

CONTRIBUCIONES SELECTAS EN ECOTOXICOLOGÍA Y QUÍMICA AMBIENTAL



Editado por:

Leobardo Manuel Gómez Oliván
Hariz Islas Flores
Patricia Ramírez Romero
Marcela Galar Martínez
Juan Carlos Sánchez Meza
Xochitl Guzmán García
Guadalupe Barrera Escorcía
José Luís Zavala Aguirre
Eloy Gasca Pérez
Octavio Dublán García



AMEQA

Contribuciones Selectas en Ecotoxicología y Química Ambiental

Fotografía de portada: Leopoldo I. Flores. 2021.

Primera edición, 2021.

Publicación arbitrada por el Comité Científico de AMEQA.

© AMEQA

www.ameqa.org

Asociación Mesoamericana de Ecotoxicología y Química Ambiental.

Rio Parral 65

Paseos de Churubusco

Iztapalapa

CP09030

Ciudad de México, México

ISBN- 978-607-99510-0-9

Reservados todos los derechos. No se permite la reproducción total o parcial de esta obra, ni su incorporación a un sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio (electrónico, mecánico, fotocopia, grabación u otros) sin autorización previa y por escrito de los titulares del copyright. La infracción de dichos derechos puede constituir un delito contra la propiedad intelectual. Se autoriza la reproducción del contenido de esta obra, siempre y cuando se cite la fuente.

Hecho en México / Made in Mexico

CONTRIBUCIONES SELECTAS EN ECOTOXICOLOGÍA Y QUÍMICA AMBIENTAL

Editado por:

Leobardo Manuel Gómez Oliván

Hariz Islas Flores

Patricia Ramírez Romero

Marcela Galar Martínez

Juan Carlos Sánchez Meza

Xochitl Guzmán García

Guadalupe Barrera Escorcía

José Luís Zavala Aguirre

Eloy Gasca Pérez

Octavio Dublán García



AMEQA

ÍNDICE

TOMO 1

Foto de Portada por Leopoldo I. Flores. 2021.

	Página
Prólogo	2
Índice	4
Capítulo 1. EFFECTO DE LAS PRECIPITACIONES ATÍPICAS EN EL CONTENIDO DE NITRÓGENO EN <i>Thalassia testudinum</i> . Dilian Anguas-Cabrera, Karla Camacho-Cruz, Ma. Concepción Ortiz-Hernández, Alberto Sánchez.	7
Capítulo 2. ACUMULACIÓN DE FÓSFORO EN SEDIMENTOS DE LA ZONA LITORAL DEL LAGO TOCHAC, HIDALGO, MÉXICO . Agustín de Jesús Quiroz Flores, María Guadalupe Miranda Arce.	26
Capítulo 3. RESPUESTAS DE LOS OCTOCORALES ANTE LA EUTROFIZACIÓN DE LAS ZONAS MARINO-COSTERAS: REVISIÓN Y SÍNTESIS . Néstor Rey-Villiers, Alberto Sánchez, Patricia González-Díaz.	39
Capítulo 4. OCURRENCIA, DESTINO, DETECCIÓN Y EFECTOS TÓXICOS DE ANTIBIÓTICOS EN AMBIENTES ACUÁTICOS . Edgar David González-González, Leobardo Manuel Gómez-Oliván, Marcela Galar-Martínez, Hariz Islas-Flores, María Dolores Hernández-Navarro.	67
Capítulo 5. IMPACTO ECOTOXICOLÓGICO DEL 17α-ETINILESTRADIOL (EE2) EN AMBIENTES ACUÁTICOS . Alejandro Mejía-García, Leobardo Manuel Gómez Oliván.	92
Capítulo 6. DESTINO, OCURRENCIA Y EFECTOS TÓXICOS DE EDULCORANTES ARTIFICIALES, UN NUEVO TIPO DE CONTAMINANTES EMERGENTES . Livier Mireya Sánchez Aceves, Leobardo Manuel Gómez-Oliván, Hariz Islas-Flores, Marcela Galar-Martínez.	118
Capítulo 7. PLAGUICIDAS Y CÁNCER EN BAJA CALIFORNIA: REVISIÓN SISTEMÁTICA (1950-2016) . María Evarista Arellano García , Olivia Torres Bugarín, Marco Antonio García Zárate, Ana Erika Ruiz Arellano .	151
Capítulo 8. EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD DE CONTAMINANTES AMBIENTALES MEDIANTE EL ENSAYO FETAX . Itzayana Pérez-Alvarez, Hariz Islas-Flores, Leobardo Manuel Gomez-Oliván, Germán Chamorro Cevallos.	175
Capítulo 9. DETERMINACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DE CYP1A EN PECES PLANOS EN EL SURESTE DEL GOLFO DE MÉXICO . Wendy Donaji Nicolás-González, Isajav Rivas-Reyes, Mayra Alejandra Cañizares-Martínez, Mercedes Quintanilla-Mena, Victoria Patiño-Suárez, Marcela Del Río-García, Omar Zapata-Pérez, Carlos Puch-Hau.	206
Capítulo 10. CAMBIOS EPIGENÉTICOS POSIBLEMENTE ASOCIADOS CON LA PRESENCIA DE CONTAMINANTES EN PECES DEL NOROESTE DEL GOLFO DE	230

MÉXICO: NIVELES DE METILACIÓN GLOBAL DEL ADN. Mercedes Quintanilla-Mena, Isajav Rivas-Reyes, Alejandra Cañizares-Martínez, Victoria Patiño-Suárez, Marcela Del Río-García, Carlos Puch-Hau.	
Capítulo 11. GENES BIOMARCADORES DE CONTAMINANTES: UNA VISIÓN DESDE EL LABORATORIO DE BIOTECNOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA MOLECULAR, CINVESTAV, MÉRIDA, MÉXICO. María Victoria Patiño-Suárez, Mayra Alejandra Cañizares-Martínez, Mercedes Quintanilla-Mena, Marcela Del Río-García, Isajav Rivas-Reyes, Omar Zapata-Pérez, Carlos Puch-Hau.	257
Capítulo 12. LA CONTAMINACIÓN DE SUELOS POR HIDROCARBUROS EN MÉXICO: EFECTOS EN EL AMBIENTE Y LA SALUD HUMANA. Alejandro Islas-García, Arely Vergara-Castañeda, Laura Martino-Roaro, Adriana Benitez Rico, Tomás Chávez-Miyauchi.	286
Capítulo 13. BIORREMEDIACIÓN DE SUELOS DE LA LAGUNA DE SAN JUAN, ASCENSIÓN, CHIHUAHUA Y SU EVALUACIÓN EN PLANTAS DE <i>Solanum lycopersicum</i>. Marisela Yadira Soto-Padilla, Jorge Deciderio Carrillo-Méndez, Edith Flores-Tavizón, Luis Gerardo Bernadac-Villegas, Sergio Saúl-Solís, Miguel Domínguez-Acosta, Felipe Adrián Vázquez Galvez.	317
Capítulo 14. ESTADO ACTUAL DE LA CONTAMINACIÓN COSTERA DE LATINOAMÉRICA POR COMPUESTOS ORGÁNICOS DE ESTAÑO. Russell Giovanni Uc Peraza , Victor Hugo Delgado-Blas ,Gilberto Fillmann.	344
Capítulo 15. EVALUACIÓN DE LA EFICIENCIA BIOLÓGICA DE FILTROS A BASE DE ARCILLA UTILIZADOS EN LA REMOCIÓN DE ARSÉNICO EN AGUA. Luis Bernadac-Villegas, Alba Corral-Avitia, Leobardo Gómez-Oliván, Dora Solís-Casados, Marisela Soto-Padilla.	373
Capítulo 16. VARIABLES NO CONSIDERADAS EN UNA EXTRACCIÓN CONTINUA Y SU INFLUENCIA EN DIAGNÓSTICOS AMBIENTALES DE SUELOS CONTAMINADOS CON HIDROCARBUROS. Carlos M. Morales-Bautista· José del C. Méndez-Moreno· Alejandra E. Espinoza de los Monteros R· Carolina G. Martínez-Chávez	491
Capítulo 17. EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD LISOSOMAL Y NADO CONTRACORRIENTE EN <i>MACROBRACHIUM SP.</i> EXPUESTOS A SEDIMENTOS CONTAMINADOS CON DIÉSEL Y BIODIÉSEL. Alma Diana Arellano Mondragón, Patricia Ramírez Romero, Guadalupe Barrera Escorcia, Xenia Mena Espino.	512
Capítulo 18. OCURRENCIA, DESTINO, DETECCIÓN Y EFECTOS TÓXICOS DE QUINOLONAS EN AMBIENTES ACUÁTICOS. Jonathan Ricardo Rosas-Ramírez, Hariz Islas-Flores, Leobardo Manuel Gómez-Oliván.	540
Capítulo 19. EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD DEL BIODIÉSEL EN RENACUAJOS DE RANA TORO <i>Lithobates catesbeianus</i> (Shaw, 1802). Claudia Verónica De La Cruz Moreno, Guadalupe Barrera Escorcia, Patricia Ramírez Romero , Xenia Mena Espino, Héctor Barrera Villa Zevallos.	573
Capítulo 20. DETERMINACIÓN DE UNA CEPA SILVESTRE DE <i>PLANKTOTHRIX AGARDII</i> PRODUCTORA DE SAXITOXINA PROCEDENTE DE LA LAGUNA DE ZUMPANGO, ESTADO DE MÉXICO. Luis A. Rodríguez-Guerrero, Víctor M. Luna-Pabello.	601

Capítulo 21. EFFECTO REPROTÓXICO Y TRANSGENERACIONAL DEL HERBICIDA DICAMBA EN EL MODELO BIOLÓGICO <i>Drosophila melanogaster</i>. Mendoza-Ortiz Eva Daniela, Ramos-Morales Patricia.	619
Capítulo 22. <i>Drosophila</i>, ORGANISMO MODELO PARA LA EVALUACIÓN DE DAÑO REPROTOXICO Y TRANSGENERACIONAL. Evangelista-Casimiro Rubi, Ramos-Morales Patricia.	645
Capítulo 23. MORFOLOGÍA Y ALTERACIONES EN CÉLULAS SANGUÍNEAS EN PECES DE TECOLUTLA, VER., MANANTLÁN, JAL. Y VALLE DE BRAVO, EDO DE MÉX. Brian Real-Huescas, José Roberto Jerónimo-Juárez, Misael Hernández-Díaz, Irma Hernández-Calderas, Fernando M. Matadamas-Guzmán, Patricia Ramírez-Romero, Xochitl Guzmán-García.	678
Capítulo 24. EFFECTO REPROTÓXICO Y TRASGENERACIONAL INDUCIDO POR EL ÁCIDO 2,4-DICLOROFENOXIACÉTICO (2,4-D) EN <i>Drosophila melanogaster</i>. Edgar Alberto Ragde Gutiérrez Álvarez, Patricia Ramos Morales.	704
Capítulo 25. EFFECTOS TÓXICOS Y POTENCIAL DE BIORREMOCION DEL COLORANTE AZO "ROJO CONGO" POR DOS MICROALGAS CLOROFÍCEAS. Aldo Azael Chávez Vargas, Miriam Azucena Hernández Zamora, Felipe Fernando Martínez Jerónimo.	727
Capítulo 26. EFFECTO REPROTÓXICO DEL TRICLOSAN EN DOS LÍNEAS DE <i>Drosophila melanogaster</i>. Sergio Daniel Parra Barrera, Adriana Muñoz Hernández, Patricia Ramos Morales.	756
Capítulo 27. ESTRÉS GENOTÓXICO DEL METIL METANO SULFONATO EN HEMBRAS Y MACHOS DE <i>D. MELANOGASTER</i>: UNA RESPUESTA DIFERENCIAL EN BIOMARCADORES REPROTÓXICOS. Estefania Arroyo Jilote, Patricia Ramos Morales.	780
Capítulo 28. ANOMALÍAS MACROSCÓPICAS POR EXPOSICIÓN A METALES PESADOS EN LARVAS DE ANFIBIOS ANUROS. David Ramiro Aguillón Gutiérrez.	810
Capítulo 29. EVALUACIÓN FISCOQUÍMICA, MICROBIOLÓGICA Y TOXICOLÓGICA DE LA DEGRADACIÓN AMBIENTAL DEL CAUCE DEL RÍO BALSAS, REGION TIERRA CALIENTE DE GUERRERO. Lubybed Escobar Sarabia, Diana Pérez de Jesús, Francisco Zavala Hernández, Maribel Ramírez Orozco.	834
Capítulo 30. CONCENTRACIONES DE METALES EN LA POBLACIÓN DE LA TORTUGA LORA <i>Lepidochelys kempii</i> QUE ANIDA EN EL SANTUARIO PLAYA DE RANCHO NUEVO, TAMAULIPAS, MÉXICO. Alma Delia Nava Montes, Patricia Ramírez Romero.	855

Capítulo 8

EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD DE CONTAMINANTES AMBIENTALES MEDIANTE EL ENSAYO FETAX

Itzayana Pérez-Alvarez^{1*}

Hariz Islas-Flores¹

Leobardo Manuel Gomez-Oliván¹

Germán Chamorro Cevallos²

¹ Laboratorio de Toxicología Ambiental, Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, Paseo Colón S/N, Colonia Residencial Colón, C.P. 50120 Toluca de Lerdo, Estado de México.

² Laboratorio de Toxicología Preclínica, Departamento de Farmacia, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional. Unidad Profesional Adolfo López Mateos, Av. Wilfrido Massieu Esq. Cda. Miguel Stampa S/N, Delegación Gustavo A. Madero, México, DF, C.P. 07738, México.

* itzayana_1893@yahoo.com.mx.

Resumen

El ensayo FETAX (ensayo de teratogénesis de embriones de rana-*Xenopus*) es una prueba útil para evaluar la toxicidad de sustancias puras, mezclas complejas y sedimentos, durante etapas tempranas del desarrollo de la rana *Xenopus laevis*, esta prueba se centra en la organogénesis, proceso más sensible durante el desarrollo de todos los organismos debido a la falta de madurez de los sistemas de defensa. Este ensayo cuenta con la opción de agregar un sistema de activación metabólica que simula los procesos de biotransformación que se llevan a cabo durante el desarrollo embrionario de los mamíferos, ha sido utilizado en diversos estudios toxicológicos para la evaluación de contaminantes presentes en el medio ambiente debido a sus diversas ventajas: exposición durante tiempos cortos (96h), costos relativamente accesibles y reproducibilidad entre otras. El principal objetivo de esta revisión bibliográfica es destacar la utilidad y flexibilidad que ha demostrado tener este ensayo, además de su aplicación en la evaluación del riesgo ambiental de varias sustancias.

Palabras clave: FETAX, *Xenopus laevis*, teratogénesis.

1. Introducción

Desde hace aproximadamente 50 años existe una demanda creciente de diversos recursos materiales, mismos que han originado la necesidad de fabricar productos nuevos para satisfacer las necesidades de la población, lo que da como resultado problemas de contaminación. Los cuerpos de agua son uno de los recursos más afectados debido a la presencia de varios productos provenientes de procesos industriales, descargas domésticas y hospitalarias, los cuales resultan ser tóxicos para el medio ambiente y pueden generar efectos adversos en varios organismos (Dumont, Bantle, & Linder, 2003).

Para evaluar los efectos de dichos contaminantes en el ambiente, se utilizan varias herramientas para la identificación, cuantificación y evaluación del riesgo (Committee on Methods for Acute Toxicity Tests with Aquatic Organisms, 1975), los cuales han contribuido a que a lo largo de la historia se desarrollen algunos programas de protección ambiental y manejo adecuado de sustancias tóxicas. Entre estas herramientas se encuentra el uso de bioensayos, que generalmente evalúan los efectos adversos generados en una especie, bajo condiciones controladas en laboratorio y cuyo objetivo principal es mostrar los efectos tóxicos de una sustancia o mezcla de sustancias. Un bioensayo utilizado durante las últimas décadas es el ensayo FETAX, el cual tiene el potencial de evaluar distintos tipos de muestras, evidenciando efectos adversos generados en la fase de organogénesis.

1.1 Ensayo FETAX: historia y desarrollo

Durante 1970-1980, se desarrollaron diferentes tecnologías en todo el mundo, razón que propició la búsqueda de recursos energéticos; Estados Unidos fue uno de los países más productivos. El principal objetivo de las industrias era obtener recursos energéticos para cumplir con los requerimientos industriales para manufactura de diversos productos, la provisión de servicios e incluso cubrir necesidades domésticas, dicha situación llevó a la generación de una variedad de contaminantes, llamando la atención de muchas organizaciones de investigación ambiental, entre las que se encontraba la Agencia de Protección Ambiental (EPA) (Bergman, 1985). En ese momento, ya se habían desarrollado algunos ensayos biológicos para la evaluación del riesgo ambiental, entre ellos la prueba de Ames para evaluar la mutagenicidad (Ames & McCann, 1975) y la de carcinogenicidad (Hsie et al., 1978), el cultivo celular y las pruebas de toxicología acuática en organismos como *Daphnia magna* y *Daphnia pulicaria* (Biesinger & Christensen,

1972), también algunos ensayos en peces como *Pimephales promelas*, pero ninguno de ellos fue útil para evaluar la toxicidad durante el desarrollo embrionario.

James Dumont y sus colaboradores se centraron en el desarrollo de una prueba de toxicidad aguda en la cual emplearon embriones de anfibios como organismos bioindicadores; este proyecto fue diseñado y llevado a cabo en el laboratorio nacional de Oak Ridge en Tennessee, y su principal objetivo fue evaluar la toxicidad del carbón y los productos de conversión de aceite y combustibles. Con dicho estudio comenzó el desarrollo del ensayo FETAX, mismo que se publicó en 1983. Después de la estandarización de la prueba, sugirieron utilizarla para la evaluación de diferentes tipos de muestras (suelo, agua, efluentes, sedimentos, etc.) (Bruner *et al.*, 1998) como una herramienta para la evaluación del riesgo ambiental (Bantle & Sabourin, 1991).

Las primeras pruebas se llevaron a cabo siguiendo la metodología propuesta por Dumont en 1980, centrándose en el estudio de los efluentes y productos de desecho provenientes de industrias productoras de combustibles, que en su mayoría eran mezclas de diferentes sustancias orgánicas e inorgánicas en rangos de concentración variable. El primer estudio que se llevó a cabo duró 96 horas, utilizando agua ácida proveniente de los procesos de gasificación de carbono para obtener combustible (Schultz *et al.*, 1982), para lo cual se seleccionaron 50 ovocitos para cada concentración probada, con 4 réplicas. Los resultados obtenidos revelaron efectos dependientes de la concentración en términos de mortalidad, desarrollo anormal, malformaciones e inhibición del crecimiento (Dumont & Schultz, 1980).

Estos estudios se propagaron y replicaron para la evaluación de varias sustancias y productos provenientes de diferentes procesos industriales; los resultados observados en cada prueba fueron totalmente diferentes en términos de los parámetros evaluados y llevaron a la siguiente proposición: "Cada sustancia o mezcla causará efectos característicos y propios en los embriones expuestos, en caso de usar sustancias que tengan un mecanismo de acción similar los resultados podrían ser similares" (Rogers y Kavlock, 1996). Una vez que se realizaron las pruebas en mezclas y extractos, se procedió a realizar ensayos de compuestos puros, que se realizaron utilizando sustancias que previamente se clasificaron como compuestos no teratógenos en mamíferos. Se probaron un total de 41 sustancias, 85% de ellas resultaron teratógenas para *Xenopus laevis* evidenciando respuestas similares a las ya observadas en mamíferos, lo que sugirió que los mecanismos de acción son similares entre estos y los anfibios, principalmente en el desarrollo embrionario. Después de que se realizaron estas pruebas, se inició el proceso de estandarización (American Society for Testing Materials, 2012; Bantle *et al.*, 1994).

Durante dicho proceso se especificaron los requisitos mínimos necesarios para llevar a cabo este ensayo: la duración de la prueba sería de 96 horas clasificándola como una prueba de toxicidad aguda, los embriones deberían seleccionarse en la fase de blástula media a gástrula temprana, y se utilizarían 20-25 embriones para cada concentración probada, por triplicado, manteniendo una temperatura de 22 ± 2 °C. Además se debería usar una solución de cultivo estandarizada; aunado a la determinación de cinco parámetros finales: mortalidad evaluación diaria durante 96 h mediante la concentración letal media CL_{50} , el número de embriones con malformaciones, así como su tipo a través de la concentración efectiva para malformaciones CE_{50} , el índice teratogénico obtenido del cociente de la mortalidad y las malformaciones ($IT = CL_{50} / CE_{50}$) y la concentración mínima para inhibir el crecimiento misma que se obtiene de la medición de las larvas de la cabeza a la cola.

Posteriormente, la *American Society for Testing Materials* (ASTM) publicó el protocolo FETAX, que especifica los detalles para complementar dicho ensayo, así mismo, se publicó un atlas de anormalidades en la década de 1990; y se realizaron estudios interlaboratorio para corroborar la confiabilidad y repetibilidad de la prueba (Bantle *et al.*, 1994). Los 8 laboratorios que participaron inicialmente colaboraron realizando la misma prueba, hicieron mejoras a la metodología, modificaciones que fueron publicadas en 1998. Además se realizó el estudio empleando otras especies de anfibios y se agregó un sistema de activación metabólica (Fort *et al.*, 1998) para simular los procesos de embriogénesis que se llevan a cabo en organismos mamíferos y se estableció el uso de un agente tóxico de referencia para proporcionar una mayor confiabilidad al ensayo. Finalmente, el ensayo FETAX se confirmó como una herramienta confiable, repetible y útil para predecir la toxicidad de una sustancia o mezcla tóxica para el desarrollo embrionario de *Xenopus laevis* (Bantle *et al.*, 1999).

Desde entonces se han realizado varias pruebas, para evaluar mezclas complejas (Dumont *et al.*, 1983), sustancias puras y suelos; además se ha utilizado para la evaluación de sistemas de tratamiento de aguas residuales, con el propósito de estimar la calidad de los procesos y el agua que fluye hacia los cuerpos de agua, así como para evaluar los efectos del riesgo ecológico en los organismos acuáticos, principalmente anfibios.

Los estudios ecotoxicológicos emplean en su mayoría organismos juveniles o adultos. Los estudios enfocados en etapas tempranas del desarrollo son escasos; a pesar de que durante la organogénesis los organismos son muy sensibles y el daño puede permanecer durante el resto de su vida o inclusive causar la muerte; por lo anterior ha sido importante la evaluación de diversos contaminantes presentes en el

ambiente utilizando el ensayo FETAX, algunos de los cuales incluyen la utilización de embriones de *Xenopus laevis* expuestos a aguas provenientes de minas (Dawson, McCormick, & Bantle, 1985), industria y plantas de tratamiento de aguas residuales, así como también sedimentos que contienen metales (Herkovits et al., 1997) y plaguicidas (Yu et al., 2013), sustancias altamente persistentes en el ambiente. Desde la década de 1980 hasta el año 2000 se estimó que habían sido evaluados 40 compuestos heterocíclicos, 29 amidas e hidrazidas, 24 ácidos fenólicos y ácidos carboxílicos, 22 alcoholes, 20 sales, 45 productos farmacéuticos, 17 compuestos de síntesis química, 13 pesticidas, 11 aditivos alimentarios y 7 colorantes. A continuación se mencionan algunos estudios en los cuales se ha utilizado este ensayo para la evaluación de distintos tipos de contaminantes.

1.2 Evaluación de plaguicidas

Los plaguicidas pueden definirse como un grupo de compuestos con un rango amplio de actividad, pueden utilizarse como herbicidas, fungicidas, nematocidas, reguladores de crecimiento de plantas entre otros, y pueden clasificarse por su modo de acción o por su naturaleza química (Arias-Estévez et al., 2008; McKnight et al., 2015), a pesar de su amplio uso, también son conocidos sus efectos negativos sobre organismos silvestres y seres humanos, y siguen siendo tema de interés para realizar diversos trabajos de investigación, entre los cuales el ensayo FETAX ha sido una herramienta útil de la evaluación de toxicidad en etapas tempranas del desarrollo. A continuación se muestran algunos estudios en los cuales se demuestran los potenciales efectos tóxicos de este tipo de sustancias.

a. α -cipermetrina

Es un plaguicida piretroide que actúa por contacto e ingestión sobre el sistema nervioso central y periférico de lepidópteros, hemípteros y otros órdenes de importancia agrícola; al realizar la evaluación de este compuesto en *Xenopus laevis* expuesto durante 96 h se obtuvo una CL_{50} de 30.6 $\mu\text{g/L}$, los embriones sufrieron malformaciones axiales, así como alteraciones en su comportamiento, espasmos y convulsiones. En larvas expuestas a este compuesto durante 96 h se obtuvo una CL_{50} de 6.9 $\mu\text{g/L}$, indujo cambios en el comportamiento, hipersensibilidad, espasmos, convulsiones y alteraciones en el nado al igual que malformaciones axiales (Yu et al., 2013).

b. Endosulfán

Es un plaguicida organoclorado utilizado como insecticida cuyo uso es restringido ya que es capaz de generar diversas afectaciones en el humano,

principalmente en el sistema endocrino, inmunológico y neurológico además de causar daño severo al hígado (*Agency for Toxic Substances & Disease Registry*, 2011). Generó una CL_{50} de 1266 $\mu\text{g/L}$, ocasionó retraso en el crecimiento, letargia y malformaciones axiales severas, así como hemorragia en cola y aleta durante la etapa embrionaria. Al exponer a los organismos en su etapa larvaria, se obtuvo una CL_{50} de 121 $\mu\text{g/L}$, de igual manera se presentaron alteraciones en el comportamiento, alteraciones en la prueba de nado e inactividad (Yu et al., 2013).

c. Malatión

Es un plaguicida organofosforado utilizado para el control de insectos, cumple su función actuando por contacto, inhalación e inclusive ha sido utilizado para el control de piojos en humanos. Al igual que otros plaguicidas afecta el sistema nervioso, puede generar problemas respiratorios y gastrointestinales (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry*, 2003). Al exponer a embriones de *Xenopus laevis* se obtuvo una CL_{50} de 5396 $\mu\text{g/L}$, de igual manera se observó un incremento en la mortalidad durante las últimas horas de exposición y generó malformaciones a las concentraciones más elevadas probadas en un periodo de 72h. En larvas expuestas a malatión se obtuvo una CL_{50} de 6756 $\mu\text{g/L}$, se identificaron malformaciones axiales y anomalías en el nado (Yu et al., 2013).

Al comparar los tres plaguicidas (α -cipermetrina, endosulfán, malatión) las malformaciones más frecuentes observadas tanto en embriones como en larvas fueron en intestino, malformaciones axiales y edema; de igual manera fueron capaces de inducir una significativa inhibición del crecimiento; además las alteraciones en el comportamiento fueron comunes ante la exposición a plaguicidas ya que actúan como disruptores de los canales de sodio dependientes de voltaje que se encuentran en las membranas de las células nerviosas, de igual manera la sobrestimulación de músculo debida a la inhibición de la acetil colinesterasa causa doblamiento de la cola de embriones y larvas (Yu et al., 2013).

d. Clorpirifós

Es un plaguicida organofosforado utilizado como insecticida y para controlar plagas de nematodos, con anterioridad fue utilizado en las viviendas para el control de plagas, sin embargo sus efectos tóxicos han generado una reducción en su uso pues genera neurotoxicidad (Whitney et al., 1995), desordenes inmunológicos y malformaciones. Fue capaz de causar efectos en el comportamiento asociados a un daño neurológico. Las principales alteraciones generadas en *Xenopus laevis* por este plaguicida tras 120 h de exposición corresponden a defectos neuromusculares espasmos, temblores parálisis y fallas al nadar, efectos que siguieron un comportamiento concentración-dependiente. Además dieron lugar a

malformaciones en intestino y alteraciones axiales, daños en somitas y daños a nivel de tejido en miocitos y miotomas, estos efectos pueden terminar en distrofia muscular y comprometer el desarrollo de los organismos (Bonfanti et al., 2004).

e. Ácido giberelico

Es un fitorregulador de crecimiento de acción hormonal que estimula y regula el desarrollo de las plantas (University of Hertfordshire, 2018), al exponer a *Xenopus laevis* a este compuesto durante 96 h se obtuvo una CL₅₀ de 1117.5 mg/L y un IT de 1.69, se mostró un comportamiento concentración-dependiente en cuanto a la incidencia de malformaciones en los embriones tales como edema, doblamiento de cola, microftalmia y microcefalia (Pekmezekmek et al., 2013).

f. Triadimefon y Triadimenol

Son derivados de triazoles utilizados como agentes antifúngicos, interfieren con la biosíntesis de esteroides como lanosterol y ergosterol que constituyen en mayor medida la pared fúngica y por esta razón son utilizados ampliamente en la agricultura (United States Environmental Protection Agency, 2016). Al evaluar estos compuestos durante un periodo de 96 h utilizando el ensayo FETAX y como bioindicador a *Xenopus laevis*, el triadimefon resultó con un IT mayor a 3 que lo categoriza como un agente teratógeno; el cual ocasionalmente generó acortamiento de la parte anterior de la cabeza y una ligera protrusión de la mandíbula no móvil. Los elementos mandibulares como articulaciones no fueron evidentes, las vesículas cerebrales estaban presentes pero anormalmente dobladas en dirección ventral como consecuencia de anormalidades craneofaciales severas. En el caso del triadimenol las malformaciones a nivel mandibular fueron menos severas; los defectos en la mandíbula y parte dorsal-anterior de la cabeza al igual que edema y reducción en tamaño se observaron ocasionalmente para ambos compuestos (Groppelli et al., 2005).

g. Atrazina (2-cloro-4-etilamino-6-isopropilamino-s-triazina) y 2,4-D (ácidodiclorofenoxiacético),

Son herbicidas que han sido detectados en aguas profundas y superficiales, debido a su uso frecuente que permite la entrada de manera directa o indirecta al medio ambiente (Pimentel & Levitan, 1986). Al exponer a embriones de *Xenopus laevis* durante 96 h a estos herbicidas se obtuvieron los siguientes resultados: para Atrazina CL₅₀ de 100 mg/L, CE₅₀ 33 mg/L, IT 3, mientras que para 2,4-D se obtuvo una CL₅₀ de 254 mg/L, CE₅₀ de 245 mg/L y un IT de 1.04; lo que indica que ambos herbicidas poseen bajo riesgo teratógeno, debido a que los efectos embriotóxicos y teratogénicos ocurrieron a concentraciones elevadas (Morgan, 1996).

h. Glifosfato

Es uno de los herbicidas más utilizados a nivel mundial en campos de cultivo y en el sector doméstico (Benbrook, 2016). Es un compuesto lipofílico y su tiempo de vida media es de 2 a 14 días, además ha sido detectado en concentraciones de 0.7 mg/L en campos de cultivo (Peruzzo, Porta, & Ronco, 2008). Debido a la exposición a este compuesto durante 96 h se produjeron anomalías como edema, alteraciones craneofaciales, microftalmia, estrechamiento de ojos y malformaciones severas a concentraciones elevadas. Se obtuvo una CL_{50} de 24,78 mg/L, CE_{50} de 7.8 mg/L, además se obtuvo una concentración mínima inhibitoria del crecimiento (CMIC) de 5 mg/L además de un IT de 3.4, mismo que indica que la sustancia es altamente teratogénica, evidenciando el potencial tóxico de este compuesto en *Xenopus laevis* (Bonfanti et al., 2018).

1.2 Metales pesados

a. Cromo

Es un metal ampliamente distribuido a nivel mundial y en ambientes acuáticos puede ser detectado en concentraciones traza, sin embargo, es capaz de provocar efectos tóxicos, específicamente el cromo (VI) que es un mutágeno cuya actividad tóxica ha sido demostrada en bioensayos realizados empleando bacterias y mamíferos. Por otra parte es capaz de causar malformaciones esqueléticas y alta mortalidad en embriones de ratón (Trivedi et al., 1989).

Al exponer a embriones de rana *Xenopus laevis* a cromo (VI) durante 96 h se obtuvo una CL_{50} de 890 μ M, una CE_{50} de 260 μ M y un IT de 3.42, ubicando al cromo (VI) como un metal que posee un alto riesgo teratogénico. Generó diversas malformaciones en intestino, cola y aleta además de edema múltiple acompañado de un severo retraso en el crecimiento.

Se evidenció un proceso de bioacumulación, mismo que variaba de acuerdo con la fase de desarrollo del organismo. Durante las primeras fases el cromo se concentra principalmente en la capa protectora del embrión, posteriormente su concentración permanece en la larva, los órganos en los que se observó mayor concentración de este metal fueron abdomen, cabeza y cola (Bosisio et al., 2009).

b. Níquel

Es un metal ampliamente utilizado en la industria para la producción de baterías, recubrimientos anticorrosivos, obtenido en procesos de minería, utilizado para galvanoplastia entre otras actividades (Raval, Shah, & Shah, 2016), razón por la

cual es eliminado de manera constante al ambiente en donde puede llegar a generar daños. Durante la exposición de *Xenopus laevis* a Ni^{2+} durante 101 h generó daños principalmente en ojo, a concentraciones de 4.5 $\mu\text{mol/L}$, los daños manifestados fueron microftalmia, hipopigmentación focal, y quistes en el plexo coroideo y la retina, habiendo daño también en el iris, engrosamiento del nervio óptico, desplazamiento lateral y/o dorsal de los ojos y daño craneofacial. La severidad de las malformaciones así como su incidencia siguió una relación concentración-dependiente (Hauptman et al., 1993).

c. Cadmio

El cadmio es un metal ampliamente utilizado en procesos industriales, por lo que se encuentra ampliamente distribuido en el ambiente. Es un metal no esencial y los principales órganos afectados por la exposición son el hígado y el riñón; puede entrar en contacto con diversos organismos a través del consumo de agua o alimentos contaminados (Okorie et al., 2014).

Ante la exposición de *Xenopus laevis* a este metal durante 96 h se obtuvieron una CL_{50} de 32 $\mu\text{mol/L}$, CE_{50} de 3.7 $\mu\text{mol/L}$, CMIC de 18 $\mu\text{mol/L}$ y un IT de 8.6, lo que lo ubica como un agente teratógeno. Las malformaciones encontradas siguieron un comportamiento concentración-dependiente y fueron principalmente en intestino, notocorda y aleta, displasia facial, anomalías en ojo y cardiomegalia (Sunderman, Plowman, & Hopfer, 1991). Adicionalmente se ha detectado que este metal es capaz de generar problemas en el proceso de eclosión de embriones a concentraciones bajas (0.6 ppm) además de generar una disminución de crecimiento larvario (Haywood et al., 2016).

d. Cobalto

Es un metal utilizado principalmente en la manufactura de aleaciones, por lo que se encuentra en diversos ambientes. Es capaz de producir daños a nivel reproductivo, asma alveolitis entre otras patologías (Domingo, 1989). Por la exposición de *Xenopus laevis* a CoCl_2 durante 96 h se logró obtener la CL_{50} de 10.4 mM/L, la CE_{50} de 25 $\mu\text{M/L}$, y un IT de 416. Se observó un patrón concentración-dependiente en la incidencia y severidad de malformaciones, el intestino fue el órgano mayormente afectado. También se hallaron malformaciones oculares como microftalmia y disminución en la distancia interocular, axiales en notocorda y cola, displasia craneofacial y malformaciones cardíacas (Plowman et al., 1991).

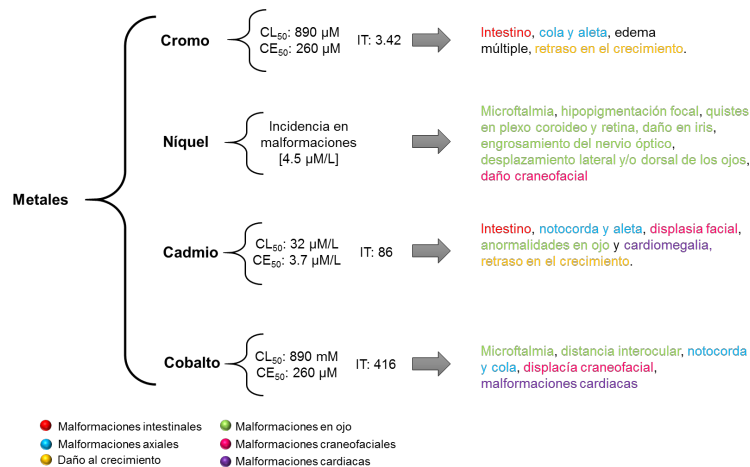


Fig. 1 Efectos tóxicos generados por metales en embriones de *Xenopus laevis*. Fuente: elaboración propia.

En la figura 1 se muestran en resumen los efectos tóxicos generados por metales en *Xenopus laevis*, es evidente que todos poseen elevado potencial teratogénico. Las afectaciones que comparten estos metales son: intestinales, oculares, axiales, craneofaciales, cardíacas y disminución del crecimiento. El hecho de que exhiban los mismos efectos tóxicos puede deberse a que su toxicidad se da por mecanismos similares; son capaces de bioacumularse, inhibir procesos fisiológicos, reproductivos y causar daño histológico.

1.3 Aditivos alimenticios

a. Ácido cítrico (E330)

Está presente en altas concentraciones en frutas como limón y limas, es un conservador natural y se utiliza como saborizante, tiene diversos usos en la industria alimenticia, cosmética e incluso textil (Nica & Woinaroschy, 2010). Se consideraba un compuesto no tóxico, sin embargo en diversos estudios se ha demostrado que a largo plazo puede generar efectos adversos en diversos organismos principalmente mamíferos. En *Xenopus laevis* causó diversas malformaciones en intestino, malformaciones oculares como microftalmia, en riñón, edema y anomalías en las somitas, a través del ensayo FETAX se obtuvo una CL₅₀ de 0.0124 g/L, sin embargo, las malformaciones fueron poco frecuentes razón por la cual no se obtuvo un valor de CE₅₀ e IT, por otro lado, la CMIC fue de 0.010 g/L (Boğa-Pekmezemek et al., 2013).

1.4 Fármacos

a. Paracetamol

Es un antiinflamatorio no esteroideo de amplio uso y consumo a nivel mundial. Tiene intermediarios altamente electrofílicos que son capaces de unirse covalentemente a macromoléculas nucleofílicas de importancia biológica y generar daño (Nunes *et al.*, 2014). Al realizar la evaluación de daño se obtuvieron los siguientes parámetros, una CL_{50} de 191.1 mg/L, CE_{50} de 143.3 mg/L y un IT 1.3. Con base en los resultados obtenidos el paracetamol se puede clasificar como un agente con bajo potencial teratógeno, sin embargo, es capaz de generar malformaciones en ausencia de mortalidad. Las malformaciones observadas fueron en intestino, craneofaciales, cardíacas, edema pericárdico y oftálmico (Fort *et al.*, 1992). En otro estudio se encontró que no se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo testigo, sin embargo, todos los embriones mostraron malformaciones como doblamiento de la cola edemas y anormalidades en el enrollamiento del intestino, en cuanto al crecimiento no se encontraron diferencias con respecto al grupo testigo (Sean *et al.*, 2006).

b. 2 fenoxietanol (Etilen glicol monofenil éter)

Es un agente ampliamente recomendado para generar una inducción a la anestesia así como inmovilización por periodos cortos de tiempo en peces y anfibios (Ross & Ross, 2008). Al realizar la evaluación obtuvieron una CL_{50} de 588 mg/L, CE_{50} de 384 mg/L, CMIC de 300 mg/L; las malformaciones más frecuentes fueron edema severo y malformaciones axiales, el IT fue 1.69, clasificando así al fenoxietanol como un agente con potencial teratógeno para *Xenopus laevis* (Vrskova & Modra, 2012).

c. Eugenol

Es en un 80-90% la sustancia activa del aceite de clavo, mismo que es utilizado como anestésico debido a su baja incidencia en cuanto a reacciones adversas en peces y anfibios (Ke *et al.*, 2018). Al exponer embriones de *Xenopus laevis* a este compuesto se obtuvo una CL_{50} de 21.60 mg/L, acompañada de una CE_{50} de 35.71 mg/L. Las alteraciones más frecuentes fueron malformaciones axiales como doblamiento, malformación de intestino, microftalmia y edema. El valor obtenido para la CMIC fue de 20 mg/L finalmente el IT fue 0.61; los valores obtenidos ante la exposición a eugenol evidencian que no representa riesgo teratogénico para *Xenopus laevis* (Vrskova & Modra, 2012).

d. Ritodrina

Es un fármaco utilizado como tocolítico para la prevención de parto pretermino. Su mecanismo de acción se basa principalmente en la relajación del musculo liso uterino (Aronson, 2016). Al realizar la evaluación de riesgo teratogénico se obtuvo una CL_{50} de 28.571 mg/L, debido a la baja frecuencia de malformaciones no se obtuvo la CE_{50} ; sin embargo, las malformaciones que se presentaron incluyeron problemas en intestino, microftalmia, malformaciones en las somitas y edema. Se obtuvo una CMIC de 12 mg/L; sin IT por lo que puede asumirse que la ritodrina es un agente con bajo potencial teratogénico para *Xenopus laevis* (Boğa - Pekmezekmek et al., 2015).

e. Nifedipino

Es un fármaco bloqueador de los canales de calcio. Inhibe el influjo de calcio, regularmente utilizado para tratar hipertensión aguda. Suele relajar todos los músculos lisos incluyendo aquellos en el útero, inhibiendo por tanto la labor de parto y las contracciones uterinas (Reid y Struthers, 1983). Tras la exposición de *Xenopus laevis* a este fármaco se obtuvieron los siguientes resultados: una CL_{50} de 0.606 $\mu\text{g/L}$, CE_{50} 0.006 $\mu\text{g/L}$, siendo las malformaciones más frecuentes en cola, quistes axiales, esqueléticas y dérmicas además de la notable inhibición del crecimiento con una CMIC de 0.0001 $\mu\text{g/L}$, e IT de 101. Debido al valor tan elevado de este parámetro y correlacionándolo con los protocolos para realizar el ensayo FETAX el nifedipino se ubica como un agente con alto potencial teratogénico para esta especie (Boğa-Pekmezekmek et al., 2015).

f. Celecoxib

Es un antiinflamatorio no esterooidal que inhibe selectivamente la COX-2 y se utiliza como antiinflamatorio y analgésico (Puljak et al., 2017). Al exponer embriones de rana *Xenopus laevis* se obtuvo una CL_{50} de 8.99 mg/L, una CE_{50} de 5.8 mg/L y un IT de 1.54, que ubica a este fármaco como teratógeno para esta especie; generando diversas malformaciones siendo las más frecuentes en intestino, edema, hemorragia y anormalidades en el corazón y vasos sanguíneos. El rango de mortalidad y malformaciones se incrementó de acuerdo con la concentración. Los sistemas principalmente afectados fueron el cardiovascular debido a la inducción de efectos en la pared vascular durante el desarrollo, que culminó en hemorragia y edema, además de afectaciones importantes en el sistema digestivo (Yoon et al., 2018).

g. Dihidroartemisina (DHA)

Es un sesquiterpeno de tipo lactona obtenido de *Artemisa annua*. Sus principales derivados semisintéticos son: artesunato, arteméter y dihidroartemisina, que son utilizados como agentes antimalaria (Price, 2000). Este fármaco indujo diversos efectos tóxicos en larvas de *Xenopus laevis* expuestas durante 24 y 78 h, generando fallas cardíacas y una depleción de glóbulos rojos primitivos, sin embargo los glóbulos rojos definitivos no se vieron severamente afectados y posteriormente se recuperaron. No se observaron áreas necróticas, pero sí presentaron defectos cardíacos. La artemisina puede inducir embriotoxicidad interviniendo en los procesos metabólicos de los glóbulos rojos primitivos activos, al finalizar el estudio se observó un ritmo cardíaco normal al igual que un desarrollo y crecimiento normal (Longo et al., 2008).

h. Citostáticos

5-fluorouracilo, capecitabina, cisplatino, etoposido, e imatinib. Al exponer a *Xenopus laevis* a estos fármacos ninguno indujo mortalidad estadísticamente significativa con respecto al grupo testigo en concentraciones de 0.01 mg/L a 50 mg/L (dependiendo del fármaco), el crecimiento embrionario tampoco se vio afectado. El único fármaco con el cual se obtuvo la CE_{50} fue el 5 fluorouracilo con un valor de 15.18 mg/L; mientras que para el resto de los fármacos obtuvo la concentración más baja a la cual se observan efectos adversos (LOAEC), para capecitabina 20 mg/L, 5-Fluorouracilo 50 mg/L y finalmente etoposido 30 mg/L. Sin embargo indujeron frecuencias elevadas en cuanto a malformaciones, mismas que incrementaban en incidencia conforme se aumentaba la concentración de fármaco, lo que indica que tienen efectos teratogénicos. Las más frecuentes fueron: edema abdominal, doblamiento axial, daño en cabeza ojos y corazón.

Los anti metabolitos de 5-fluorouracilo y su profármaco capecitabina inhiben la síntesis de timidina vía timidilato sintasa, lo que puede determinar la activación de algunas vías moleculares que producen el edema abdominal. Se ha comunicado que el 5-fluorouracilo y su mecanismo de toxicidad crónica/subletal está relacionado con alteraciones en procesos de metabolismo primario, división celular y señalización celular, así como funciones del sistema inmune y desarrollo, genera cambios histopatológicos en el hígado y riñón en pez cebra (Kovacs et al., 2016). *Xenopus laevis* es sensible a fármacos antineoplásicos, ya que estos son capaces de inducir malformaciones complejas (Isidori et al., 2016).

i. Inhibidores selectivos de la receptación de serotonina (ISRS).

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la receptación de 5-HT de manera potente y selectiva, bloqueando las bombas de transporte de serotonina en el espacio sináptico, por lo que se incrementan los niveles de serotonina. Su principal actividad es la antidepresiva (Schloss & Williams, 1998). Se muestran los resultados obtenidos de la exposición de *Xenopus laevis* a 3 ISRS distintos ver Tabla 1.

Tabla 1. Datos de toxicidad en embriones de *Xenopus laevis* expuestas a ISRS durante 96 h.

ISRS	CL ₅₀ (mg/L)	CE ₅₀ (mg/L)	CMIC (mg/L)	IT	Malformaciones
Fluoxetina	7.5	4.9	4	1.5	Cola, faciales, lóbulo óptico y edema en cabeza
Paroxetina	5.12	4.1	3.0	1.2	Doblamiento en cola y malformaciones en intestino
Sertralina	3.9	3.3	2	1.2	Doblamiento en cola y edema torácico

Relacionando los resultados mostrados con los criterios establecidos en el protocolo para el ensayo FETAX, los ISRS poseen bajo riesgo teratogénico, sin embargo, poseen elevada letalidad (Richards & Cole, 2006b).

j. Atorvastatina

Es un regulador lipídico y su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la enzima HMG CoA reductasa, misma que impide la síntesis del colesterol en el hígado (Von Keutz & Schluter, 1998). Posterior a la exposición de *Xenopus laevis* a atorvastatina durante 96 h se obtuvo una CL₅₀ de 38.6 mg/L, CE₅₀ de 23.1 mg/L, CMIC de 30 mg/L y un IT de 1.6. La malformación más frecuente fue enrollamiento anormal de intestino.

k. Ibuprofeno

Es uno de los antiinflamatorios no esteroideos más utilizados a nivel mundial, su mecanismo de acción se basa en la inhibición del sistema enzimático ciclooxigenasa, mismo que se encarga de la conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas (Roberts, 2001). Las prostaglandinas se encargan de regular diversas funciones fisiológicas que en los anfibios están involucradas en la liberación de neurotransmisores y el transporte de agua e iones a través de la membrana celular. Los resultados obtenidos ante la exposición de *Xenopus laevis* durante 96 h a ibuprofeno fueron los siguientes: CL₅₀ 56.7 mg/L, CE₅₀ 39.9 mg/L, CMIC 30 mg/L, IT 1.4. La principal malformación observada fue edema torácico, de acuerdo con los criterios establecidos en el protocolo FETAX este fármaco no es teratogénico para *Xenopus laevis* (Richards & Cole, 2006).

l. Ciprofloxacino y levofloxacino

Son compuestos de tipo antibiótico que pertenecen al grupo de las fluoroquinolonas. Su mecanismos de acción se basa en la inhibición de la subunidad A de la ADN girasa en las bacterias, una topoisomerasa que se encarga de cortar y sellar las cadenas de ADN durante la replicación; sin esta enzima el ADN no podría ser replicado, además las quinolonas inhiben la relajación de la estructura del ADN en su forma empacada, lo que incrementa la ruptura de la cadena. No generaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo testigo en cuanto a mortalidad o malformaciones en un rango de concentraciones de 1.0 mg/L hasta 100 mg/L durante un periodo de exposición de 96 h (Richards & Cole, 2006).

m. Cafeína

Es altamente consumida a nivel mundial, actúa en el organismo como un antagonista de los receptores de adenosina, por tanto contrarresta los efectos sedantes de la adenosina en el sistema nervioso central, además de incrementar los niveles de norepinefrina y la actividad neuronal en ciertas regiones del cerebro. Se encuentra en algunas plantas, ha sido adicionada a los alimentos y bebidas desde hace algunos años, actúa como un estimulante del sistema nervioso central (EFSA, 2005). Los embriones expuestos a este fármaco presentaron hipopigmentación pero no se observaron otras anomalías (Richards & Cole, 2006). Sin embargo en otro estudio después de 96 h de exposición se encontró una CL₅₀ de 0.48 mg/mL, CE₅₀ de 0.12 mg/mL y CMIC de 0.05 mg/mL. Las malformaciones más frecuentes se presentaron en intestino, defectos craneofaciales, microftalmia, microencefalia, edema visceral y craneo facial, boca, hemorragia y acortamiento musculoesquelético. Como se ha mencionado en algunos estudios al agregar un sistema de activación metabólico a este ensayo incrementó el potencial embriotóxico de la

cafeína, sin embargo al someter a los metabolitos de la cafeína al ensayo FETAX ninguno de ellos mostró actividad teratogénica mayor que el compuesto original (Fort *et al.*, 1998).

1.5. Misceláneos

a. Nicotina y cotinina

La nicotina es un compuesto que se encuentra en el tabaco, es capaz de atravesar la barrera hemato-encefálica y unirse a los receptores colinérgicos (Drug and Therapeutics Bulletin, 2014). Su principal producto de biotransformación es la cotinina, misma que es útil para la determinación de exposición al tabaco. Los resultados obtenidos ante la exposición de *Xenopus laevis* durante 96 h a estos dos compuestos dieron como resultado una CL_{50} de 141 mg/L, CE_{50} de 0.45 mg/L y CMIC de 0.625 mg/L, acompañada de diversas malformaciones como doblamiento de cuerpo, malformaciones en mandíbula e hiperplasia branquial, microcefalia, intestino, inflamación cardíaca acompañada de edema y microftalmia; mientras que para la cotinina se obtuvo una CL_{50} de 4.290 mg/L, CE_{50} de 740 mg/L y CMIC 250 mg/L. Las malformaciones más frecuentes fueron acortamiento esquelético lateral y ventral y anomalías en intestino, microcefalia malformaciones en mandíbula y boca, ojo y edema, además de malformaciones cardíacas (Dawson *et al.*, 1988).

b. 4-bromobenceno.

Es un compuesto utilizado como agente hepatotóxico, se sabe que su potencial tóxico se debe a la unión covalente que forma con compuestos hepáticos de importancia, generando lipoperoxidación, disfunción mitocondrial y fallas en la homeostasis de calcio (Yoshioka *et al.*, 2017). Al probar su potencial teratogénico en embriones de rana *Xenopus laevis* y durante 96 h de exposición los resultados fueron los siguientes: CL_{50} 2,800 mg/L, CE_{50} 280 mg/L, CMIC 500 mg/L, y un IT de 10, acompañado de malformaciones en intestino, defectos craneofaciales y edema oftálmico, principalmente. La bioactivación de este compuesto aumenta significativamente su potencial tóxico. El 4-bromobenceno tiene un potencial teratogénico significativo, sin embargo al ser activado metabólicamente se incrementa notablemente su potencial embriotóxico, es capaz de generar efectos nefrotóxicos y hepatotóxicos. Después de su biotransformación a bromofenol y bromohidroquinona, el 4 bromobenceno es capaz de unirse covalentemente al Ca-ATPasa presente en el retículo endoplásmico y a la membrana celular, lo que da lugar a una disminución en la expulsión de calcio desde la célula lo que lleva a fallas en la homeostasis celular (Fort *et al.*, 1996).

c. Compuestos de tipo retinoico.

Las cianobacterias son capaces de producir diversos compuestos de tipo biológico, mismos que han sido poco caracterizados. Sin embargo, algunos pueden generar efectos tóxicos, entre ellos los retinoides, entre los que se incluyen el retinol, retinal y ácido retinoico, mismos que han demostrado ser capaces de generar efectos adversos en humanos en concentraciones elevadas, sin embargo una deficiencia de los mismos puede generar efectos teratogénicos (Collins & Mao, 1999).

Al exponer embriones de rana *Xenopus laevis* a exudados de *Cylindrospermopsis raciborskii* y *Microcystis aeruginosa*, se obtuvieron los siguientes resultados: LOEC para malformaciones de 2.5 µg/L en el caso de equivalentes de retinol y 5 µg/L para ácidos retinoicos. Los exudados de las dos cianobacterias produjeron diversas malformaciones en cola, intestino y ojo además de interferencia en el crecimiento de los embriones. Para todos los ácidos retinoicos se obtuvo una CL₅₀ de 20 µg/L y CE₅₀ de 11.9 µg/L. Este estudio confirmó la capacidad de ciertas cianobacterias para producir y liberar compuestos de tipo retinoico al ambiente, mismos que pueden llegar a generar efectos adversos en el desarrollo de anfibios (Smutná *et al.*, 2017).

d. Nanopartículas de plata recubiertas con polietilenimina

Las nanopartículas de plata han sido hasta ahora de las más utilizadas como agentes antimicrobianos, se comercializan dos tipos distintos de recubrimientos, los que están cargados negativamente como el citrato y los que están cargados positivamente como la polietilenimina.

Al realizar el ensayo FETAX utilizando nanopartículas de plata con un recubrimiento de polietilenimina exponiendo a *Xeopus laevis* durante 96 h se encontró una CL₅₀ de 0.385 mg/L, CE₅₀ 0.240 mg/L con lo que se obtuvo un IT de 1.60, mismo que ubica a las nanopartículas de plata con recubrimiento de polietileimina como agente con potencial teratógeno, las principales malformaciones observadas fueron craneofaciales, cardíacas, abdominales e intestinales, debido a la falta de plegamiento en el intestino, fue el órgano de mayor interés en este estudio. Los iones de plata pudieron retrasar el periodo de morfogénesis del epitelio intestinal afectando el tiempo de elongación de las células endodérmicas y generando un mal doblamiento de este órgano. Con los resultado obtenidos se evidenció que este tipo de nanopartículas son capaces de cruzar la barrera del epitelio intestinal y generar efectos tóxicos en *Xenopus laevis*. Es de importancia destacar que dependiendo el tipo de recubrimiento que posean las

nanopartículas pueden tener un mayor o menor potencial teratógeno (Colombo *et al.*, 2017).

e. Efectos agudos de nanomateriales Fe₂O₃, TiO₂, ZnO y CuO.

Actualmente, los nanomateriales se utilizan para generar innovaciones científicas en ingeniería, química, e incluso medicina. Los nanomateriales que contienen óxidos de metales en su estructura pueden producir diversos efectos tóxicos en organismos acuáticos, como afectaciones en funciones mitocondriales, anomalías y mortalidad.

Se examinaron los efectos de nanomateriales que contenían Fe₂O₃, TiO₂, ZnO y CuO durante un periodo de 96 h; no se observaron cambios en cuanto a mortalidad en los embriones expuestos, sin embargo, se observaron diversas malformaciones gastrointestinales y espinales principalmente. A continuación se menciona la CE₅₀ para cada nanomaterial probado: ZnO 10.3 mg/L, CuO, Fe₂O₃ y TiO₂ >1000mg/L, mientras que la concentración mínima inhibitoria del crecimiento se obtuvieron los siguientes resultados: ZnO y CuO 10mg/L, Fe₂O₃ y TiO₂ 1000mg/L. Con estos resultados puede concluirse que algunos nanomateriales son capaces de generar efectos negativos en fases tempranas del desarrollo de anfibios como *Xenopus laevis*, sin embargo, los estudios realizados en cuanto a este tipo de materiales son escasos (Nations *et al.*, 2011).

f. Colorantes textiles

Rojo astrazon (FBL), azul astrazon (FGRI), rojo remazol (RR), azul turquesa ramazol (G-A), rojo cibacron (FN-R).

Aproximadamente de un 10 a un 15 % de los colorantes son eliminados en los efluentes de industrias textiles (Sumathi *et al.*, 2001). Tras la exposición de *Xenopus laevis* a distintos colorantes durante 96 h (FBL, FGRI, RR, G-A, FN-R) el valor de CL₅₀ más bajo fue de 4.73 mg/L por la exposición a rojo de astrazon, la toxicidad del resto de los colorantes textiles en el siguiente orden FGRL>G-A>FBL>FN-R>FN-3G>RR, siendo FGRL el que posee mayor toxicidad y RR el que posee la menor. El colorante azul astrazon fue el compuesto más teratogénico de los 6 probados. Las malformaciones identificadas fueron microftalmia, edema en cabeza y en saco vitelino, malformaciones en ojo, ciclopi, microcefalia, despigmentación y doblamiento de la cola. Más de una de éstas se presentó en los embriones que fueron expuestos a los colorantes en concentraciones elevadas; el IT más alto obtenido correspondió a azul de astrazon y el más bajo a rojo remazol; los radios de malformaciones fueron concentración-dependientes con un 100% de malformaciones en las concentraciones más elevadas de cada colorante. El edema

fue la malformación más frecuente y específicamente el de cabeza fue el más común. El grado de inhibición del crecimiento también mostro una tendencia concentración-dependiente en los 6 colorantes probados.

Todos los colorantes utilizados en este estudio mostraron efectos tóxicos y/o teratogénicos; además los valores de IT indican que deben ser considerados como sustancias tóxicas para el desarrollo de anfibios. Los colorantes a bajas concentraciones pueden generar fallas en la comunicación celular y por tanto resultar en la aparición de malformaciones en ojos y edema en cabeza, así como doblamiento de cola, mientras que a concentraciones más elevadas inducen microcefalia, microftalmia, despigmentación y daño ocular (Birhanli & Ozmen, 2005).

g. Lixiviados de colillas de cigarrillo

Las colillas de cigarrillo poseen impacto tóxico en el ambiente debido a su persistencia y su composición química. La mayoría de sus compuestos se lixivian hacia ambientes acuáticos, contaminando sistemas y poniendo en riesgo a los organismos acuáticos (Slaughter *et al.*, 2011). Al exponer a embriones de *Xenopus laevis* a lixiviados de colillas de cigarrillo común (RCB), cigarrillo mentolado (MCB) y cigarrillo electrónico (ECB) durante 96 h, se obtuvieron los resultados mostrados en la Tabla 2.

Tabla 2. Datos de toxicidad en embriones de *Xenopus laevis* expuestas a lixiviados de colilla de cigarrillo (RCB, MCB, ECB) durante 96 h.

Lixiviados de colillas de cigarrillo	de de (Colillas/L)	CL ₅₀ (Colillas/L)	CE ₅₀ (Colillas/L)	IT	CMIC (Colillas/L)	Malformaciones
Cigarrillo común (RCB)	0.68	0.34	1.95	0.25	Notocorda, enrollamiento anormal de intestino, malformaciones faciales, restricción del crecimiento	
Cigarrillo mentolado (MCB)	1.140	0.30	3.77	0.5	Edema, intestino, corazón, craneofaciales	
Cigarrillo electrónico (ECB)	26.8	15.58	1.72	10	Cola, edema leve, mal doblamiento en	

Los lixiviados de cigarrillo común y de cigarrillo mentolado demostraron poseer riesgo teratogénico para *Xenopus laevis* y organismos acuáticos. Los lixiviados de cigarrillo mentolado mostraron poseer mayor toxicidad posiblemente debido a la interacción de sus componentes con el mentol; por otra parte, los lixiviados de cigarrillo electrónico son 10 veces menos tóxicos que los cigarrillos tradicionales, sin embargo, aún poseen un ligero riesgo teratogénico (Parker & Rayburn, 2017).

2. Conclusiones

Desde su implementación, el ensayo FETAX ha demostrado ser una herramienta útil para la evaluación del riesgo tóxico de diversas sustancias durante fases vulnerables del desarrollo de anfibios, es posible obtener información en cuanto a la mortalidad, malformaciones e inhibición del crecimiento producidos por el xenobiótico de interés, dichos parámetros son importantes en estudios toxicológicos. Por otra parte, este ensayo posee diversas ventajas:

- Debido a las características anatómicas del organismo modelo, es posible observar las fases del desarrollo embrionario fácilmente, con un microscopio estereoscópico.
- Consta de 96 horas de duración.
- Es relativamente sencillo de llevar a cabo, siempre y cuando se tomen en cuenta los puntos críticos establecidos en el protocolo (ASTM E 1439-12)
- Es económico comparado con otros ensayos.
- Además de la evaluación de compuestos puros, permite evaluar mezclas complejas poco caracterizadas y sedimentos.

Este ensayo es una herramienta útil para evidenciar efectos tóxicos generados por xenobióticos pertenecientes a diversas clases en anfibios, así como para tomar medidas en cuanto al desarrollo de metodologías para la detección de contaminantes en cuerpos de agua y métodos de remoción de los mismos.

3. Referencias

Agency for Toxic Substances & Disease Registry. (2011). Toxic Substances Portal: Endosulfan. Retrieved October 17, 2018, from <https://www.atsdr.cdc.gov/substances/toxsubstance.asp?toxid=113>

Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2003). Toxic substances portal: Malathion. Retrieved October 17, 2018, from <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=522&tid=92>

American Society for Testing Materials. (2012). Standard guide for conducting the frog embryo teratogenesis assay - *Xenopus* (FETAX), E1439-12. *ASTM Standards on Biological Effects and Environmental Fate*, 11(05). <https://doi.org/10.1520/E1439-12>

Ames B. N., McCann J., and Y. E. (1975). Methods for detecting carcinogens and mutagens with the *Salmonella* mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutation Research*, 35, 247-364.

Arias-Estévez, M., López-Periago, E., Martínez-Carballo, E., Simal-Gándara, J., Mejuto, J. C., & García-Río, L. (2008). The mobility and degradation of pesticides in soils and the pollution of groundwater resources. *Agriculture, Ecosystems and Environment*, 123(4), 247–260. <https://doi.org/10.1016/j.agee.2007.07.011>

Aronson, J. K. (2016). Ritodrine. In J. K. B. T.-M. S. E. of D. (Sixteenth E. Aronson (Ed.), *Meyler's Side Effects of Drugs* (pp. 211–212). Oxford: Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53717-1.01412-8>

Bantle, J. A., Burton, D. T., Dawson, D. A., Dumont, J. N., Finch, R. A., Fort, D. J., ... Maurice, M. A. (1994). Initial interlaboratory validation study of FETAX: phase I testing. *Journal of Applied Toxicology: JAT*, 14(3), 213–223.

Bantle, J. A., Finch, R. A., Fort, D. J., Stover, E. L., Hull, M., Kumsher-King, M., & Gaudet-Hull, A. M. (1999). Phase III interlaboratory study of FETAX. Part 3. FETAX validation using 12 compounds with and without an exogenous metabolic activation system. *Journal of Applied Toxicology: JAT*, 19(6), 447–472.

Bantle, J., & Sabourin, T. (1991). Standard guide for conducting the frog embryo teratogenesis assay-*Xenopus* (FETAX). *American Society for Testing and*

Materials E1439, 98(Reapproved 2004), 1–20. <https://doi.org/10.1520/E1439-98R04.10.1520/E1439-12.2>

Benbrook, C. M. (2016). Trends in glyphosate herbicide use in the United States and globally. *Environmental Sciences Europe*, 28(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s12302-016-0070-0>

Bergman, H. L. (1985). *Effects of Aqueous Effluents from In Situ Fossil Fuel Processing Technologies on Aquatic Systems* (Vol. DOE/LC/104). Laramie, WY.

Biesinger, K. E., & Christensen, G. M. (1972). Effects of Various Metals on Survival, Growth, Reproduction, and Metabolism of *Daphnia magna*. *Journal of the Fisheries Research Board of Canada*, 29(12), 1691–1700. <https://doi.org/10.1139/f72-269>

Birhanli, A., & Ozmen, M. (2005). Evaluation of the toxicity and teratogenicity of six commercial textile dyes using the frog embryo teratogenesis assay-xenopus. *Drug and Chemical Toxicology*, 28(1), 51–65. <https://doi.org/10.1081/DCT-200039689>

Boğa Pekmezekmek, A., Binokay, U. S., Akillioğlu, K., & Sertdemir, Y. (2013). Evaluation of E330-induced developmental toxicity using FETAX. *Turkish Journal of Biology*, 37(3), 265–272. <https://doi.org/10.3906/biy-1204-24>

Boğa Pekmezekmek, A., Binokay, U. S., Seçilmiş, M. A., Kumcu, E., Şimşek, E., Akillioğlu, K., ... Özaykan, B. (2015). Evaluating the Teratogenicity of Ritodrine and Nifedipine using a Frog Embryo Teratogenesis assay (FETAX). *Drug and Chemical Toxicology*, 38(3), 254–265. <https://doi.org/10.3109/01480545.2014.947423>

Bonfanti, P., Colombo, A., Orsi, F., Nizzetto, I., Andrioletti, M., Bacchetta, R., & Vismara, C. (2004). Comparative teratogenicity of Chlorpyrifos and Malathion on *Xenopus laevis* development. *Aquatic Toxicology*, 70(3), 189–200. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2004.09.007>

Bonfanti, P., Saibene, M., Bacchetta, R., Mantecca, P., & Colombo, A. (2018). A glyphosate micro-emulsion formulation displays teratogenicity in *Xenopus laevis*. *Aquatic Toxicology*, 195, 103–113. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2017.12.007>

Bosisio, S., Fortaner, S., Bellineto, S., Farina, M., Del Torchio, R., Prati, M., ... Sabbioni, E. (2009). Developmental toxicity, uptake and distribution of sodium chromate assayed by frog embryo teratogenesis assay-Xenopus (FETAX). *Science of the Total Environment*, 407(18), 5039–5045. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.05.047>

Bruner, M. A., Rao, M., Dumont, J. N., Hull, M., Jones, T., & Bantle, J. A. (1998). Ground and Surface Water Developmental Toxicity at a Municipal Landfill: Description and Weather-Related Variation. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 39(3), 215–226. <https://doi.org/10.1006/eesa.1998.9999>

Collins, M. D., & Mao, G. E. (1999). Teratology of retinoids. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 39, 399–430. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.39.1.399>

Colombo, A., Saibene, M., Moschini, E., Bonfanti, P., Collini, M., Kasemets, K., & Mantecca, P. (2017). Teratogenic hazard of BPEI-coated silver nanoparticles to *Xenopus laevis*. *Nanotoxicology*, 11(3), 405–418. <https://doi.org/10.1080/17435390.2017.1309703>

Committee on Methods for Acute Toxicity Tests with Aquatic Organisms. (1975). *Methods for Acute Toxicity Tests with Fish, Macroinvertebrates, and Amphibians*. (Ecological research series EPA-600/3-75-009 96, Ed.). <https://doi.org/10.1520/E0729-96R14.2>

Dawson, D A, McCormick, C. A., & Bantle, J. A. (1985). Detection of teratogenic substances in acidic mine water samples using the frog embryo teratogenesis assay--*Xenopus* (FETAX). *Journal of Applied Toxicology: JAT*, 5(4), 234–244.

Dawson, Douglas A., Fort, D. J., Smith, G. J., Newell, D. L., & Bantle, J. A. (1988). Evaluation of the developmental toxicity of nicotine and cotinine with frog embryo teratogenesis assay: *Xenopus*. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 8(6), 329–338. <https://doi.org/10.1002/tcm.1770080603>

Domingo, J. L. (1989). Cobalt in the environment and its toxicological implications. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 108, 105–132.

Drug and Therapeutics Bulletin. (2014). Nicotine and health. *Drug and Therapeutics Bulletin*, 52(7), 78–81. <https://doi.org/10.1136/dtb.2014.7.0264>

Dumont, J. N., Schultz, W. T., Buchanan, Michelle V., & Kao, G. L. (1983). Frog Embryo Teratogenesis Assay: *Xenopus* (FETAX) — A Short-Term Assay Applicable to Complex Environmental Mixtures. In M. D. Waters, S. S. Sandhu, J. Lewtas, L. Claxton, N. Chernoff, & S. Nesnow (Eds.), *Short-Term Bioassays in the Analysis of Complex Environmental Mixtures III* (pp. 393–405). Boston, MA: Springer US. <https://doi.org/10.1007/978-1-4613-3611-2>

Dumont, J. N., Bantle, J. A., & Linder, G. (2003). The History and Development of FETAX (ASTM Standard Guide, E-1439 on Conducting the Frog Embryo Teratogenesis Assay-Xenopus). *Multiple Stressor Effects in Relation to Declining Amphibian Populations, ASTM STP 1*.

Dumont, J. N., & Schultz, T. W. (1980). Effects of coal-gasification sour water on *Xenopus laevis* embryos. *Journal of Environmental Science and Health . Part A: Environmental Science and Engineering*, 15(2), 127–138. <https://doi.org/10.1080/10934528009374918>

EFSA, E. F. S. (2005). What is caffeine ? How does the body process caffeine ? What are the risks ? Why did EFSA carry out its risk assessment ? How much caffeine do we consume ? *EFSA Scientific Opinion on the Safety of Caffeine*, 1–4. <https://doi.org/10.2805/618813>

Fort, D J, Stover, E. L., Bantle, J. A., Rayburn, J. R., Hull, M. A., Finch, R. A., & Gaudet-Hull, A. M. (1998). Phase III interlaboratory study of FETAX, Part 2: interlaboratory validation of an exogenous metabolic activation system for frog embryo teratogenesis assay--Xenopus (FETAX). *Drug and Chemical Toxicology*, 21(1), 1–14. <https://doi.org/10.3109/01480549809017846>

Fort, D J, Stover, E. L., Propst, T. L., Faulkner, B. C., Vollmuth, T. A., & Murray, F. J. (1998). Evaluation of the developmental toxicity of caffeine and caffeine metabolites using the frog embryo teratogenesis assay--Xenopus (FETAX). *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 36(7), 591–600. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(98\)00021-0](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(98)00021-0)

Fort, Douglas J., Propst, T. L., & Stover, E. L. (1996). Evaluation of the developmental toxicity of 4-Bromobenzene using frog embryo teratogenesis assay?Xenopus: Possible mechanisms of action. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 16(6), 307–315. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6866\(1996\)16:6<307::AID-TCM3>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6866(1996)16:6<307::AID-TCM3>3.0.CO;2-M)

Fort, Douglas J, Rayburn, J. R., & Bantle, J. A. (1992). Evaluation of Acetaminophen-Induced Developmental Toxicity using FETAX. *Drug and Chemical Toxicology*, 15(4), 329–350.

Gaudet-Hull, A. M., Rayburn, J. R., Bantle, J. A., Burton, D. T., Turley, S. D., Dawson, D. A., & Buchwalter, D. (1994). Fetax interlaboratory validation study: Phase II testing. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 13(10), 1629–1637. <https://doi.org/10.1002/etc.5620131012>

Groppelli, S., Pennati, R., De Bernardi, F., Menegola, E., Giavini, E., & Sotgia, C. (2005). Teratogenic effects of two antifungal triazoles, triadimefon and triadimenol, on *Xenopus laevis* development: craniofacial defects. *Aquatic Toxicology (Amsterdam, Netherlands)*, 73(4), 370–381. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2005.04.004>

Hauptman, O., Albert, D. M., Plowman, M. C., Hopfer, S. M., & Sunderman, F. W. J. (1993). Ocular malformations of *Xenopus laevis* exposed to nickel during embryogenesis. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 23(6), 397–406.

Haywood, L. K., Alexander, G. J., Byrne, M. J., Cukrowska, E., Haywood, L. K., Alexander, G. J., ... Cukrowska, E. (2016). *Xenopus laevis* embryos and tadpoles as models for testing for pollution by zinc , copper , lead and cadmium *Xenopus laevis* embryos and tadpoles as models for testing for pollution by zinc , copper , lead and cadmium, 7020(February). <https://doi.org/10.1080/15627020.2004.11657213>

Herkovits, J., Cardellini, P., Pavanati, C., & Perez-Coll, C. S. (1997). Susceptibility of early life stages of *Xenopus laevis* to cadmium. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 16(2), 312–316. <https://doi.org/10.1002/etc.5620160229>

Hsie, A. W., O'Neill, J. P., Sebastian, J. R. S., Couch, D. B., Brimer, P. A., Sun, W. N. C., ... Hsie, M. H. (1978). Quantitative Mammalian Cell Genetic Toxicology: Study of the Cytotoxicity and Mutagenicity of Seventy Individual Environmental Agents Related to Energy Technologies and Three Subfractions of a Crude Synthetic Oil in the CHO/HGPRT System. In *Application of Short-Term Bioassays in the Fractionation and Analysis of Complex Environmental Mixtures* (pp. 291–315). Boston, MA: Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-3611-2_12

Isidori, M., Piscitelli, C., Russo, C., Smutná, M., & Bláha, L. (2016). Teratogenic effects of five anticancer drugs on *Xenopus laevis* embryos. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 133, 90–96. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2016.06.044>

Ke, C., Liu, Q., Li, L., Chen, J., Zhao, C., Xu, J., & Li, L. (2018). Residual levels and risk assessment of eugenol and its isomers in fish from China markets. *Aquaculture*, 484, 338–342. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2017.07.034>

Kovacs, R., Bakos, K., Urbanyi, B., Kovesi, J., Gazsi, G., Csepeli, A., ... Horvath, A. (2016). Acute and sub-chronic toxicity of four cytostatic drugs in zebrafish. *Environmental Science and Pollution Research International*, 23(15), 14718–14729. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-5036-z>

Longo, M., Zanoncelli, S., Della Torre, P., Rosa, F., Giusti, A. M., Colombo, P., & Olliaro, P. (2008). Investigations of the effects of the antimalarial drug dihydroartemisinin (DHA) using the Frog Embryo Teratogenesis Assay-*Xenopus*

(FETAX). *Reproductive Toxicology*, 25(4), 433–441.
<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2008.02.004>

McKnight, U. S., Rasmussen, J. J., Kronvang, B., Binning, P. J., & Bjerg, P. L. (2015). Sources, occurrence and predicted aquatic impact of legacy and contemporary pesticides in streams. *Environmental Pollution*, 200, 64–76.
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2015.02.015>

Morgan, M. K. (1996). Teratogenic Potential of Atrazine and 2,4-D Using Fetax. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 48(2), 151–168.
<https://doi.org/10.1080/009841096161401>

Nations, S., Wages, M., Canas, J. E., Maul, J., Theodorakis, C., & Cobb, G. P. (2011). Acute effects of Fe(2)O(3), TiO(2), ZnO and CuO nanomaterials on *Xenopus laevis*. *Chemosphere*, 83(8), 1053–1061.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.01.061>

Nica, A., & Woinaroschy, A. (2010). Environmental assessment of citric acid production. *UPB Scientific Bulletin, Series B: Chemistry and Materials Science*, 72(3), 45–56.

Nunes, B., Antunes, S. C., Santos, J., Martins, L., & Castro, B. B. (2014). Toxic potential of paracetamol to freshwater organisms: A headache to environmental regulators? *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 107, 178–185.
<https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2014.05.027>
potential of paracetamol to freshwater organisms: A heada. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 107, 178–185. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2014.05.027>

Okorie, O. E., Bae, J. Y., Lee, J. H., Lee, S., Park, G. H., Mohseni, M., & Bai, S. C. (2014). Effects of different dietary cadmium levels on growth and tissue cadmium content in juvenile parrotfish, *oplegnathus fasciatus*. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 27(1), 62–68. <https://doi.org/10.5713/ajas.2011.11222>

Parker, T. T., & Rayburn, J. (2017). A comparison of electronic and traditional cigarette butt leachate on the development of *Xenopus laevis* embryos. *Toxicology Reports*, 4(June 2013), 77–82. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.01.003>

Peruzzo, P. J., Porta, A. A., & Ronco, A. E. (2008). Levels of glyphosate in surface waters, sediments and soils associated with direct sowing soybean cultivation in north pampasic region of Argentina. *Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)*, 156(1), 61–66. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2008.01.015>

Plowman, M. C., Peracha, H., Hopfer, S. M., & Sunderman, F. W. (1991). Teratogenicity of cobalt chloride in *Xenopus laevis*, assayed by the FETAX

procedure. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 11(2), 83–92. <https://doi.org/10.1002/tcm.1770110204>

Price, R. N. (2000). Artemisinin drugs: novel antimalarial agents. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 9(8), 1815–1827. <https://doi.org/10.1517/13543784.9.8.1815>

Puljak, L., Marin, A., Vrdoljak, D., Markotic, F., Utrobicic, A., & Tugwell, P. (2017). Celecoxib for osteoarthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5, CD009865. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009865.pub2>

Raval, N. P., Shah, P. U., & Shah, N. K. (2016). Adsorptive removal of nickel (II) ions from aqueous environment : A review, 179, 1–3.

Reid, J. L., Millar, J. A., & Struthers, A. D. (1983). Nifedipine--studies on its mechanism of action and interaction with other circulatory control mechanisms in man. *Postgraduate Medical Journal*, 59 Suppl 2, 98–103.

Richards, S. M., & Cole, S. E. (2006). A toxicity and hazard assessment of fourteen pharmaceuticals to *Xenopus laevis* larvae. *Ecotoxicology*, 15(8), 647–656. <https://doi.org/10.1007/s10646-006-0102-4>

Roberts J.L., & Morrow J.D. (2001). Analgesic–antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In L. L. E. Gilman A.G., Hardman J.G. (Ed.), *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. (10th ed, pp. 687–731). New York, NY.: McGraw Hill.

Rogers J. M., & Kavlock R. J. (1996). Developmental Toxicology. In and D. J. Klaassen C. D., Amdur M. O. (Ed.), *Casarett and Doull's Toxicology* (Fifth Edit). New York, NY.: McGraw-Hill.

Ross, L. G., & Ross, B. (2008). *Anaesthetic and Sedative Techniques for Aquatic Animals*. (L. G. Ross & B. Ross, Eds.). Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781444302264>

Schloss, P., & Williams, D. C. (1998). The serotonin transporter: a primary target for antidepressant drugs. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 12(2), 115–121. <https://doi.org/10.1177/026988119801200201>

Schultz, T. W., Dumont, J. N., Clark, B. R., & Buchanan, M. V. (1982). Embryotoxic and teratogenic effects of aqueous extracts of tar from a coal gasification electrostatic precipitator. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 2(1), 1–11.

Slaughter, E., Gersberg, R. M., Watanabe, K., Rudolph, J., Stransky, C., & Novotny, T. E. (2011). Toxicity of cigarette butts, and their chemical components, to marine and freshwater fish. *Tobacco Control, 20 Suppl 1*, i25-9. <https://doi.org/10.1136/tc.2010.040170>

Smutná, M., Priebojová, J., Večerková, J., & Hilscherová, K. (2017). Retinoid-like compounds produced by phytoplankton affect embryonic development of *Xenopus laevis*. *Ecotoxicology and Environmental Safety, 138*(August 2016), 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2016.12.018>

Sumathi, M., Kalaiselvi, K., Palanivel, M., & Rajaguru, P. (2001). Genotoxicity of textile dye effluent on fish (*Cyprinus carpio*) measured using the comet assay. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 66*(3), 407–414.

Sunderman, F. W. J., Plowman, M., & Hopfer, S. (1991). Embryotoxicity and Teratogenicity of Cadmium Chloride in *Xenopus laevis*, Assayed by the FETAX Procedure. *Annals of Clinical and Laboratory Science, 21*(6), 381–391. <https://doi.org/0091-7370/91/1100-0381>

Trivedi, B., Saxena, D. K., Murthy, R. C., & Chandra, S. V. (1989). Embryotoxicity and fetotoxicity of orally administered hexavalent chromium in mice. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 3(4), 275–278.

United States Environmental Protection Agency. (2016). Pesticides: registration. Retrieved October 16, 2018, from https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/html/triadimefon_triadimenol_fs.html#health

University of Hertfordshire. (2018). PPDB: Pesticide Properties DataBase. Retrieved September 17, 2018, from <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/footprint/es/Reports/371.htm>

von Keutz, E., & Schluter, G. (1998). Preclinical safety evaluation of cerivastatin, a novel HMG-CoA reductase inhibitor. *The American Journal of Cardiology, 82*(4B), 11J-17J.

Vrskova, D., & Modra, H. (2012). Evaluation of the developmental toxicity of 2-phenoxyethanol and clove oil anaesthetics using the Frog Embryo Teratogenesis Assay: *Xenopus* (FETAX). *Veterinarni Medicina, 57*(5), 245–250. <https://doi.org/10.17221/5955-VETMED>

Whitney, K. D., Seidler, F. J., & Slotkin, T. A. (1995). Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: cellular mechanisms. *Toxicology and Applied Pharmacology, 134*(1), 53–62. <https://doi.org/10.1006/taap.1995.1168>

Yoon, Y.-H., Kim, J. Y., Bae, Y. C., Nam, S.-W., Cho, H.-J., Lee, S., & Park, M.-J. (2018). Evaluation of the toxic effects of celecoxib on *Xenopus* embryo development. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.03.002>

Yoshioka, H., Nonogaki, T., Fukuishi, N., Shinohara, Y., Hwang, G.-W., Ohtani, K., & Miura, N. (2017). Chronotoxicity of bromobenzene-induced hepatic injury in mice. *The Journal of Toxicological Sciences*, 42(2), 251–258. <https://doi.org/10.2131/jts.42.251>

Yu, S., Wages, M. R., Cai, Q., Maul, J. D., & Cobb, G. P. (2013). Lethal and sublethal effects of three insecticides on two developmental stages of *xenopus laevis* and comparison with other amphibians. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 32(9), 2056–2064. <https://doi.org/10.1002/etc.2280>

ISBN: 978-607-99510-0-9



Contribuciones Selectas en Ecotoxicología y Química Ambiental se terminó de editar en agosto de 2021, por la Asociación Mesoamericana de Ecotoxicología y Química Ambiental, A.C. (AMEQA). La coordinación editorial estuvo a cargo de Leobardo Gómez Olivan. Diseño de portada: Hariz Islas Flores/ Leopoldo I. Flores.