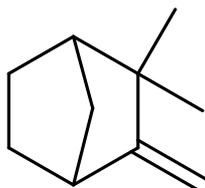
Farmacología: Broncodilatador, antiinflamatorio y antibacteriano

Literatura citada: Lara, y Márquez, 1996; Rivero-Cruz, *et al.*, 2011; Calvo-Irabién, *et al.*, 2014.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: canfeno.

Estructura química:



Farmacología: Antibacteriano.

Literatura citada: Calvo-Irabién, *et al.*, 2014; Rivero-Cruz, *et al.*, 2011; Kazemi, 2014.

Metabolito secundario: Monoterpeno

Compuesto aislado: Sabineno
Estructura química:



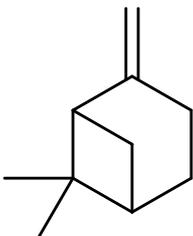
Farmacología: Antioxidante, antiinflamatorio.

Literatura citada: Valencia, 1995; Rivero-Cruz, *et al.*, 2011; Kazemi, 2014.

Metabolito secundario: Monoterpeno

Compuesto aislado: β -pineno

Estructura química:



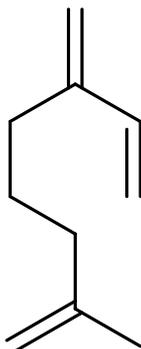
Farmacología: Antibacteriano.

Literatura citada: Lara, y Márquez, 1996; Leite, *et al.*, 2007; Rivero-Cruz, *et al.*, 2011; Kazemi, 2014; Calvo-Irabién, *et al.*, 2014.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: α -Mirceno.

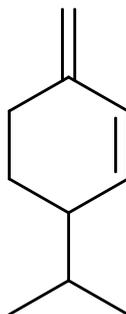
Estructura química:



Farmacología: Analgésico, antibacteriano.

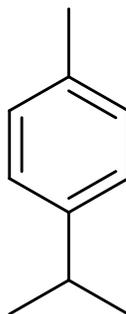
Literatura citada: Kazemi, 2014; Jirovetz, *et al.*, 2006; Rivero-Cruz, *et al.*, 2011; Calvo-Irabién, *et al.*, 2014.

Metabolito secundario: Monoterpeno
Compuesto aislado: α -y β - felandreno
Estructura química:



Farmacología: Anticancerígeno (leucemia), analgésico y antiinflamatorio.
Literatura citada: Rivero-Cruz, *et al.*, 2011; Jen-Jyh, 2012.

Metabolito secundario: Monoterpeno.
Compuesto aislado: P-cimeno.
Estructura química:



Farmacología: Insecticida, antibacteriano.
Literatura citada: Sonboli, *et al.*, 2005; Vazquez-Garcia, *et al.* 2011; Rivero-Cruz, *et al.*, 2011; Calvo-Irabién, *et al.*, 2014.

Metabolito secundario: Monoterpeno.
Compuesto aislado: Eucaliptol (1-8-cineol)
Estructura química:

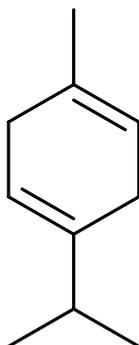


Farmacología: Anti-inflamatoria, antibacteriano
Literatura citada: Valencia, 1995; Vilela, *et al.*, 2009; Rivero-Cruz, *et al.*, 2011; Calvo-Irabién, *et al.*, 2014.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: γ -Terpineno

Estructura química:



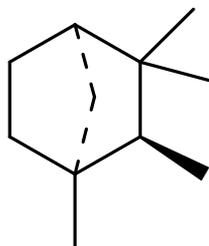
Farmacología: Bacteriostático.

Literatura citada: Jiau-Ching, 2010; Rivero-Cruz, *et al.*, 2011; Calvo-Irabién, *et al.*, 2014.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: Fenchol.

Estructura química:



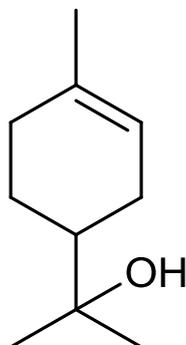
Farmacología: Insecticida.

Literatura citada: Rivero-Cruz, *et al.*, 2011; Yildirim, *et al.*, 2013.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: α -Terpineol.

Estructura química:



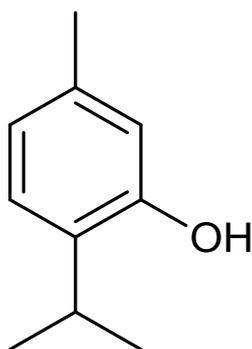
Farmacología: Anticonvulsivante.

Literatura citada: Sousa, *et al.*, 2007; Rivero-Cruz, *et al.*, 2011; Calvo-Irabién, *et al.*, 2014.

Metabolito secundario: Monoterpeno

Compuesto aislado: Timol.

Estructura química:



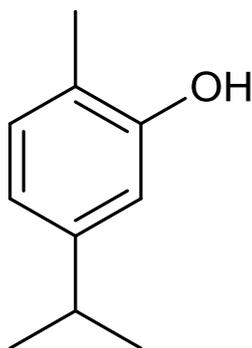
Farmacología: Antibacteriano.

Literatura citada: Botelho, *et al.*, 2007; Rivero-Cruz, *et al.*, 2011; Calvo-Irabién, *et al.*, 2014.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: Carvacrol.

Estructura química:



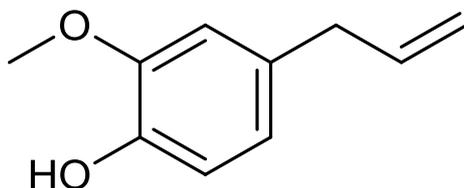
Farmacología: Antibacteriano.

Literatura citada: Botelho, *et al.*, 2007; Rivero-Cruz, *et al.*, 2011; Calvo-Irabién, *et al.*, 2014.

Metabolito secundario: Compuesto Fenólico.

Compuesto aislado: Eugenol.

Estructura química:



Farmacología: Bacteriostático.

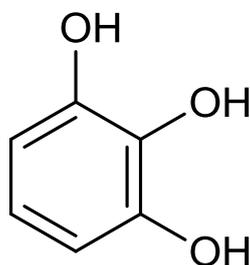
Literatura citada: Leite, *et al.*, 2007; Rivero-Cruz, *et al.*, 2011; Calvo-Irabién, *et al.*, 2014.

Heterotheca inuloides

Metabolito secundario: Tanino.

Compuesto aislado: Pirogalol.

Estructura química:



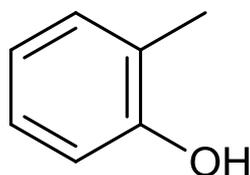
Farmacología: Antibacteriano.

Literatura citada: Kocacaliskan, *et al.*, 2006; Ricárdez, *et al.*, 2010.

Metabolito secundario: Fenoles

Compuesto aislado: Guayacol

Estructura química:



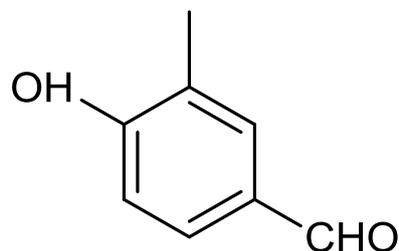
Farmacología: Antiséptico, expectorante, anestésico, descongestionante de las vías respiratorias

Literatura citada: Hamaguchi y Tsutsui, 2000; Cosenza, *et al.*, 2014; Ricárdez, *et al.*, 2010.

Metabolito secundario: Fenoles.

Compuesto aislado: Vanillina.

Estructura química:



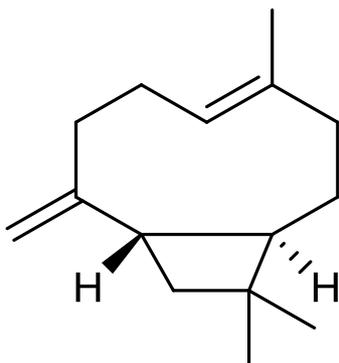
Farmacología: Actividad antidrepanocítica.

Literatura citada: Ricárdez, *et al.*, 2010; Del Toro, *et al.*, 2004.

Metabolito secundario: Sesquiterpeno

Compuesto aislado: β -Cariofileno

Estructura química:



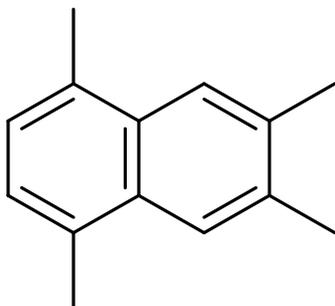
Farmacología: Antibacteriano, antifúngico.

Literatura citada: Kubo, *et al.*, 1994; Salleh, *et al.*, 2014; Calvo-Irabién, *et al.*, 2014.

Metabolito secundario: Sesquiterpeno.

Compuesto aislado: Cadileno.

Estructura química:



Farmacología: Antibacteriano.

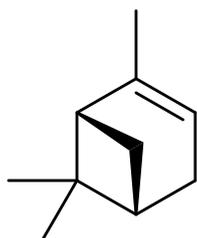
Literatura citada: Kubo, *et al.*, 1994; Ricárdez, *et al.*, 2010

Hesperozygis marifolia

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: α -Pinoeno.

Estructura química:



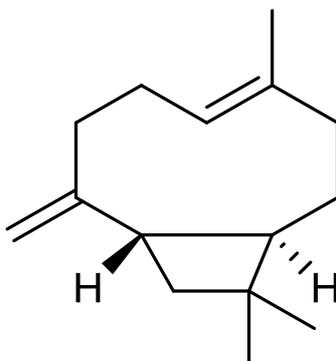
Farmacología: Broncodilatador, antiinflamatorio y antibacteriano

Literatura citada: Lara, y Márquez, 1996; González-Chávez, *et al.*, 2011; Rivero-Cruz, *et al.*, 2011; Calvo-Irabién, *et al.*, 2014.

Metabolito secundario: Sesquiterpeno.

Compuesto aislado: β -Cariofileno.

Estructura química:



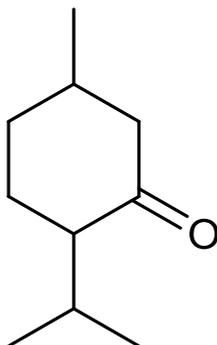
Farmacología: Antibacteriano, antifúngico.

Literatura citada: Kubo, *et al.*, 1994; González-Chávez, *et al.*, 2011; Salleh, *et al.*, 2014; Calvo-Irabién, *et al.*, 2014.

Metabolito secundario: Monoterpenos

Compuesto aislado: Mentol

Estructura química:



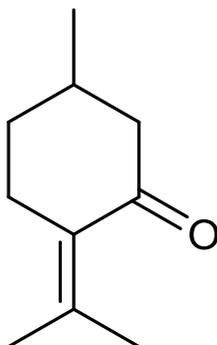
Farmacología: Antibacteriano.

Literatura citada: Kotan, *et al.*, 2007; González-Chávez, *et al.*, 2011.

Metabolito secundario: Monoterpenos.

Compuesto aislado: Pulegona.

Estructura química:



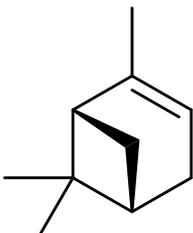
Farmacología: Antibacteriano.

Literatura citada: Sonboli, *et al.*, 2006; González-Chávez, *et al.*, 2011.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: α -Pino.

Estructura química:



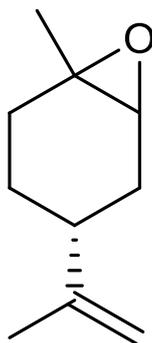
Farmacología: Broncodilatador, antiinflamatorio y antibacteriano

Literatura citada: Lara, y Márquez, 1996; Leite, *et al.*, 2007; González-Chávez, *et al.*, 2011; Kazemi, 2014; Calvo-Irabién, *et al.*, 2014.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: Cis-limoneno.

Estructura química:



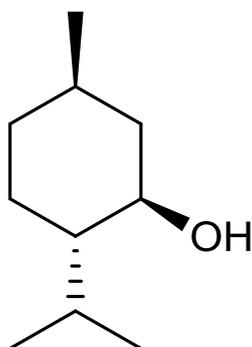
Farmacología: Antibacteriano.

Literatura citada: Cardenas-Ortega, *et al.*, 2005; González-Chávez, *et al.*, 2011.

Metabolito secundario: Monoterpeno

Compuesto aislado: Neo- mentol

Estructura química:



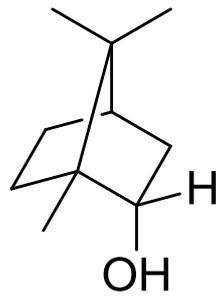
Farmacología: Antibacteriano.

Literatura citada: Garrido, 2008; González-Chávez, *et al.*, 2011.

Metabolito secundario: Monoterpeno.

Compuesto aislado: Borneol.

Estructura química:



Farmacología: Repelente de insectos, analgésico.

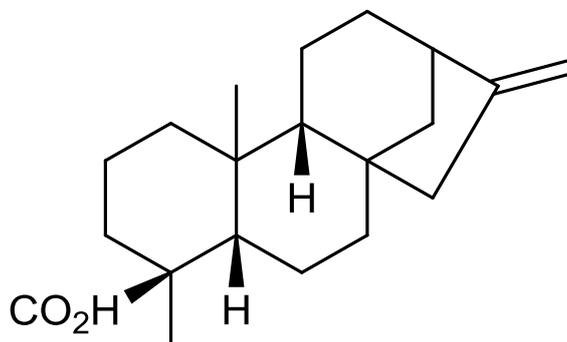
Literatura citada: Valencia, 1995; Granger, *et al.*, 2011; González-Chávez, *et al.*, 2011.

Gnaphalium oxyphyllum

Metabolito secundario: Diterpeno.

Compuesto aislado: Ácido ent-Kaurenoico.

Estructura química:



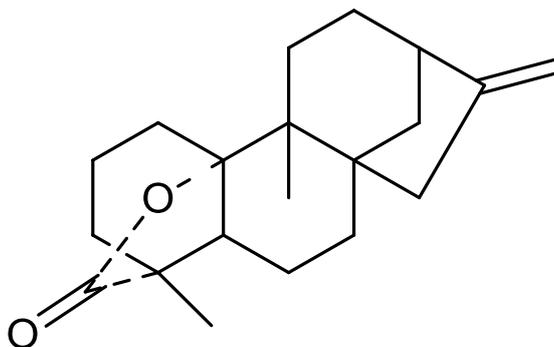
Farmacología: Antibacteriano.

Literatura citada: Villagómez-Ibarra, *et al.*, 2001.

Metabolito secundario: Diterpeno.

Compuesto aislado: Zoapatlina.

Estructura química:



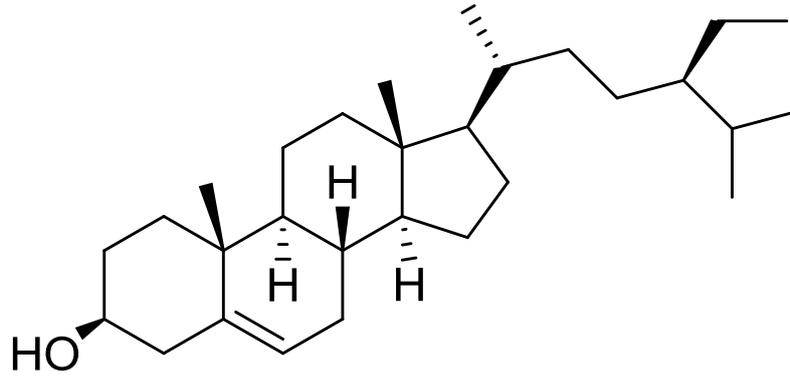
Farmacología: Antibacteriano.

Literatura citada: Villagómez-Ibarra *et al.*, 2001.

Metabolito secundario: Esteroide.

Compuesto aislado: β -Sitosterol

Estructura química:



Farmacología: Hiperplasia benigna de próstata.

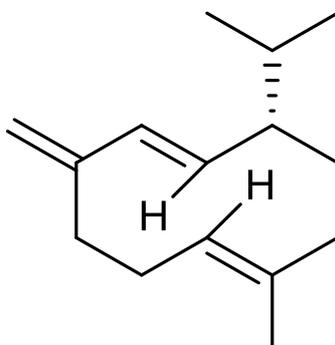
Literatura citada: Villagómez-Ibarra *et al.*, 2001; Szewczyk, y Zidorn, 2014.

Pseudogynoxys chenopodioides

Metabolito secundario: Sesquiterpeno

Compuesto aislado: Germacreno

Estructura química:



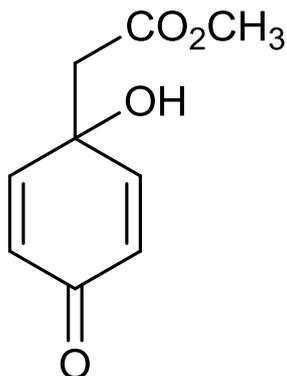
Farmacología: Antibacteriano.

Literatura citada: Romo de Vivar, *et al.*, 2007; Palazzo, *et al.*, 2009.

Metabolito secundario: Sesquiterpeno.

Compuesto aislado: Eremofileno.

Estructura química:



Farmacología: Antitumoral.

Literatura citada: Romo de Vivar, *et al.*, 2007; Palazzo, *et al.*, 2009.

Anexo 2

Familia
SAMBUCACEAE

Especie
Sambucus nigra

Nombre común
Saúco

Características Botánicas: Árbol pequeño o arbusto, a veces hasta de 15 (20) m de alto; rizomas presentes o ausentes; estípulas caducas o ausentes, hojas grandes, generalmente con 5 a 11 folíolos; inflorescencia formada de corimbo multifloro; Fruto de color negro o púrpuro (Rzedowski, 1999).

Ubicación: Crece cultivada en Acaxochitlán, Actopan, Atotonilco el Grande, Atotonilco de Tula, Calnali, Epazoyucan, Huautla, Huasca, Huazalingo, Huehuetla, Huejutla, Jacala, Mineral del Chico, Mineral del Monte, La Misión, Molango, Omitlan, Pachuca, San Bartolo Tutotepec, Tepehuacán, Tlanchinol, Yahualica y Zapotlán (Villavicencio y Pérez, 2013).

Usos-Se usa principalmente para la tos, dolores de cabeza y la presión alta. (Villavicencio y Pérez, 2013).

Actividad biológica-Presenta actividad contra las bacterias *Bacillus cereus* and *Serratia marcescens* (Hearst, *et al.*, 2010).



Familia
RUTACEA

Especie
Citrus aurantium L.

Nombre común
Naranja agrio

Características Botánicas: Árbol, alcanza hasta 10 m de altura; tallos con espinas cortas agudas; hojas óvalas, lustrosas; flores blancas aromáticas, en grupos de 3 a 8; fruto globoso rugoso, anaranjado, de sabor ácido y amargo.

Ubicación: Planta cultivada. En Atlapexco, Huautla, Huazalingo, Huejutla, Jaltocán, Orizatlán, San Bartolo Tutotepec y Tenango (Villavicencio y Pérez, 2013).

Usos- Las hojas se toman para bajar la presión y para problemas renales

Actividad biológica-Presenta actividad contra *Aeromonas veronii*, *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Serratia marcescens* y *Staphylococcus aureus* (Hammer, *et al.*, 1999).

Familia
TURNERACEAE

Especie
Turnera diffusa Willd. ex Schult

Nombre común
Hierba del moro

Características Botánicas: Arbusto de 50 cm a 2 m de alto, aromático al estrujarse; hojas de 0.5 a 1 cm de largo, con el borde aserrado; flores amarillas, de 6 a 8 mm de largo, fruto de 5 mm de longitud. Florece de abril a septiembre (Rzedowski, 1999; Villavicencio y Pérez, 2013).

Ubicación: Crece en matorral xerófito. En Atotonilco el grande, Huasca, Ixmiquilpan, Meztitlán.

Usos-Las ramas, con o sin flores, se hierven y el te toma para nervios, vitalidad, dolor de estómago, empacho, catarro, dolores de postparto y parásitos (Villavicencio y Pérez, 2013).

Actividad biológica- Presenta actividad antibiótica contra las bacterias *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis* (Hernández, et al ., 2003).



Familia
LAMIACEAE

Especie
Poliomintha longiflora A. Gray

Nombre común
Orégano

Características Botánicas: Arbusto muy aromático al estrujarse; hojas de 5 a 10 mm de largo, enteras, ovas a ampliamente ovadas; flores rojas, corola de 2.5 a 3.5 cm de largo (Villavicencio y Perez, 2013).

Ubicación: En Actopan, Ixmiquilpan y Cardonal.

Usos-Se usa para problemas respiratorios como la tos, gripa y resfriado común. También se utiliza para problemas digestivos (Villavicencio y Pérez, 2013).

Actividad biológica-Presenta actividad antibiótica contra las bacterias *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Pseudomona aeruginosa* (Rivero-Cruz, et al ., 2011).



Familia
VERBENACEAE

Especie
Lippia graveolens HBK

Nombre común
Orégano

Características Botánicas: Arbusto delgado, de 1 a 1.8 m de altura, aromático al estrujarse; hojas elípticas, de 2 a 4 cm de longitud, el borde con dientes pequeños ondulados; flores blancas alrededor de 3 mm de largo (Villavicencio y Pérez, 2013).

Ubicación: En Ixmiquilpan, Metzquititlán, Meztitlán, y Tasquillo.

Usos: Se utiliza para tratar algunos trastornos digestivos como dolor de estómago y náuseas. También se utiliza para la tos (Villavicencio y Pérez, 2013).

Actividad biológica-Presenta actividad antibiótica contra las bacterias *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa* (Rivero-Cruz, et al., 2011).



Familia
LAMIACEAE

Especie
Hesperozygis marifolia (Briq.) Epling

Nombre común
Hierba Blanca

Características Botánicas: Arbusto de hasta 2 m de altura; tallos leñosos, cuadrangulares; hojas simples, opuestas, orbicular-ovadas, tomentulosas, blancas, de ápice agudo; sus ramas son pubescentes con apariencia ceniza; inflorescencia cimula axilar de 1 a 3 flores.

Ubicación: En Actopan, Ixmiquilpan y Tulancingo.

Usos: La infusión de la plantas se utiliza para nervios, insomnio, gases estomacales, inflamación del estómago (Villavicencio y Pérez, 2013).

Actividad biológica- Presenta actividad contra en *S. aureus*, *S. typhimurium* y *E. coli*.

Familia
ASTERACEAE

Especie
Chrysactinia mexicana

Nombre común
Hierba fría

Características Botánicas: Arbusto muy ramificado y aromático, alcanza hasta los 40 cm de alto, hojas numerosas, flores amarillas, en cabezuela.

Ubicación: En Actopan, Atotonilco el Grande e Ixmiquilpan.

Usos: Para el dolor de estómago (Villavicencio y Pérez, 2013).

Actividad biológica- Presenta actividad en *Mycobacterium tuberculosis*, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, *S. typhimurium*, *S. pneumonidae*, *E. coli*, *Aspergillus flavus*, *Entamoeba histolítica* y *Guardia lamblia*.



Familia:
ASTERACEAE

Especie:
Gnaphalium oxyphyllum DC. var. *oxyphyllum*

Nombre común:
Hierba del puerco

Características botánicas: Hierba anual o perenne hasta 60 cm de alto, hojas en roseta basal y caulinares o solamente caulinares, la roseta basal generalmente seca e conspicua durante la floración (Rzedowski y Rzedowski, 2001).

Ubicación: Ampliamente distribuida en la zona montañosa más húmeda del cerro Xihuingo (norte) en bosques de encino, se encontró en altitud de 2707 m.

Uso medicinal y modo de empleo: Para la tos, el cáncer, se utiliza la planta en forma de infusión, y se toma por las noches o cuando se presentan molestias.



Familia:
ASTERACEAE

Especie:
Pseudogynoxys chenopodioides

Nombre común:
Árnica

Características botánicas: Planta arbustiva, semileñosa, con ramas largas y delgadas, que alcanzan de 2 a 3 m, al crecer se apoyan en arbustos y árboles vecinos a los que pueden cubrir; hojas de 8 a 12 cm con márgenes con dientes esparcidos; cabezuelas de 4cm de diámetro, lígulas rojo anaranjado, flores del disco amarillo anaranjado (Rzedowski y Rzedowski, 2001).

Ubicación: En Huejutla, Huazalingo, Yahualica, Huehuetla, San Bartolo Tutotepec y Tenango.

Uso medicinal y modo de empleo: La infusión de la planta completa, fresca o seca, se usa para lavar heridas infectadas; para la erisipela y baños de niños con sarampión; también se toma para sanar heridas internas, hernias y úlceras.



Anexo 3

Información necesaria para realizar potencial de riesgo

Propiedades	Ampicilina	Penicilina	Dicloxacilina	Ceftriaxona	Bibliografía
Formula química	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₅ S	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₅ S	C ₁₈ H ₁₈ N ₈ O ₇ S ₃	(Bank, 2015)
Peso molecular (g m ⁻¹)	349.40	350.39	470.326	554.58	(Bank, 2015)
pKa (25°C) (logaritmo negativo de la constante de disociación ácida de un ácido débil)	2.44±0.50	2.45±0.50	3.75±0.50	2.57±0.50	(Drugs, 2015)
Low koc (Coeficiente de absorción)	1.0	1.0	1.0	1.0	(Drugs, 2015)
Movilidad en un medio terrestre	Baja (1)	Baja (2)	No hay información disponible (5)	Sin datos	PUBCHEM, 2015 (2) Kemper, 2008 (3) Bayer, 1991 (4) Wellington <i>et al.</i> , 2013 Toxnet, 2014 (6)
Presión de vapor (mm Hg)	2.5×10 ⁻¹⁹ – 1×10 ⁻¹² (1)	2.5×10 ⁻¹⁹ – 1×10 ⁻¹² (1)	2.5×10 ⁻¹⁹ – 1×10 ⁻¹² (1)	2.5×10 ⁻¹⁹ – 1×10 ⁻¹² (1)	(Díaz-Cruz y Barcelo, 2006) (1) (Thiele-Bruhn, 2003) (2)

					(Toxnet, 2014) (3)
log Kow Coeficiente de partición lípido / agua	0.9–2.9 (1)	1.83 (1)	2.91 (2)	0.78 (4)	(Kumar <i>et al.</i> , 2005) (1) (Díaz-Cruz <i>et al.</i> , 2006) (2) (Jjemba, 2006) (3) (Ferreira y Kiralji, 2004) (4)
Solubilidad a 25°C	Ligeramente soluble (1.6 g / L) (1) 1600 ppm	Ligeramente soluble (0.2–10 mg/mL) (2) penicilina G insoluble (4) 10ppm	Moderadamente soluble (360 mg/L) (3) 360ppm	Poco soluble (0.011 g/L) (1) 11ppm	(Drugs, 2015) (1) Jjemba, 2006 (2) Díaz-Cruz <i>et al.</i> , 2006 (3) Rodríguez, 2005 (4)
Toxicidad	DL ₅₀ oral ratón 10 g/kg (1) DL ₅₀ oral ratón 15.2 g/kg (1) DL ₅₀ Intravenosa ratón 3750 mg/kg (4) DL ₅₀ intraperitoneal ratón 3250 mg/kg (5)	CE ₅₀ En <i>Selenastrum capricornutum</i> 100 mg/l CE ₅₀ <i>Microcystis aeruginosa</i> 0.006 mg/l (6)	DL ₅₀ Intravenosos ratón 0.9 g/kg (8) DL ₅₀ Intraperitoneal ratón 0.63g/kg (8)	Sin datos	(1) (IARC, 1976) (2) (Carballeira, <i>et al.</i> , 2012) (3) (Masakatsu <i>et al.</i> , (Bachev, 1974) (4) (Sfinder, 2012) (5) (Halling-Sorensen,

					2000) (6) (Halling-Sorensen <i>et al.</i> , 2000) (7) (Toxnet, 2014) (8)
Hidrolisis	SI (1)	SI (2)	SI (2)	SI (2)	(1) (Pubchem, 2015) (Beausse, 2004) (2)(Kümmere r, 2009) (3) (Alexy y Kümmerer, 2006)
Vida media	1 h (1)	1-2 h (2)	0.7 h (3)	8 h (4)	(Gordon <i>et al.</i> , 1972) (2) (Toxnet, 2014) Narvaez <i>et al.</i> , 2012 (3) Jiang <i>et al.</i> , 2010 (4) Rodríguez, 2005 (4) Walters <i>et al.</i> , 2010
Biodegradabilidad	48% biodegradable (1)	65% biodegradable (2)	27% biodegradable (2)	5% biodegradable (4)	(1) (Richardson, 1985) (2) (Khan y Ongerth, 2003) (3) (Bank,

					2015) (4) (Gartiser <i>et al.</i> , 2006) (5) (Kümmerer <i>et al.</i> , 2000)
BCF (factor de bioconcentración) en organismos acuáticos	0.47 (1)	3.2(2)	3.2(2)	Sin datos	(1)(Mullasseril, 2014) (2)(Richardson <i>et al.</i> , 2005)
Log P coeficiente de partición	1.5	Sin datos	3.9	-2.0	Fick <i>et al.</i> , 2010
Concentración crítica ambiental CECs en agua superficial ng/L⁻¹	12191	441755	46159	3.3	(Drugs, 2015)
Concentraciones (ng/l EDAR (Estación Depuradora de Aguas Residuales) Y PTAR (Plantas de Tratamiento de Aguas Residuales))	Sin datos	Estados Unidos 8500 ng/l (2)	Sin datos	Sin datos	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004 (1) Brown <i>et al.</i> , 2006 (2) Watkinson <i>et al.</i> , 2009 (3)
Concentraciones en agua dulce-ríos y canales (ng/l)	Estados Unidos 9–11 ng/L (3)	Inglaterra >25 ng/l (1)	Sin datos	Sin datos	Halling-Sorensen <i>et al.</i> , 1998 (1) Castiglioni <i>et al.</i> , 2003 (2) Cha <i>et al.</i> , 2006 (3) He <i>et al.</i> , 2014 Watkinson <i>et al.</i> , 2009 (4)

Fotodegradación $T_{1/2}$	Sin datos	Sin datos	Sin datos	4.1 h (2)	Ahmad <i>et al.</i> , 2001 (1) Jiang <i>et al.</i> , 2010 (2)
Concentraciones en el agua potable (ng/l)	Alemania 5.0 ng/l (2)	n >10 ng/l (1)	Alemania 4.6 ng/l (2)	Sin datos	Richardson y Bowron, 1985 (1) Sacher <i>et al.</i> , 2001 (2)
Concentraciones en suelos	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Thiele-Bruhn, 2006 (1)
Consumo (toneladas años⁻¹)	Alemania 3.6 ton (1)	Alemania 140 ton (1)	Sin datos	Sin datos	Beausse, 2004 (1)
Excreción farmacocinética	Orina (60-70%)	Orina (90%)	Orina (90%)	Orina (50 a 60%)	Rodríguez, 2005
Consumo en Hidalgo farmacias y hospitales kg/año	337.29	19.925	49.63	355.35	(Drugs, 2015)
Formas metabólicas	Penicilinasas, ácido peniciloico, piperazina-2,5-diona. (2)	Ácido penicilóico, ácido penilóico, ácido penílico, ácido isopenílico y peniciloaldeido (1)	5- Hidroxilmetil (3)	Sin datos	Li <i>et al.</i> , 2008 (1) Toxnet, 2014 (2) Putnam <i>et al.</i> , 2005 (3) Mitsuoka <i>et al.</i> , 2009
Efectos clínicos	Se ha reportado asma ocupacional en el ambiente (1) Náuseas, vómito diarrea y con administración prolongada puede provocar candidiasis	Reacciones de hipersensibilidad, de leves a moderadas, que suelen manifestarse en forma de comezón, erupción, urticaria y dificultad respiratoria,	Produce disturbios gastrointestinales, tal como náusea, vómito, dolor epigástrico, flatulencia, halitosis, anafilaxis y neutropenia. (2)	Nauseas, vomito diarrea moderada, dolor abdominal, anorexia, prurito, erupción cutánea, Síndrome de Stenens-	Rom y Markowitz, 2007 (1) Rodríguez, 2005 (2) Toxnet, 2014 (3)

	bucal.	con dosis elevadas, convulsiones, especialmente en pacientes urémicos, también se presenta diarrea, náuseas y vómito. (2)		Jhonson (2)	
Daño genotóxico	No genotóxico	No genotóxico	No genotóxico	No genotóxico	Toxnet, 2014
Presencia de bacterias resistentes	<p><i>Escherichia coli</i> (1)</p> <p><i>Enterococcus faecium</i>, <i>coliformes fecales</i>, Enterococos, <i>Pseudomona aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter</i> spp (1)</p> <p><i>Staphylococcus</i> (3)</p> <p><i>Haemophilus</i></p> <p>Gonococo (4)</p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i> (4)</p> <p><i>Neisseria gonorrhoeae</i> (4)</p> <p><i>Neisseria meningitidis</i> (4)</p> <p><i>Salmonella typhi</i> (4)</p> <p><i>Campylobacter jejuni</i> (4)</p>	<p><i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter</i> spp (2)</p> <p><i>Haemophilus</i>, Gonococo</p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i> (4)</p> <p><i>Neisseria gonorrhoeae</i> (4)</p> <p><i>Campylobacter jejuni</i> (4)</p>	<p><i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter</i> spp (2)</p> <p><i>Haemophilus</i>, Gonococo</p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i> (4)</p> <p><i>Neisseria gonorrhoeae</i> (4)</p> <p><i>Campylobacter jejuni</i> (4)</p>	<p><i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter</i> spp (2)</p> <p><i>Haemophilus</i>, Gonococo</p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i> (4)</p> <p><i>Neisseria gonorrhoeae</i> (4)</p> <p><i>Campylobacter jejuni</i> (4)</p>	<p>Templeton <i>et al.</i>, 2009</p> <p>Bouki <i>et al.</i>, 2013 (2)</p> <p>Pasberg-Gauhl 2014 (3)</p> <p>Pérez. 1998 (4)</p>

Tabla 1a. Información necesaria para realizar Potencial de Riesgo

propiedades	Ciprofloxacino	Clindamicina	Amoxicilina	Cefalexina	Bibliografía
Formula química	C ₁₇ H ₁₈ FN ₃ O ₃	C ₁₈ H ₃₃ ClN ₂ O ₅ S	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₅ S	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	Bank, 2015
Peso molecular (g m ⁻¹)	331.3415	424.983	365.41	347.389	Bank, 2015
pKa (25°C) (logaritmo negativo de la constante de disociación ácida de un ácido débil)	6.43±0.41	12.87±0.70	2.44±0.50	3.12±0.50	(Drugs, 2015)
Low koc (Coeficiente de absorción)	2.01	8.17	1.0	1.0	(Drugs, 2015)
Movilidad en un medio terrestre	Baja (3) (4)	Alta movilidad en el suelo (6)	Sin datos	Sin datos	PUBCHEM, 2015 (2) Kemper, 2008 (3) Bayer, 1991 (4) Wellington <i>et al.</i> , 2013 Toxnet, 2014 (6)
Presión de vapor (mm Hg)	5.2x10 ⁻¹⁷ - 3.2x10 ⁻⁸ (2)	5.8X10 ⁻¹⁷ (3)	2.5x10 ⁻¹⁹ - 1x10 ⁻¹² (1)	2.5x10 ⁻¹⁹ - 1x10 ⁻¹² (1)	(Díaz-Cruz y Barcelo, 2006) (1) (Thiele-Bruhn, 2003) (2) Toxnet, 2014 (3)
log Kow	1.32 (3)	1.32 (3)	-0.58 (3)	0.06 (3)	(Kumar <i>et al.</i> , 2005) (1)

Coeficiente de partición lípido / agua					(Díaz-Cruz <i>et al.</i> , 2006)(2) (Jjemba, 2006) (3) (Ferreira y Kiralj, 2004) (4)
Solubilidad a 25°C	Ligeramente soluble (0.2–10 mg/mL) (2) 10ppm	Moderadamente soluble (11–100 mg/mL) (2) 100ppm	Ligeramente soluble (0.2–10 mg/mL) (2) 10ppm	Moderadamente soluble (11–100 mg/mL) (2) 100ppm	Sfinder, 2012 (1) Jjemba, 2006 (2) Díaz-Cruz <i>et al.</i> , 2006 (3) Rodríguez, 2005 (4)
Toxicidad	DL ₅₀ Intraperitoneal en ratones 1165 mg/kg (3) CE ₅₀ <i>Selenastrum capricornutum</i> 2.97 mg/l (7) CE ₅₀ <i>Microcystis aeruginosa</i> 0.005 mg/l (7) CE ₅₀ <i>Anabaena flosaquae</i> 173-10.23 ng/l (8) CE ₅₀ <i>Lemna minor</i> 107-62.05 ng/l (8)	DL ₅₀ Ratón intravenosa 855 mg/kg (8) DL ₅₀ Oral ratón 2618 mg/kg (8)	EC ₅₀ = 31.0 mg/l en <i>Paracentrotus lividus</i> and <i>Arbacia lixula</i> (2) CL ₅₀ Peces de agua dulce: 182.7 mg/L (9)	DL ₅₀ Intraperitoneal conejo >4000 mg/kg. (5) DL ₅₀ Intraperitoneal ratón >3700 mg/kg. (5) DL ₅₀ Intraperitoneal gato >1000 mg/kg (5) DL ₅₀ Intraperitoneal perro 500-1000 mg/kg (5)	(1)(IARC, 1976) (2) (Carballeira, <i>et al.</i> , 2012) (3)(Masakatsu <i>et al.</i> , (Bachev, 1974) (4) (Sfinder, 2012) (5) (Halling-Sorensen, 2000) (6) (Halling-Sorensen <i>et al.</i> , 2000) (7) (Toxnet, 2014) (8) Kibria, 2012 (9)
Hidrolisis	NO (2)	SI (1)	SI (2)	SI (3)	(1)(Pubchem, 2015)

					(Beausse, 2004) (2)(Kümmerer, 2009) (3) (Alexy y Kümmerer, 2006)
Vida media	6 ½ años (5)	2-3 h (4)	1h (4)	Sin datos	(Gordon <i>et al.</i> , 1972) (2) (Toxnet, 2014) Narvaez <i>et al.</i> , 2012 (3) Jiang <i>et al.</i> , 2010 (4) Rodríguez, 2005 (4) Walters <i>et al.</i> , 2010
Biodegradabilidad	No biodegradable (5)	No biodegradable (3)	64% biodegradable (2) /76% biodegradable (2)	72% biodegradable (2)	(1) (Richardson, 1985) (2) (Khan y Ongerth, 2003) (3) (Bank, 2015) (4) (Gartiser <i>et al.</i> , 2006) (5) (Kümmerer <i>et al.</i> , 2000)
BCF (factor de bioconcentración) en organismos acuáticos	3 (1)	12 (2)	1 (3)	Sin datos	PUBCHEM, 2015 (1) TOXNET 2014 (2) Grung <i>et al.</i> , 2007 (3)
Log P coeficiente de partición	0.0	2.0	1.0	0.4	Fick <i>et al.</i> , 2010
Concentración crítica ambiental					

CECs en agua superficial ng/L ⁻¹	1.9	131513	7.4	2.5	TOXNET 2014
Concentraciones (ng/l EDAR (Estación Depuradora de Aguas Residuales) Y PTAR (Plantas de Tratamiento de Aguas Residuales))	Estados Unidos 2000 ng/l (2) Australia 1500000 ng/l (3) Europa 40–3353	Australia 90 ng/l (3)	1.8 a 120 ng/l (1)	Australia 1000000 ng/l	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004 (1) Brown <i>et al.</i> , 2006 (2) Watkinson <i>et al.</i> , 2009 (3)
Concentraciones en agua dulcero y canales (ng/l)	Italia 26.15 ng/l (2) Estados Unidos 800 ng/l (3) Australia 130 (4) Asia 23–1300	Australia 10 ng/l (4)	Sin datos	Australia 100 ng/l	Halling-Sorensen <i>et al.</i> , 1998 (1) Castiglioni <i>et al.</i> , 2003 (2) Cha <i>et al.</i> , 2006 (3) He <i>et al.</i> , 2014 Watkinson <i>et al.</i> , 2009 (4)
Fotodegradación T _{1/2}	Sin datos	Sin datos	1.18 ± 0.05 h (1)	Sin datos	Ahmad <i>et al.</i> , 2001 (1) Jiang <i>et al.</i> , 2010 (2)
Concentraciones en el agua potable (ng/l)	Sin datos	Sin datos	Alemania 4.6 ng/l (2)	Sin datos	Richardson y Bowron, 1985 (1) Sacher <i>et al.</i> , 2001 (2)
Concentraciones en suelos	250 mg/Kg (1)	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Thiele-Bruhn, 2006 (1)
Consumo (toneladas años⁻¹)	Sin datos	Sin datos	Inglaterra 71 ton Australia 46 ton Alemania 127 ton	Sin datos	Beausse, 2004 (1)

			Francia 438 ton (1)		
Excreción farmacocinética	Orina (50-70 %)	Orina (10%)	Orina (60-70%)	Orina (80 a 90%)	Rodríguez, 2005
Consumo en Hidalgo farmacias y hospitales kg/año	149.3	0.1036	81.9	86	(Drugs, 2015)
Formas metabólicas	Desetilenciprofloxacino, sulfociprofloxacino, oxociprofloxacino y formilciprofloxacino. (2)	sulfóxido de clindamicina y N-desmetil-clindamicina (2)	Sin datos	L-cefalaxina	Li <i>et al.</i> , 2008 (1) Toxnet, 2014 (2) Putnam <i>et al.</i> , 2005 (3) Mitsuoka <i>et al.</i> , 2009
Efectos clínicos	Arritmias, síncope, hipertensión, dolor de pecho, también se ha reportado trombosis cerebral, insuficiencia renal (3)	Diarrea moderada, náuseas vómito (2)	Náuseas, vómito, diarrea, erupción cutánea, prurito, anafilaxia, enfermedad del suero, angiodema y broncoespasmo (2)	Gastralgia, diarrea náuseas, vomito, candidiasis oral, alteraciones de la función renal, enfermedad del suero, hipoprotrombinemia. (2) Se presenta pseudocolelitiasis asociado a ceftriaxona en 4 de cada 10 niños que la reciben, sin relación con factores de riesgo tradicionales. La evolución es hacia la auto resolución aunque cerca del 20% presentan síntomas	Rom y Markowitz, 2007 (1) Rodríguez, 2005 (2) Toxnet, 2014 (3)
Daño genotóxico	Mutagénesis en el ensayo de	No genotóxico	No genotóxico	Sin datos	Toxnet, 2014

	células de linfoma de ratón y de rata en hepatocitos.				
Presencia de bacterias resistentes	<p><i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter</i> spp (2) <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Staphylococcus</i> (4)</p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i> (4)</p> <p><i>Campylobacter jejuni</i> (4)</p>	<i>Streptococcus pyogenes</i> (4)	<p>Coliformes fecales, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (2)</p> <p><i>Haemophilus</i> , <i>Gonococo</i> (4)</p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i> (4)</p> <p><i>Haemophilus influenzae</i> (4)</p> <p><i>Neisseria gonorrhoeae</i> (4)</p>	<p><i>Pseudomonas aeruginosa</i> (2)</p> <p><i>Haemophilus</i>, <i>Gonococo</i></p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i> (4)</p> <p><i>Neisseria gonorrhoeae</i> (4)</p>	<p>Templeton <i>et al.</i>, 2009</p> <p>Bouki <i>et al.</i>, 2013 (2)</p> <p>Pasberg-Gauhl 2014 (3)</p> <p>Pérez. 1998 (4)</p>