



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

LICENCIATURA EN INGENIERÍA INDUSTRIAL

Análisis del efecto generado en soltrim
(trimetoprima/sulfametoxazol) en solución
acuosa, tras su exposición a un plasma de aire

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
INGENIERA INDUSTRIAL

PRESENTA

SINAI ANGEL ORTEGA

DIRECTOR: DR. FIDEL BENJAMÍN ALARCÓN
HERNÁNDEZ

COORDIRECTORA: DRA. MARÍA DEL CARMEN
FUENTES ALBARRÁN

COORDIRECTOR: DR. JOSÉ LUIS GADEA PACHECO



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS



Ayala, Morelos a 10 de noviembre del 2020.

DRA. JOSEFINA VERGARA SÁNCHEZ
DIRECTORA DE LA EESX
P R E S E N T E

Por medio del presente, los revisores de la tesis que lleva por título **ANÁLISIS DEL EFECTO GENERADO EN SOLTRIM (TRIMETOPRIMA/SULFAMETOXAZOL) EN SOLUCIÓN ACUOSA, TRAS SU EXPOSICIÓN A UN PLASMA DE AIRE.** Que ha realizado la pasante de la Licenciatura en **Ingeniería Industrial, Sinai Angel Ortega,** otorgamos nuestro voto de aprobación para su impresión por haberse realizado las correcciones consideradas pertinentes de nuestra parte.

Atentamente
Por una humanidad culta
Una universidad de excelencia

M.C.I. María Lucrecia Díaz Flores

Dr. Esteban Montiel Palacios

Dr. José Luis Gadea Pacheco

Dra. María del Carmen Fuentes Albarrán

Dr. Fidel Benjamín Alarcón Hernández



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

FIDEL BENJAMIN ALARCON HERNANDEZ | Fecha:2020-11-20 14:05:41 | Firmante

m1SlcuKqG65QFPy3NwFkhFqfh/Qh7fOzW11yX66IKLY6ft68Lw5zY2wjKF65BZTo/LA1vW3J+VSqksqYAUJ2CzipOjowKGCRC8COM0N4OVTPH9YU8AOzrPCp4jiOFRC+y2kFgQOe0Fgl4jZrbg9Z7Ck+AQ9S/aW0YPzI7LGOYfs40ozdW2D4s/YWsvbilk+8/R95cKbGh4/u4DbCfcO5QkOfkZwVDVr23JLbdNMu0b/EMDK9i+Tz2/Y0sP+FO0SjmUZbGeAi/0sGUydQla9VGccU3rne9wPPZV6ycADSF6rVoLkJOMfIU3neylG6FoVfVknypwVTxiHg==

MARIA LUCRECIA DIAZ FLORES | Fecha:2020-11-23 02:39:37 | Firmante

UGO2oSDNw+UTde9851ZzbLuqDrOwvruSxQWjCXBlaPQqzx1yPTLgKFRkNR2XGEs8gG1MV0JG6v1sFyBkzS64jZsqv4oj6zYdyi3mXHCqkR x7bhq1v/zre2U8ms98/hZeO5YZOetqKU5qnWH0hLD9ahWb0gM/U3P0xjMvUSjl7CqLREBruFfnwzO90RqgP8N7fx3/LSY+v6rq7T8aaBXRZDP2L/hnO/V/WbXUgYzBcb0GrD/J0cSF6vY1sf1VBUzy8m0IXb/N2qYnMjw/lz5EmYAAKH1q5oT2aPYiL3OHFYpPQJ7VNP1XX/ZNcKMZx68F6Nf6y3w36Wcx5elw==

JOSE LUIS GADEA PACHECO | Fecha:2020-11-23 15:05:34 | Firmante

D4bew06ydvW9jh38OshulySjgCe6c0PFwEVLfXKKXaGNUlwBFSUEzdvzAXZ9MRWMe0pt1Y4BqNhz6iSb8T25IM2ECX3TqStxSTyvW1s1QKDYzxfxlw1/NBNcP8455JKWLHP1/aZDlvzK2hrWZhdKTyoaUY9SkvAyzRCZ6J4LQoQbQhYqnEQInNVjWTjfc9sMntMzGNkEAtpvK6Kd2wyKhtF/3GRvfy18m4VSWNhlPVFMb9eBsOa+OCgKdsjbrqmF9nAsewuo4UMRaBvd3mk2NcChN3VX2Zl3rXl8MJUxk2AzXenZnLI8sqJMoC+WIA11ayYcJFav2xzn/A+XSQ==

MARIA DEL CARMEN FUENTES ALBARRAN | Fecha:2020-11-24 13:06:36 | Firmante

pEHxL81ZILc9kLhAJIYrp9l/eP1FVVUVPQZAE8jvE+1Z8T1y1RLFjiMs3ds3j2J9Y7sKlcR8I2hpoLLAC85G6m5I7EOXILHPjSdyLdRHDO7PfnKnqhEECZjqB8PDe1ReEY364AGGFxggYavCje2ILFDE1pn3eUN78vHfsv0LrEE3VD+Qqq9sghoH+UOd+TpzQLmK5y567zVM6hrL0oE2j9CSSpmZLBG8o8m/pDER3K4+sZr1iuxEwVuh1YTGhLN6zz1kH0ACwo3W4xs3o3Z8j6Q6lt0CApYUJIEdyQACPxg7PIMyOKC+ixPSI9opQjVnEfnzCM4qI5DE30li8Ew==

ESTEBAN MONTIEL PALACIOS | Fecha:2020-11-24 21:31:35 | Firmante

H+fq9qGxatvTtGpcxuOulChC1EJBEDIERYbj97pIBHAWQ3v4l9lMhYfm4lXqK7N1/1HbfVmwIv3/hXFrGOOeHtGcJOg/OkzaXAZdS8RjMUJECXfwGcGFC01bK4aBANbjfopvYdCKk5gdnEz4k4rWP/DoNd1o+nNYh7u3nR+XidCwCR6C7YOIwvoC/8pvt/iplHfmXLMVAIPi60/UHyB1H9wxRWHPiHkQ5EV5V+0TFjzu+paouiUcOPUUG+58dgNREwBDJ5xaKCRaUv0vXQGFBI5ajFX6d8LQ7pMw4hYPu7PezuaX5i4fdw2nPJkSMhX0lkrLJ6G4ER0hgung==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



gVGi40

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/gCONNTWUEKndnRRnzO5h9dOM87YrubB>



Índice

Lista de figuras	6
Lista de tablas	7
Lista de abreviaturas siglas simbolos	8
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	9
1.2. Hipótesis	13
1.3. Objetivos	13
1.3.1. Objetivo General	13
1.3.2. Objetivos particulares	13
Capítulo II. Marco teórico	14
II.1. Fármacos	14
II.1.1. Farmacovigilancia	15
II.1.2. Ecofarmacovigilancia.	16
II.2. Soltrim (sulfametoxazol/trimetoprima)	21
II.3. Plasmas	24
II.4. Parámetros de calidad del agua	29
II.4.1. Parámetros Físicos	29
II.4.1.1Temperatura	29
II.4.2. Parámetros químicos	29
II.4.2.1. Demanda Química de Oxígeno (DQO)	29
II.4.2.2. Absorbancia	30
II.4.2.3. pH (potencial de hidrógeno)	32
II.4.2.4. Ensayos de toxicidad	33
Capítulo III. Desarrollo experimental	37
III.1. Dispositivo experimental	37
III.2. Preparación de la solución soltrim (sulfametoxazol/trimetoprima)	38
III.3. Solución expuesta al plasma	39
III.4. Muestreo	40

III.5. Indicadores de calidad del agua	41
III.5.1. Temperatura	41
III.5.2. Determinación del potencial de hidrógeno (pH)	42
III.5.3. Determinación de absorbancia	42
III.5.4. Evaluación de Demanda Química de Oxígeno (DQO), al inicio y al final del tratamiento	43
III.5.5. Realización de bioensayo	45
III.5.6. Curva de calibración de toxicidad	47
Capítulo IV. Resultados y discusión	49
IV.1. Temperatura	49
IV.2 Potencial de Hidrógeno (pH)	50
IV.3. Absorbancia	51
IV.4. Demanda química de oxígeno	54
IV.5. Bioensayo de toxicidad con semilla de lechuga (<i>Lactuca sativa L.</i>)	56
Capítulo V. Conclusiones	58
Bibliografía	61

Lista de figuras

- Figura 1.** Fuente de entrada de los desechos farmacéuticos al medio ambiente a partir de la prescripción. (Castro Pastrana, et al., 2015). 20
- Figura 2.** Composición química del sulfametoxazol y trimetoprima (online). 21
- Figura 3.** Espectro de absorción (Neira M., 2010) 32
- Figura 4.** Morfología de la semilla y plántula de lechuga (*Lactuca sativa* L.). (Castillo G., 2004). 35
- Figura 5.** Diagrama del dispositivo experimental. 38
- Figura 6.** Bioensayo de toxicidad del fármaco soltrim. 46
- Figura 7.** Curva de calibración del fármaco soltrim en solución acuosa, a temperatura de germinación de 25 °C. 48
- Figura 8.** Temperatura de la solución al ser expuesta al plasma. 49
- Figura 9.** Comportamiento del pH de la solución soltrim expuesta al plasma. 50
- Figura 10.** Absorbancia de la solución de interés como función del tiempo de exposición al plasma. 52
- Figura 11.** Tonalidad de la solución al finalizar el tratamiento de exposición al plasma en el tratamiento sin agitación. 53
- Figura 12.** Tonalidad de la solución al finalizar el tratamiento de exposición al plasma en el tratamiento con agitación. 54
- Figura 13.** Comportamiento de la demanda química de oxígeno de la solución de soltrim al inicio (T0) y final (T10) de cada tratamiento (con agitación y sin agitación). Diferencia de

potencial aplicada: 4000 V, Corriente eléctrica aplicada: 30 mA. En el punto (T0) no se aplica tratamiento. 55

Figura 14. Porcentaje de germinación de semillas de lechuga *Lactuca sativa* respecto al tiempo de exposición al plasma de la solución soltrim. Control (-) agua destilada. Control (+) Solución de soltrim. 56

Lista de tablas

Tabla 1. Características fisicoquímicas de los medicamentos detectados en el agua. 23

Tabla 2. Especificación de los parámetros utilizados para cada tipo de tratamiento (1, sin agitación), (2, con agitación). 39

Tabla 3. Porcentaje de germinación (% G) en función de la concentración (C) del fármaco soltrim en solución acuosa. 47

Lista de abreviaturas siglas símbolos

pH: potencial de hidrógeno

DQO: demanda química de oxígeno

DBO: demanda bioquímica de oxígeno

mg: miligramos

mL: mililitros

kV: kilovoltios

mA: miliampers

min: minutos

V: voltaje

°C: grados centígrados

mm: milímetros

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

Desde hace ya algún tiempo, ha ido creciendo la concientización sobre el cuidado del medio ambiente, principalmente si se habla del compuesto de vital importancia para el desarrollo de los organismos, es decir el agua.

Actualmente uno de los desafíos más grandes a nivel mundial es garantizar la calidad de los recursos hídricos, dado que cotidianamente se vierten a los ecosistemas acuáticos desechos industriales, urbanos y productos utilizados para el bienestar humano a través de las aguas residuales, las cuales deben ser tratadas.

Dicha situación ha impulsado en la última década, el desarrollo de nuevas tecnologías de tratamiento de aguas residuales, que permitan disponer de aguas con las características que se requiere según su uso posterior.

En general, el sector farmacéutico es uno de los más grandes y redituables a nivel mundial. La industria cuenta con grandes empresas transnacionales, las cuales cada año invierten grandes cantidades en actividades para el desarrollo de nuevos productos, con la finalidad de mejorarlos y también de crear nuevos tratamientos.

México es el segundo mercado más grande de América Latina en la industria farmacéutica, y es un importante productor de medicinas de alta tecnología, incluyendo antibióticos, antiinflamatorios y tratamientos contra el cáncer, entre otros. Asimismo, 14 de las 15 principales empresas a nivel internacional se encuentran ubicadas en el país, por lo que México se ha posicionado como uno de los principales centros manufactureros del sector a nivel mundial, lo cual lo hace un potencial generador de contaminantes emergentes industriales y sanitarios farmacéuticos. (Pérez, 2013).

Los contaminantes catalogados como contaminantes emergentes se caracterizan por una alta persistencia y baja degradación en el ambiente, éstos requieren investigación ya que son compuestos de los cuales no se sabe nada o se sabe poco sobre el impacto que podrían llegar a tener en la naturaleza o en cualquier forma de vida.

Desde esta perspectiva, los grupos de compuestos más investigados por sus efectos adversos sobre los ecosistemas (disrupción endócrina, microorganismos resistentes a antibióticos, metabolitos reactivos) son los detergentes, los productos farmacéuticos, productos de cuidado personal, hormonas, edulcorantes, pesticidas, drogas ilícitas y sus metabolitos, así como las fragancias, los aditivos de gasolinas y los retardadores de flama.

La persistencia de estos compuestos en el medio acuático depende de sus propiedades químicas como: solubilidad, volatilidad, absorción, biodegradación, polaridad y estabilidad; estos factores afectan la eficiencia de los procesos de tratamiento de las aguas residuales donde son transportados y, por ende, el grado de remoción de estos contaminantes. (Zacarías, et al., 2017).

Existen cientos de contaminantes, sin embargo, será emergente aquel que, por su elevado consumo, persistencia y/o afectación a la salud humana sea importante y urgente identificar. De todos los contaminantes emergentes, los fármacos son los que requieren mayor estudio, y en particular los antibióticos. Una característica importante de los fármacos es que ejercen su acción incluso en concentraciones enormemente bajas.

Actualmente, existen numerosas técnicas de separación de contaminantes como la decantación, centrifugación, tecnologías de filtración (microfiltración, ultrafiltración y nano filtración), entre otras, que se pueden utilizar para retener partículas en suspensión, e incluso sustancias disueltas en un fluido.

Para el tratamiento de aguas con contaminantes emergentes, se usan las tecnologías avanzadas de oxidación entre otras, algunas de ellas son: la fotocatalisis heterogénea

empleando energía solar, en especial con dióxido de titanio inmovilizado, la técnica de electro-oxidación usando ánodos de Ti/SnO_2 , Ti/IrO_2 , y Ti/PbO_2 en presencia de cloruro de sodio.

Para el análisis de contaminantes, se han empleado fundamentalmente la cromatografía de gases y líquidos con espectrometría de masas, pero la tendencia es emplear, tanto en una como en otra, la espectrometría de masas en tándem para poder diferenciar entre posibles isómeros (Petrovic et al., 2005).

Una alternativa para la degradación de fármacos podría ser el uso de plasma, este es el cuarto estado de agregación de la materia, se encuentra en estado fluido similar al estado gaseoso, pero en el que determinada proporción de sus partículas están cargadas eléctricamente (ionizadas), el plasma se puede caracterizar como un gas ionizado, el cual puede generarse utilizando una diferencia de potencial determinado.

La diferencia de potencial permite un paso de corriente eléctrica entre los electrodos a través del aire y una solución acuosa con el contaminante, con la consiguiente oxidación de algunas especies en la superficie de uno de los electrodos (ánodo) y la reducción de otras en el otro (cátodo). El líquido en el que se provoca la reacción química debe ser conductor y contener sustancias capaces de oxidarse o reducirse. El uso de plasmas tiene muchas ventajas, pues no se generan subproductos tóxicos, tiene la bondad de que opera a presiones y temperaturas cercanas al ambiente, minimiza residuos secundarios, puede eliminar residuos orgánicos peligrosos y no requiere catalizadores.

Desde esta perspectiva, un plasma de aire puede utilizarse para estudiar el efecto que genera sobre un fármaco como el soltrim, el cual es un medicamento a base de una asociación sinérgica de trimetoprima y sulfametoxazol.

Este medicamento en particular cuando se administran por vía oral, las concentraciones plasmáticas de ambas están generalmente en una proporción de

trimetoprima/sulfametoxazol 1:20. En la orina esta relación puede variar de 1:1 a 1:15, dependiendo del pH, la excreción aumenta en la orina alcalina.

Cerca de 50% de trimetoprima y de 50% de sulfametoxazol administrados se excreta en la orina en 24 horas.

Las dos sustancias se absorben en forma rápida y casi completa en la porción superior del tracto gastrointestinal tras la administración oral.

Las dos sustancias, así como sus respectivos metabolitos, se eliminan por filtración glomerular y secreción tubular; ambas sustancias activas dan concentraciones en la orina considerablemente mayores que las concentraciones en la sangre.

En general, se excretan pequeñas cantidades del medicamento trimetoprima/sulfametoxazol en las heces, leche materna, bilis y otras secreciones corporales, por lo que es evidentemente un contaminante emergente que requiere ser estudiado en lo referente a la degradación en medio acuoso y cambios de toxicidad considerando su exposición a un plasma de aire.

1.2. Hipótesis

La aplicación de un plasma físico de aire a una solución acuosa de soltrim (sulfametoxazol/trimetoprima), reduce los niveles de concentración de la solución y la toxicidad.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo General

Evaluar el cambio generado en una solución de soltrim expuesta a un plasma de aire a presión atmosférica respecto de la concentración y la toxicidad, tanto en reposo como en agitación.

1.3.2. Objetivos particulares

1. Adaptar un dispositivo experimental para la generación del plasma físico de aire en presencia de la solución acuosa que permita tomar las medidas necesarias.
2. Observar las diferencias en el comportamiento de la solución acuosa de soltrim tanto en reposo como en agitación, al ser sometida a un plasma de iguales características.
3. Evaluar los efectos en la solución de soltrim (en reposo y en agitación) tras su exposición a un plasma de iguales características mediante los cambios cuantificados de temperatura, absorbancia, pH, DQO y toxicidad.

Capítulo II. Marco teórico

II.1. Fármacos

En los años más recientes se reconoce que los compuestos farmacéuticos activos en el ambiente acuático constituyen uno de los eventos emergentes en la química ambiental, originados por la disposición de las aguas residuales municipales, hospitalarias y de producción, tratadas o no. Su presencia crea resistencia antibiótica, afectan los procesos biológicos de tratamiento y no son eliminados durante las etapas de potabilización del agua.

Uno de los mayores retos en todo el mundo es la cantidad limitada de agua no contaminada y aprovechable para diferentes usos futuros, como la producción de alimentos y bebidas.

Alrededor de 3000 medicamentos diferentes se emplean con distintos propósitos, tales como: antibióticos, reguladores de lípidos, agentes citostáticos, beta-bloqueadores, analgésicos, antiinflamatorios y antiepilépticos, entre otros. Estos compuestos se transforman frecuentemente en el organismo y una mezcla de medicamentos y/o sus metabolitos son excretados por los pacientes. A su vez, los medicamentos se descargan en los hospitales y en las casas, a través de las aguas residuales, las cuales pueden llegar a las plantas de tratamiento.

En los años más recientes, se reconoce que la presencia y el destino de los compuestos farmacéuticos activos en el ambiente acuático constituye uno de los eventos emergentes en la química ambiental.

Los aspectos más significativos son: la variación de la composición de los vertimientos, su identificación como fuentes de contaminación orgánica, la afectación del óptimo

funcionamiento de procesos biológicos de tratamiento, por la presencia de antibióticos y desinfectantes.

Los compuestos farmacéuticos activos generan efectos tóxicos crónicos tales como: estrogénicos, genotóxicos, cancerígenos y teratogénicos, así como resistencia antibiótica. Además, se detectan medicamentos y se cuantifican indicadores de contaminación en las corrientes de aguas residuales, ríos, aguas superficiales y subterráneas, donde descargan los efluentes, tratados o no. (Ramos Alvarino, 2009).

II.1.1. Farmacovigilancia

El conocimiento de la toxicidad derivada del consumo o aplicación de medicamentos genera especial preocupación entre los pacientes, los prescriptores, los dispensadores y las autoridades regulatorias.

Las reacciones adversas son una causa importante, no sólo de consulta médica, sino también de ingreso hospitalario y, en ocasiones, de muerte del paciente. Además, en los últimos años se han retirado del mercado numerosos medicamentos no sólo como consecuencia de la relación riesgo-beneficio desfavorable no identificada cuando se autorizó la comercialización.

La farmacovigilancia es una actividad que cada vez requiere mayor atención por parte de la industria farmacéutica y las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, en particular de las unidades hospitalarias.

II.1.2. Ecofarmacovigilancia.

La presencia de medicamentos como contaminantes del medio ambiente se ha convertido en un tema de investigación reciente lo que ha requerido de una expansión del papel tradicional de la farmacovigilancia.

La ecofarmacovigilancia se define como la ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos u otros problemas relacionados con la presencia de los productos farmacéuticos en el medio ambiente, que afectan a humanos y a otras especies animales.

Debido a su alcance, la ecofarmacovigilancia se considera una rama de la farmacovigilancia que expande el papel tradicional y mundialmente regulado de esta última, hacia una disciplina emergente que aún tiene muchos retos por afrontar para poder ponerla en práctica.

A pesar de su sólida definición, la ecofarmacovigilancia todavía no está formalmente desarrollada y se encuentra pobremente regulada en la mayor parte del mundo. La literatura científica carece aún de publicaciones sobre programas integrales de ecofarmacovigilancia ya implementados que puedan usarse como modelo y que cuenten al menos con resultados preliminares. (Castro Pastrana, et al., 2015).

La falta de regulación de los compuestos con potencial tóxico para el medio ambiente es un problema generalizado a nivel global ya que, de las más de 100 millones de sustancias químicas registradas actualmente en las bases de datos mundiales, sólo un 0.03% están reguladas a pesar de que muchas son clasificadas como 'contaminantes emergentes' debido a que tienen el potencial de causar daños a la salud o al ambiente aún en muy bajas concentraciones.

Los fármacos entran dentro de esta clasificación y, particularmente algunos de ellos ya se encuentran listados como contaminantes de potencial importancia para México en función de sus volúmenes de uso, interés toxicológico, sus mecanismos de acción y su relevancia para la salud pública; algunos ejemplos son: etinilestradiol, ibuprofeno, diclofenaco, nimesulida, ketoprofeno, ácido clofíbrico, bezafibrato, carbamazepina, dexametasona, amlodipino, metoprolol, sildenafil, sulfametoxazol, trimetoprima, ciprofloxacino, cloranfenicol, entre otros.

Precisamente por el vasto conocimiento que ya se tiene de la presencia e impacto de los medicamentos sobre el medio ambiente, es necesario y urgente investigar, gestionar, minimizar y prevenir sus efectos ecotóxicos en todas y cada una de las fases del ciclo de vida de los medicamentos; desde su diseño, fabricación, venta y distribución, hasta su prescripción, dispensación, uso y disposición.

En general, para valorar el peligro que una sustancia química puede representar cuando ingresa a los compartimentos ambientales (agua, suelo, aire, organismos vivos) se emplea un conjunto de parámetros que permiten evaluar la afinidad de la sustancia por los diferentes compartimentos. Estos son: las propiedades físico-químicas de la sustancia, su partición ambiental, la degradación química y biótica que sufre, su potencial de acumulación y su toxicidad.

En materia de toxicología ambiental, las propiedades fisicoquímicas de mayor interés de un fármaco son su solubilidad en agua, su coeficiente de partición octanol/agua (K_{ow}), el cual indica el carácter hidrófilo o hidrófobo de una sustancia, es decir su mayor o menor tendencia a disolverse en disolventes polares como el agua, o en disolventes apolares, como los disolventes orgánicos, su presión de vapor y su coeficiente de adsorción (K_{oc}). Estas propiedades influyen en la distribución y desplazamiento que tenga un fármaco en y entre los diferentes compartimentos ambientales (partición o movilidad ambiental).

Fármacos con alta solubilidad en agua no tienden a acumularse en el suelo ni en la biota porque son sustancias muy polares, y muy probablemente se degraden preferentemente por hidrólisis química. Por el contrario, fármacos con altos valores de K_{ow} tienen alta probabilidad de adsorberse en suelos y de acumularse en organismos vivos, considerándose más peligrosos. Asimismo, una sustancia con un valor elevado de K_{oc} , tenderá a adsorberse, y por ende, ocasionaría problemas en los organismos vivos, tales como un desarrollo lento, malformaciones, y en el peor de los casos su muerte.

En cuanto a degradación en el medio ambiente, un fármaco puede sufrir degradación química principalmente por hidrólisis (en el medio acuoso) o por fotólisis (en la atmósfera), así como biodegradación aerobia o anaerobia por microorganismos.

Estos procesos confieren a cada fármaco una vida media ambiental, es decir, un tiempo específico que le toma a la cantidad presente en el ambiente en reducirse a la mitad por medio de degradación; y por lo tanto, indican la estabilidad de la sustancia en el ambiente (persistencia).

Cuanto más persistente sea una sustancia, mayor será su peligrosidad, ya que aumentan las probabilidades de que se movilice en el ambiente y de que interactúe con los seres vivos antes de degradarse.

Además, cuando la contaminación ambiental ocurre por sustancias muy persistentes, las medidas correctivas tardarán mucho tiempo en dar resultados apreciables. Por ejemplo, fármacos con altos valores de presión de vapor, parcialmente solubles en agua y con moderada persistencia, se evaporarían lentamente en el ambiente integrándose a los ciclos biogeoquímicos, en especial al del agua, y por lo tanto, podrían llegar a sitios muy remotos de aquél en el que entraron al ambiente.

Asimismo, los fármacos persistentes que hayan quedado adsorbidos en las partículas del suelo también pueden moverse por la erosión y los vientos y, una vez en la atmósfera,

volver a depositarse en la superficie con las lluvias o por deposición seca (transferencia de contaminantes gaseosos o material particulado hacia la superficie de la tierra).

Es importante resaltar que no existe un criterio unánime para definir la persistencia de una sustancia, por lo que cada país establece sus propios criterios.

Para entender cómo se comporta un medicamento en el ambiente, se necesita conocer cierta información sobre las propiedades físico-químicas del mismo, así como las características del medio ambiente y geográficas, del lugar donde se encuentra.

Con la complejidad y cantidad de datos requeridos, no siempre se puede predecir exactamente lo que ocurrirá con un medicamento cuando ha entrado en el ambiente. A lo anterior se le puede sumar que los datos de las investigaciones son obtenidos en condiciones controladas de laboratorio y con cantidades conocidas del medicamento, lo cual no ocurre en la naturaleza.

A pesar de lo complejo del problema, los científicos han logrado determinar características físico-químicas cuantificables para los medicamentos, como son la solubilidad, la presión de vapor, la constante de la ley de Henry (la cantidad de gas disuelta en un líquido a temperatura constante es proporcional a la presión parcial del gas sobre el líquido), el coeficiente de partición octanol-agua, entre otras. Con esta información pueden predecirse el lugar donde pudiera encontrarse un medicamento en dependencia de su concentración.

Se debe de tener en cuenta que un medicamento no permanece intacto por tiempo indefinido en el medio ambiente, ya que con el tiempo puede sufrir una transformación, influenciado por los microorganismos, la actividad química, el pH, el clima, entre otros. (Castro Pastrana, et al., 2015).

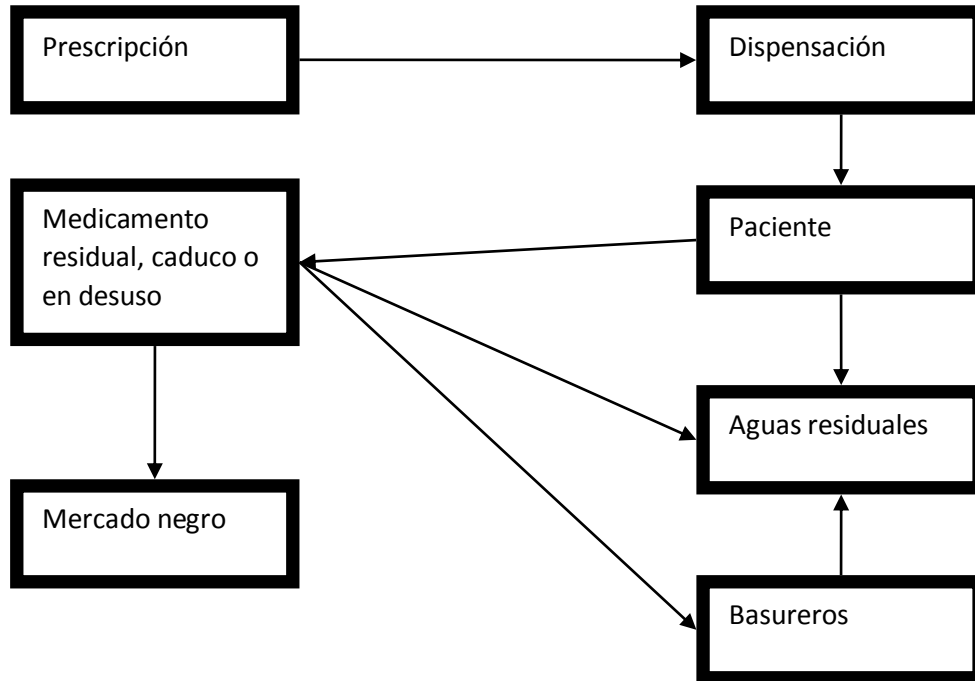


Figura 1. Fuente de entrada de los desechos farmacéuticos al medio ambiente a partir de la prescripción. (Castro Pastrana, et al., 2015).

Debido al alto consumo del medicamento en la actualidad, el agua residual se encuentra repleta de estos en pequeñas cantidades, lo cual hace que al irse juntando o quedando en el medio acuoso, perjudique a los microorganismos vivientes, evitando que se desarrollen adecuadamente.

II.2. Soltrim (sulfametoxazol/trimetoprima)

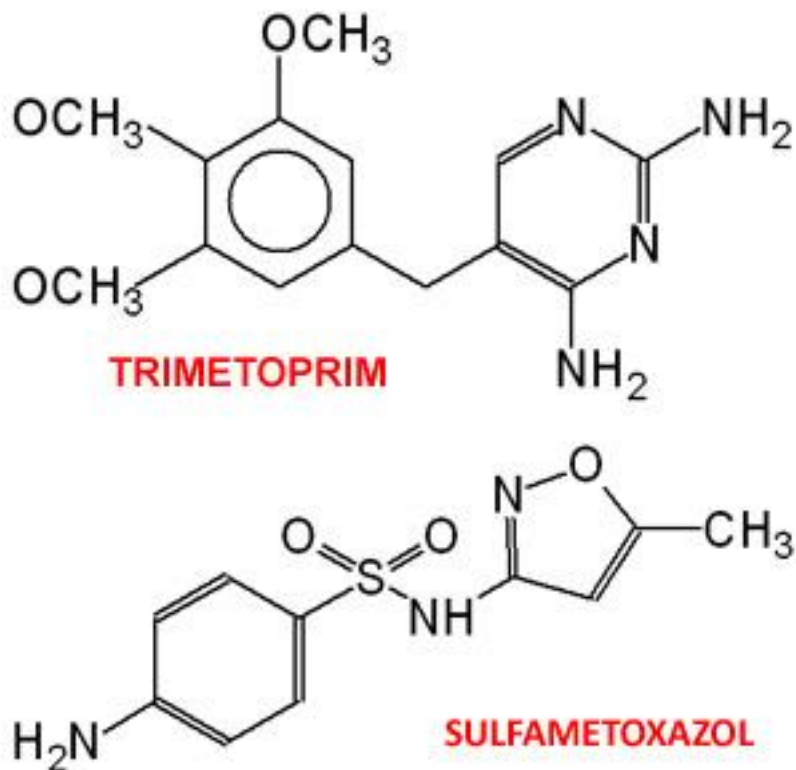


Figura 2. Composición química del sulfametoxazol y trimetoprima (online).

El soltrim (sulfametoxazol-trimetoprima), también conocido como cotrimoxazol o bactrim (nombre comercial más famoso), es un antibiótico popular compuesto de dos agentes antimicrobianos, sulfametoxazol y trimetoprima, que actúan en sinergia contra una gran variedad de bacterias.

El soltrim es un antibiótico tan importante que hace parte de la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que es un catálogo que contiene los medicamentos esenciales del sistema básico de salud en el mundo.

Las sustancias sulfametoxazol y trimetoprima actúan secuencialmente mediante el bloqueo de las enzimas responsables de producir ácido fólico por las bacterias. El ácido fólico es una de las sustancias necesarias para la síntesis y reparación del ADN.

Por separado, ambos sulfametoxazol como trimetoprima tienen acción bacteriostática; en otras palabras, detienen el crecimiento de bacterias, por lo que dificulta su reproducción, facilitando la tarea del sistema inmune contra estos gérmenes. Por lo tanto, paralizan la reproducción de las bacterias, pero no las matan.

Cuando se administran juntos, sin embargo, el sulfametoxazol y la trimetoprima adquieren potencial bactericida, es decir, son capaces de matar las bacterias susceptibles, actuando de manera similar a la mayoría de los antibióticos.

El sulfametoxazol-trimetoprima es un antibiótico usado en la práctica médica desde la década de 1970.

El soltrim es eficaz contra una variedad de gérmenes, incluyendo una buena parte de los causantes de cuadros como: infección del tracto urinario (cistitis y pielonefritis), prostatitis, otitis media, exacerbaciones de la bronquitis crónica, diarrea bacteriana y neumocistosis.

En la tabla 1 se reportan algunas características físico-químicas de los medicamentos sulfametoxazol y trimetoprima.

Tabla 1. Características fisicoquímicas de los medicamentos sulfametoxazol y trimetoprima detectados en el agua.

Medicamento	Peso molecular g mol ⁻¹	Solubilidad en agua (25 °C) mg L ⁻¹	Constante ley de Henry (25°C) atm·m ³ mol ⁻¹	Presión de vapor (25 °C) mm Hg	Constante de disociación, pKa	Coefficiente octanol-agua, Log P
Trimetoprima	290.32	400	2.39X10 ⁻⁴	9.88X10 ⁻⁹	7.12	0.91
Sulfametoxazol	253.28	610 (37 °C)	6.42X10 ⁻¹³	6.93X10 ⁻⁸	5.7; 1.8	0.89

Fuente: (Castro Pastrana, et al., 2015).

II.3. Plasmas

El plasma es considerado el cuarto estado de la materia, y contiene iones y electrones libres es decir gas eléctrico o gas ionizado, en el cual todos o la mayoría de los átomos han perdido uno o varios electrones, transformándose en iones positivos. En general, el plasma es una mezcla de tres componentes; electrones, iones positivos y átomos (o moléculas) neutras.

El plasma puede generarse, en forma no térmica, por una descarga eléctrica o bombardeo de un gas con un haz de electrones de alta energía; la energía de los electrones en el plasma es de unos 10 eV, (115000 grados Celsius, aproximadamente) lo cual equivale a temperaturas elevadas. (Domènech, et al., 2005).

Su principal clasificación está enfocada en la temperatura de sus componentes; así se dividen en plasmas térmicos y no térmicos.

En los plasmas térmicos todos sus componentes están en equilibrio térmico y, las temperaturas que alcanzan son de hasta 99000 grados Celsius, por lo que no se podrían manipular en un laboratorio.

Mientras que, en los plasmas no térmicos o fríos, los electrones tienen una temperatura mayor que el resto de las moléculas de su composición, en otras palabras, están en desequilibrio térmico. Además, la temperatura de las especies pesadas (átomos, iones y moléculas) está en el intervalo de (25-100 °C).

Por estas características, su fácil manejo y accesibilidad pueden ser controlables en el laboratorio; razón por la que son utilizados en múltiples aplicaciones.

La aplicación de un plasma como tratamiento de aguas residuales es considerado como un proceso avanzado de oxidación y, es adecuado para degradar contaminantes emergentes debido a su rápida tasa de remoción y compatibilidad ambiental.

Existen varios tipos de plasmas fríos con diferentes propiedades y aplicaciones, entre éstos se encuentran los de descarga corona, barrera dieléctrica, de arco, etc. Los plasmas

fríos pueden ser empleados en otras áreas tecnológicas; por ejemplo iluminación, industrias de alimentos, esterilización, industria de materiales, entre otras.

La generación de un plasma frío es relativamente sencilla, pues es generado mediante descargas eléctricas, con voltaje e intensidad dependientes de cada aplicación.

La distribución de la descarga eléctrica para generar el plasma en la muestra de agua a tratar se divide principalmente en tres tipos, descarga eléctrica sobre la superficie, directamente en el líquido y por medio de burbujas o vapor.

En el caso de las descargas eléctricas sobre la superficie, el líquido actúa como un electrodo, por lo cual la descarga tiene una deficiencia, pues ésta es transportada por los iones de su composición a través del agua, los cuales tienen menor movilidad en comparación de la movilidad de los electrones en un electrodo metálico.

Los tres tipos de distribución del plasma, a pesar de tener diferentes características coinciden en los mecanismos de reacción química y fenómenos físicos que generan. Esto es, la formación de especies moleculares, radicales libres y luz ultravioleta. Entre las especies y radicales generados por un tratamiento con plasma se encuentran:

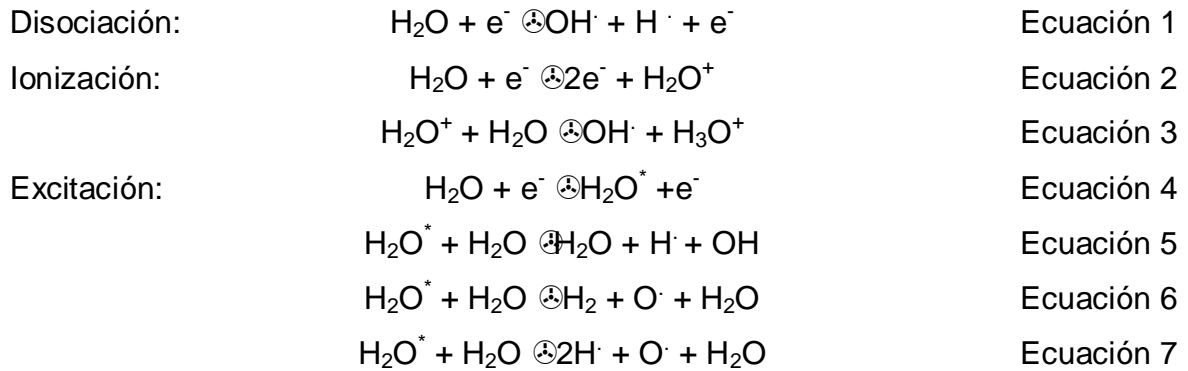
Radicales hidroxilos.

Cuando una descarga eléctrica es aplicada en un medio acuoso, la interacción de esta con las moléculas de agua generan radicales hidroxilo y radicales hidrógeno, por medio de fenómenos de disociación, ionización y excitación (por vibración o rotación) de las mismas.

Al aplicar cierto voltaje en una muestra de agua, las partículas adquieren una carga eléctrica en ellas, capaz de generar los procesos o fenómenos mencionados anteriormente; cada uno con un umbral de energía diferente.

Por ejemplo, para las reacciones de disociación (Ecuación 1), la energía necesaria promedio para que se lleve a cabo es de aproximadamente 7.0 eV. En las reacciones de ionización (Ecuación 2 y 3), la energía necesaria es de 13 eV; mientras que para las reacciones de excitación (Ecuación 4) la energía promedio necesaria es menor a 1 eV. En

las ecuaciones 5-7 se muestran las reacciones químicas en un estado de relajación de las moléculas de agua, después de haber pasado por un estado de excitación.



Los radicales hidroxilo son los encargados de producir las reacciones de oxidación, en un tratamiento de plasma.

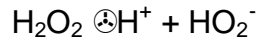
Cuando los radicales hidroxilo están en contacto con la materia orgánica pueden presentar tres diferentes mecanismos de reacción, estos son: abstracción de un átomo de hidrógeno, adición electrofílica de enlaces no saturados y transferencia de electrones.

Especies a base de [oxígeno].

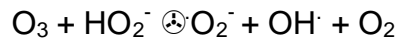
Cuando el oxígeno es expuesto a un tratamiento de plasma, es decir se le aplica una descarga eléctrica, sus átomos se pueden disociar (potencial estándar $E^\circ_{O/H_2O} = 2.42 \text{ V}$) y aumentar la velocidad de producción de radicales hidroxilo. O de otra manera, éstos pueden reaccionar directamente con los contaminantes presentes en el agua residual y transformarse en ozono (potencial estándar $E^\circ_{O_3/O_2} = 2.07 \text{ V}$), el cual es un agente oxidante muy fuerte.

Cuando el ozono está en contacto con peróxido de hidrógeno y a su vez éstos se encuentran en presencia de plasma, el ozono reacciona con el ion hidroperóxido

generando un ión superóxido, ion hidróxido e hidrógeno molecular, tal y como se muestra en las ecuaciones 8 y 9.



Ecuación 8



Ecuación 9

Peróxido de [hidrógeno].

El peróxido de hidrógeno puede ser formado por recombinación de los radicales hidroxilos. El H_2O_2 incrementa la formación de radicales hidroxilo generando así una mayor reacción de oxidación.

Reducción de especies.

Cuando el tratamiento de plasma se lleva a cabo en presencia de especies reductoras, es más posible la remoción de contaminantes del agua mediante degradación reductiva. Una de las especies reductoras son los electrones del agua formados por irradiación, los cuales pueden degradar componentes debido a su elevada afinidad electrónica. Mientras que el radical hidrógeno formado por la colisión de los electrones con las moléculas de agua, es un reductor fuerte.

Los radicales hidrógeno pueden reaccionar de dos formas al estar en contacto con compuestos orgánicos:

- 1.- Adicionando hidrógeno a enlaces insaturados y
- 2.- Extrayendo hidrógeno de compuestos saturados.

Luz ultravioleta.

El plasma al estar en contacto con el agua emite luz ultravioleta como resultado de la excitación y relajación de las especies presentes en ella; estos estados a su vez son producidos por la colisión entre electrones y moléculas.

Onda de choque.

Cuando el plasma se expande y toca el agua se produce una onda de choque, la cual es generada por la descarga eléctrica aplicada. Esta onda de choque puede inducir a que sucedan reacciones químicas o pirolíticas.

Pirólisis.

La pirólisis es una reacción química que permite degradar moléculas orgánicas con calor en ausencia de oxígeno, es decir en condiciones anaerobias. (Jiang et al., 2014).

II.4. Parámetros de calidad del agua

Existen una gran variedad de parámetros de calidad del agua, sin embargo; se describen a continuación los utilizados en este trabajo de tesis.

II.4.1. Parámetros Físicos

II.4.1.1 Temperatura

Es un parámetro físico que afecta la concentración de oxígeno disuelto en el agua, pues a medida que la temperatura aumenta la concentración de O_2 disminuye, provocando así la muerte de especies acuáticas aerobias.

Es una magnitud física que refleja la cantidad de calor, ya sea de un cuerpo, de un objeto o del ambiente.

II.4.2. Parámetros químicos

Se utilizan para evaluar la presencia de materia orgánica, inorgánica y gases en una muestra de agua. A continuación, se describen algunos de ellos.

II.4.2.1. Demanda Química de Oxígeno (DQO)

Es un parámetro que mide la cantidad de oxígeno disuelto necesario para oxidar la materia orgánica susceptible de oxidación presente en una muestra de agua mediante un

oxidante químico fuerte; Por lo cual es un parámetro que está directamente relacionado con el grado de contaminación de una muestra de agua.

Una forma de llevar a cabo la medición de DQO, es tomando una alícuota de la muestra a analizar a la cual se agregará cierta cantidad de un agente oxidante fuerte (por ejemplo, dicromato de potasio $K_2Cr_2O_7$) en medio ácido a una temperatura de $150^\circ C$ y en presencia de un catalizador para facilitar la reacción de oxidación; después de un lapso de aproximadamente 2 horas la materia orgánica presente en la muestra será oxidada a dióxido de carbono y agua.

Una vez transcurrido este tiempo, la muestra deberá estabilizarse a temperatura ambiente para poder medir el $K_2Cr_2O_7$ consumido y así realizar una relación estequiométrica para evaluar el oxígeno consumido. El resultado obtenido es la DQO y sus unidades de medida son $mg\ O_2/L$.

Debido a que casi toda la materia orgánica presente en una muestra de agua es oxidada a CO_2 y H_2O por el empleo de agentes oxidantes fuertes, los valores de DQO siempre serán mayores a los de DBO (demanda biológica de oxígeno)

II.4.2.2. Absorbancia

La espectrofotometría es una técnica analítica que permite determinar la concentración de un compuesto presente en una solución, mediante la medición de su absorbancia.

Esta técnica se basa en la Ley de Lambert-Beer, la cual establece que la absorbancia está directamente relacionada con las propiedades intrínsecas del analito, su concentración y la longitud de la trayectoria del haz de radiación que atraviesa la muestra. La Ley de Lambert-Beer está descrita con la ecuación 10 mostrada a continuación

$$A = C \cdot \epsilon \cdot L$$

Ecuación 10

Donde

A= Absorbancia de la muestra

C= Concentración de la especie absorbente (mol/L)

ϵ = Absortividad molar expresada en $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$

L= Longitud del paso óptico de la muestra (cm)

En otras palabras, la medición de la absorbancia indica la cantidad de luz absorbida por una muestra.

Para realizar la medición de este parámetro se utiliza un equipo llamado espectrofotómetro en el cual es introducida una celda que contiene una muestra del analito; en esta muestra se hace pasar un haz de luz o radiación monocromática, la cual atraviesa la superficie de la celda y es absorbida (en cierta cantidad) por las partículas del compuesto en solución.

Al evaluar la medición de la absorbancia de alguna muestra es común que la gráfica o espectro de absorbancia indique más de 2 picos a una longitud de onda diferente, tal y como se muestra en la figura 3; siendo considerado el pico máximo como la longitud de onda de trabajo en la que se basarán los resultados.

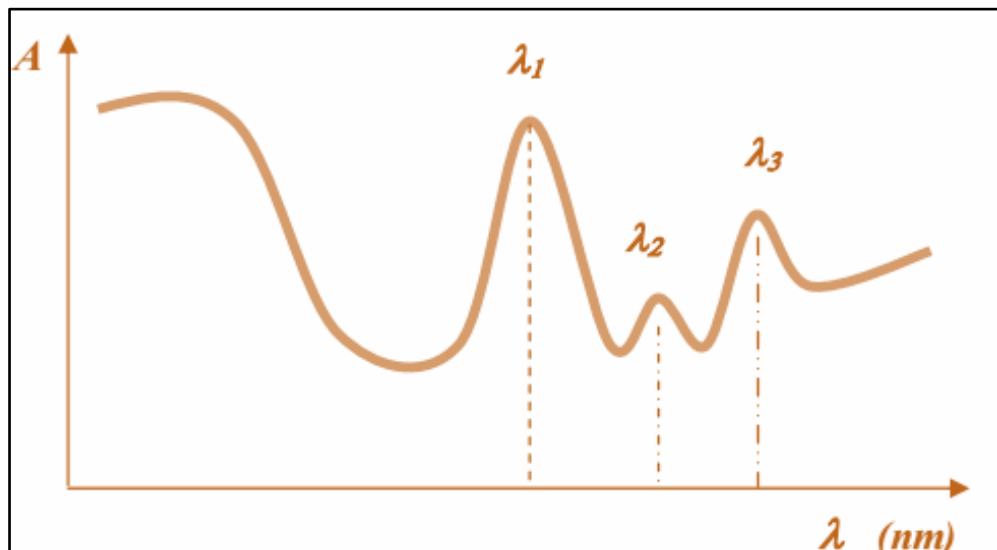


Figura 3. Espectro de absorción (Neira M. 2010)

La luz restante que no es absorbida por la muestra es conocida como transmitancia.

II.4.2.3. pH (potencial de hidrógeno)

La medición del pH del agua es muy importante para muchos tipos de muestra. Los valores altos y bajos de pH son tóxicos para organismos acuáticos, ya sea directa o indirectamente.

Es el parámetro más importante utilizado en la evaluación de las propiedades corrosivas de un medio ambiente acuático. Asimismo, es importante para el funcionamiento efectivo de los procesos de tratamiento de aguas y su control (por ejemplo, floculación y desinfección con cloro), el control de disolución de metales en canales y conductos y tratamiento biológico de aguas residuales y los vertidos de aguas residuales.

Por definición, el pH es el logaritmo negativo de la concentración de iones hidrógeno presentes en una solución. Este parámetro indica el grado de acidez o alcalinidad de una sustancia; el cual es medido generalmente con un potenciómetro, o de otra manera

usando tiras indicadoras de pH, las cuales se comparan con una escala según su viraje o cambio de color.

El rango de medición de pH va de 0-14, siendo 7 el valor que indica neutralidad. Valores inferiores a 7 indican el grado de acidez de una muestra y, cabe mencionar que entre más ácida sea una muestra mayor es su concentración de iones hidrógeno; por lo tanto a medida que el valor de pH aumenta la concentración de iones hidrógeno disminuye, siendo así un valor superior a 7 indicativo de alcalinidad.

El pH es un parámetro muy importante en términos de calidad de agua, tanto para aguas naturales como para aguas residuales. Los valores de pH de las aguas residuales deben estar en un rango de 6-9 establecido por la NOM-CCA-031-ECOL/1993, valor de pH al cual se pueden llevar a cabo la mayoría de los procesos biológicos de los ecosistemas.

II.4.2.4. Ensayos de toxicidad

Los ensayos de toxicidad son estudios cualitativos y cuantitativos de los efectos nocivos que pueden ser ocasionados por cualquier agente químico o físico sobre la estructura y la función de los diferentes sistemas en el organismo. Estos estudios resultan de gran importancia para evaluar la seguridad de diferentes compuestos y prevenir posibles alteraciones que se puedan generar en el organismo.

Estos ensayos básicamente consisten en la exposición de grupos de organismos a determinadas concentraciones del tóxico por un tiempo determinado. Los organismos deben estar en buenas condiciones de salud, previamente aclimatados a las condiciones del ensayo, y se mantienen en condiciones ambientales constantes. Además, se dispone de grupos de control (que no se exponen al tóxico). Luego se miden y registran los efectos biológicos observados en cada uno de los grupos control y tratados y, posteriormente, se efectúa un análisis estadístico de los datos obtenidos.

Ensayo de toxicidad con semillas de lechuga (*Lactuca sativa* [L.]).

El bioensayo de toxicidad con semillas de lechuga (*Lactuca sativa*) es una prueba estática de toxicidad aguda (120 horas de exposición) en el que se pueden evaluar los efectos tóxicos de compuestos puros o de mezclas complejas en el proceso de germinación de las semillas y en el desarrollo de las plántulas durante los primeros días de crecimiento.

Como puntos finales para la evaluación de los efectos tóxicos, se determina la inhibición en la germinación y la inhibición en la elongación de la radícula y del hipocótilo (figura 4).

Es importante destacar que durante el período de germinación y los primeros días de desarrollo de la plántula ocurren numerosos procesos fisiológicos en los que la presencia de una sustancia tóxica puede interferir alterando la supervivencia y el desarrollo normal de la planta, siendo por lo tanto una etapa de gran sensibilidad frente a factores externos adversos.

Por otra parte, muchas de las reacciones y procesos involucrados son generales para la gran mayoría de las semillas, por lo que la respuesta de esta especie y los datos obtenidos a partir de la aplicación de esta prueba son en gran medida representativos de los efectos en semillas o plántulas en general. El éxito o aptitud de una plántula para establecerse en un ambiente determinado es de gran importancia para garantizar la supervivencia de la especie. (Castillo G., 2004).

La evaluación del desarrollo de la radícula y del hipocótilo constituyen indicadores representativos para determinar la capacidad de establecimiento y desarrollo de la planta.

En la figura 4 Se muestran las partes del desarrollo de la semilla (*Lactuca sativa* L.).

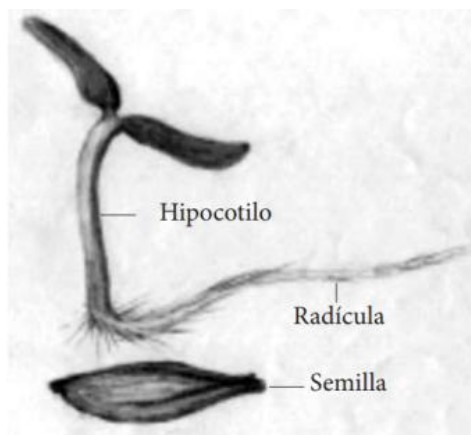


Figura 4. Morfología de la semilla y plántula de lechuga (*Lactuca sativa* L.). (Castillo G., 2004).

A diferencia de la prueba tradicional de germinación de semillas, la evaluación del efecto en la elongación de la radícula y del hipocótilo de las plántulas permite ponderar el efecto tóxico de compuestos solubles presentes en niveles de concentración tan bajos que no son suficientes para inhibir la germinación, pero que sin embargo pueden retardar o inhibir completamente los procesos de elongación de la radícula o del hipocótilo, dependiendo ello del modo y sitio de acción del compuesto.

De esta manera, la inhibición en la elongación de la radícula e hipocótilo constituyen indicadores subletales muy sensibles para la evaluación de efectos biológicos en vegetales, aportando información complementaria a la proporcionada al estudiar el efecto en la germinación.

Si bien *L. sativa* no es una especie representativa de ecosistemas acuáticos, la información generada a partir de esta prueba de toxicidad proporciona datos acerca del posible efecto de los contaminantes en las comunidades vegetales cercanas a los márgenes de cuerpos de agua contaminados, siendo también una especie interesante de considerar por su importancia desde el punto de vista hortícola. Por otra parte, es de fácil y rápida germinación por lo que es posible desarrollar la prueba en pocos días.

En la incorporación de esta prueba en una batería de bioensayos es importante considerar la sensibilidad de la especie *L. sativa*, el reducido tiempo de exposición de la prueba con semillas, los bajos costos asociados y que no requiere equipamiento sofisticado, en particular en la aplicación a muestras ambientales o en el monitoreo de procesos de detoxificación, saneamiento, control de efluentes o reúso de biosólidos. (Castillo G., 2004).

Capítulo III. Desarrollo experimental

III.1. Dispositivo experimental

Para llevar a cabo el tratamiento por plasma, primero se tuvo que diseñar un prototipo (mostrado en la figura 5). Este dispositivo consiste en una cámara de vidrio de 500 mL con 2 electrodos de tungsteno, colocados a través de una tapadera móvil situada en la parte superior del vaso. Ambos electrodos están insertados en tapones de hule para evitar su movimiento. El extremo inferior de uno de los electrodos se coloca dentro de la solución, mientras que el extremo del otro electrodo se encuentra al borde de la misma sin tocarla; este último es en el que se lleva a cabo la generación de plasma.

El sistema cuenta con un termómetro situado dentro de la solución con contaminante, para verificar la temperatura mientras se lleva a cabo el tratamiento.

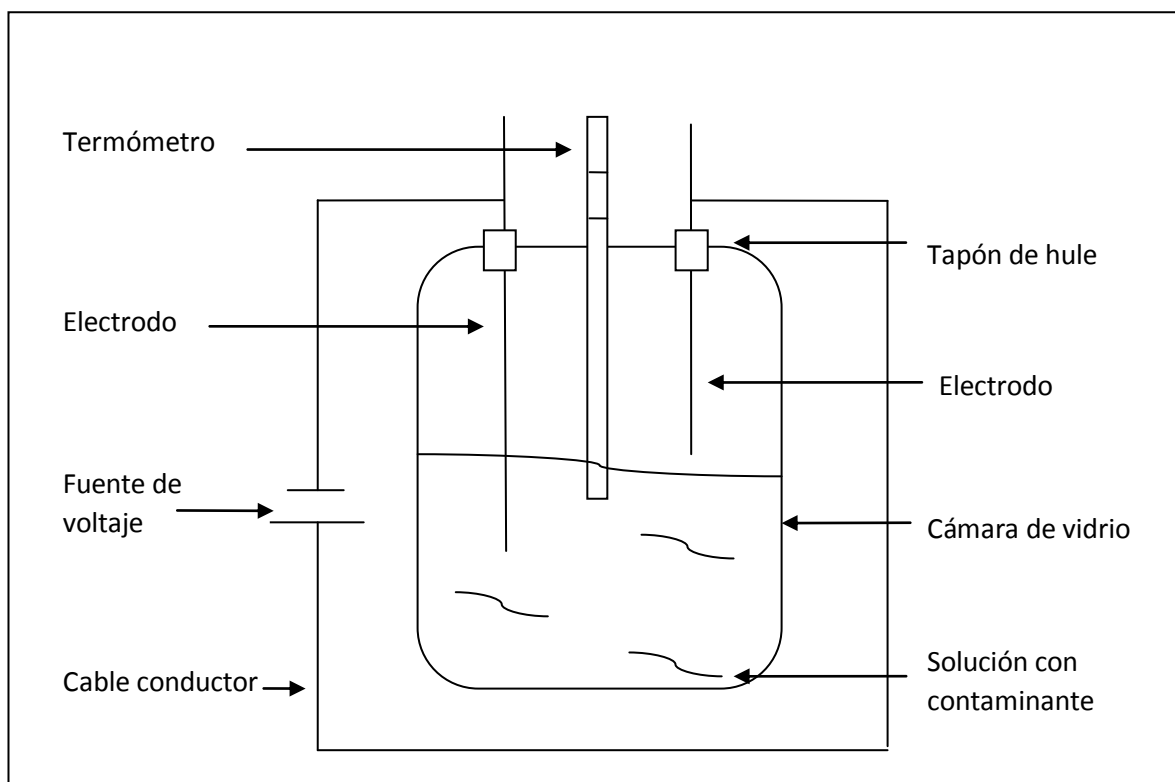


Figura 5. Diagrama del dispositivo experimental.

III.2. Preparación de la solución soltrim (sulfametoxazol/trimetoprima)

Se elaboró una solución madre cuya concentración fue de 12000 mg/L. Para ello se colocó una pastilla del fármaco soltrim (480 mg) en 40 mL de agua destilada y se mantuvo en agitación hasta disolverse.

Dado que el nivel de toxicidad era muy alto para las semillas de lechuga, se realizó una segunda dilución a partir de la primera. Se aforaron 8.33 mL de la primera dilución del fármaco a 500 mL de agua destilada, quedando en una concentración final de 200 mg/L del fármaco. Esta fue la concentración con que se trabajó. El valor elegido de 200 mg/L responde al estudio de toxicidad que se realizó con semillas de lechuga. Valores mayores de concentración del fármaco no permite la germinación de semillas.

III.3. Solución expuesta al plasma

Una vez lista la solución y el dispositivo experimental, se procede a conectar todos los elementos para comenzar la exposición de la solución al plasma, aplicando 4 kV a 30 mA con la fuente de alto voltaje (SPELLMAN SL600).

En la experimentación fueron realizados 2 tratamientos, el primero con la solución en reposo, y el segundo con la solución en agitación mediante un agitador magnético.

Los parámetros utilizados para los tratamientos fueron:

Concentración de la solución 200 mg/L, tiempo de exposición de 150 minutos (la toma de parámetros se realizó cada 15 min), dos repeticiones por tratamiento.

Parámetros de generación del plasma: voltaje de 4000 V a 30 mA, pH inicial; 5.2, temperatura inicial; 31°C.

En la tabla 2 se muestran las especificaciones de los tratamientos utilizados.

Tabla 2. Especificación de los parámetros utilizados para cada tipo de tratamiento (1, sin agitación), (2, con agitación).

Tratamiento	Tiempo de exposición (min)	Concentración Soltrim en agua destilada.	Voltaje (V)	Corriente (mA)
1 (sin agitación) Dos repeticiones	150	200 mg/L	4000	30
2 (con agitación) Dos repeticiones	150	200 mg/L	4000	30

La realización de experimento se llevó a cabo de la forma siguiente:

Una vez armado el dispositivo y conectado a la fuente de voltaje, se seleccionaron los parámetros a utilizar para la generación del plasma no térmico (amperaje y voltaje).

Colocada la solución en el dispositivo experimental, se acercó poco a poco el electrodo (cátodo) a la solución hasta que hubiera una distancia de 1 mm (aproximadamente) entre ellos y fuera posible generar el plasma.

Una vez obtenido el plasma, se verificó que su generación fuera constante durante todo el tratamiento.

Cada tratamiento tiene una duración de 150 minutos, pero la medición de los parámetros de calidad y toma de muestras se realizó cada 15 minutos, efectuando así 10 intervalos de tiempo hasta completar el tiempo final. Cada tratamiento se repitió dos veces.

III.4. Muestreo

La toma de muestras entre cada intervalo de tiempo se realizó de la siguiente manera:

1. Se colocó el equipo de seguridad necesario, que en este caso consistió de guantes de látex, lentes de protección y cubre bocas.

A pesar de que el contaminante con el que se trabajó no es tóxico, se deben seguir las medidas de seguridad e higiene para evitar la contaminación de muestras y los resultados se vean afectados.

2. Una vez transcurridos los primeros 15 minutos de tratamiento, se extrajeron 10 mL de la solución acuosa de soltrim con una pipeta.

Después de realizar la medición de los parámetros, la cantidad sobrante de la solución se regresó al dispositivo para continuar con el siguiente intervalo de tiempo, estas extracciones no afectan la medición, ya que fueron en cantidades pequeñas, respecto a la cantidad que se tenía en el dispositivo experimental.

Cabe mencionar que después de cada toma de muestras, la pipeta y todo el instrumental utilizado se enjuagó con agua destilada, para evitar la contaminación de las muestras siguientes.

3. Después de haber terminado la toma de muestras del primer intervalo de tiempo, se realizó el mismo procedimiento para los períodos restantes.

III.5. Indicadores de calidad del agua

Se describe a continuación la metodología realizada para cada indicador de calidad del agua.

III.5.1. Temperatura

La temperatura fue un parámetro que se midió para comprobar su variación debido a la exposición al plasma en los diferentes intervalos de tiempo. Esta medición se realizó con un termómetro (marca DUVE) en grados Celsius.

- 1) Primeramente, se midió la temperatura inicial de la solución del fármaco sin haberla sometida a un tratamiento, esto para comprobar si el reactivo provocaba una alteración y/o reacción térmica en la solución.
- 2) Cada 15 minutos se procedió a medir la temperatura de la solución del fármaco de interés para comprobar si había un aumento o disminución en la misma.

III.5.2. Determinación del potencial de hidrógeno (pH)

La medición de pH se realizó usando el potenciómetro digital PH-009. Antes de evaluar el pH de cualquier muestra es necesario calibrar el instrumento con el que se realiza la medición, en este caso se utilizó una solución buffer con pH = 4.

Para llevar a cabo la calibración solo se necesita encender el potenciómetro e introducirlo en un volumen suficiente del buffer, para verificar que no exista algún error en la medición.

Una vez calibrado el instrumento, se procedió a evaluar el pH del agua antes de ser tratada y después de cada 15 minutos de tratamiento de la siguiente manera:

1. Se extrajeron 25 mL de agua con una pipeta de 10 mL y se colocaron en un vaso de precipitado de 50 mL.
2. Se introdujo el potenciómetro y se esperó a que la lectura se estabilizara.
3. Después de realizar cada medición el electrodo se enjuagó con agua destilada para evitar contaminación de muestras.

III.5.3. Determinación de absorbancia

La absorbancia es un parámetro que permite evaluar la cantidad de luz absorbida por un compuesto presente en una solución; la absorbancia ya no depende únicamente del compuesto a analizar.

Antes de realizar la medición de las muestras de agua tratada se midió la absorbancia de una muestra blanco, la cual consiste en 10 mL de agua destilada colocados en una celda o cubeta con una capacidad de 10 mL. Se prosiguió a elegir el programa adecuado y se realizó la medición.

Una vez establecido el blanco, se prosiguió a medir la absorbancia de las muestras de la siguiente manera:

1. Cada 15 minutos de tratamiento, se tomaron 10 mL de agua tratada con una pipeta graduada y se colocaron dentro de la cubeta para medir absorbancia.
2. Antes de ingresar la cubeta al espectrofotómetro, se limpiaron las paredes de la misma con papel absorbente, para evitar interferencias en la medición.
3. Posteriormente, la cubeta se introdujo al equipo y se seleccionó la opción “medición”.
4. Después de realizar la lectura de absorbancia, a muestra de agua fue regresada al dispositivo para continuar con su tratamiento. El interior de la celda se enjuagó perfectamente con agua destilada para evitar contaminación de las muestras posteriores.

III.5.4. Evaluación de Demanda Química de Oxígeno (DQO), al inicio y al final del tratamiento

Como ya se mencionó, este parámetro permite evaluar la cantidad de oxígeno disuelto necesario para oxidar la materia orgánica susceptible de oxidación presente en una muestra de agua mediante un oxidante químico fuerte, por lo cual es un parámetro que está directamente relacionado con el grado de contaminación de una muestra de agua.

Se utilizó el procedimiento Hach para evaluar la DQO de la manera siguiente:

1. Antes de manipular los viales en los que se depositan las muestras, la persona encargada se colocó el equipo de seguridad que consiste en: guantes, cubre bocas y lentes de seguridad. Esto para evitar el contacto con la sustancia contenida en ellos, o los vapores que pudieran desprenderse.

2. Posteriormente se extrajeron 2 mL del agua tratada con una pipeta y se depositaron dentro de un vial Hach con un rango de DQO de 3 a 150 mg O₂/L, mismo que fue etiquetado con fecha, número de tratamiento, número de tiempo (intervalo) y repetición realizados.
3. El vial fue tapado inmediatamente y se agitó suavemente para homogenizar la muestra.
4. Posteriormente los viales fueron colocados en el digestor, el cual debe ser previamente calentado hasta que alcance una temperatura de 150 °C. Una vez alcanzada la temperatura, los viales permanecieron dentro del equipo por un tiempo de 120 minutos.
5. Después de haber transcurrido el tiempo señalado, los viales fueron retirados del digestor y se dejaron enfriar a temperatura ambiente para evitar errores en la medición.
6. Antes de llevar a cabo la medición de la DQO de las muestras, se estableció la medición de la muestra cero, previamente preparada con agua destilada.
7. Posterior a ello, se inició la medición de las muestras de agua tratada.

NOTA: Antes de ingresar todos los viales al digestor, se debe observar cuidadosamente si existe una coloración verde en el vial, antes o después de transcurrir las 2 horas en el digestor. En caso de presentarse, se recomienda realizar una dilución de la muestra, puesto que esto puede indicar una elevada concentración del contaminante y estaría fuera del intervalo de medición de los viales, por lo que la medición sería errónea.

III.5.5. Realización de bioensayo

El bioindicador utilizado para evaluar la toxicidad del agua, antes y después de ser sometida a diferentes tiempos de tratamiento por plasma, fue la semilla de lechuga orejona de la especie *Lactuca sativa*.

Dichas semillas deben estar libres de plaguicidas o algún otro químico que interfiera en su porcentaje de germinación. Además, se debe tomar en cuenta el número de días promedio en los que se logrará la germinación; la cantidad de días depende de la marca y especie de lechuga utilizada. En este caso es de 2 a 3 días.

El procedimiento para realizar el bioensayo es el siguiente:

1. Previo a realizar los bioensayos con agua tratada se realizó un bioensayo adicional que serviría de estándar, el cual fue con agua destilada.
2. Los bioensayos se llevaron a cabo en cajas Petri de vidrio, las cuales fueron previamente lavadas.
3. En cada caja Petri, se colocó un trozo de papel filtro de forma circular.
4. Transcurridos los primeros 15 minutos de tratamiento, se extrajeron 3 mL de agua tratada mediante una pipeta graduada de 10 mL y se colocaron sobre el papel filtro, de manera que quedara humedecido completamente. Este procedimiento se realizó una vez por cada intervalo, realizándose así 10 bioensayos por cada tratamiento y a su vez 2 repeticiones de cada uno.
5. Después se colocaron 10 semillas de lechuga *Lactuca sativa* sobre el papel filtro húmedo, dejando espacio suficiente entre ellas para permitir su germinación, tal y como se muestra en la figura 5.

6. Una vez realizado el bioensayo, cada caja fue cerrada y etiquetada con fecha, número de tratamiento, intervalo y repetición.
7. Posteriormente las cajas se almacenaron en un lugar fresco, evitando elevadas temperaturas y su consecuente pérdida de humedad.

En la figura 6 se muestran algunos de los bioensayos realizados para medir los niveles de toxicidad.

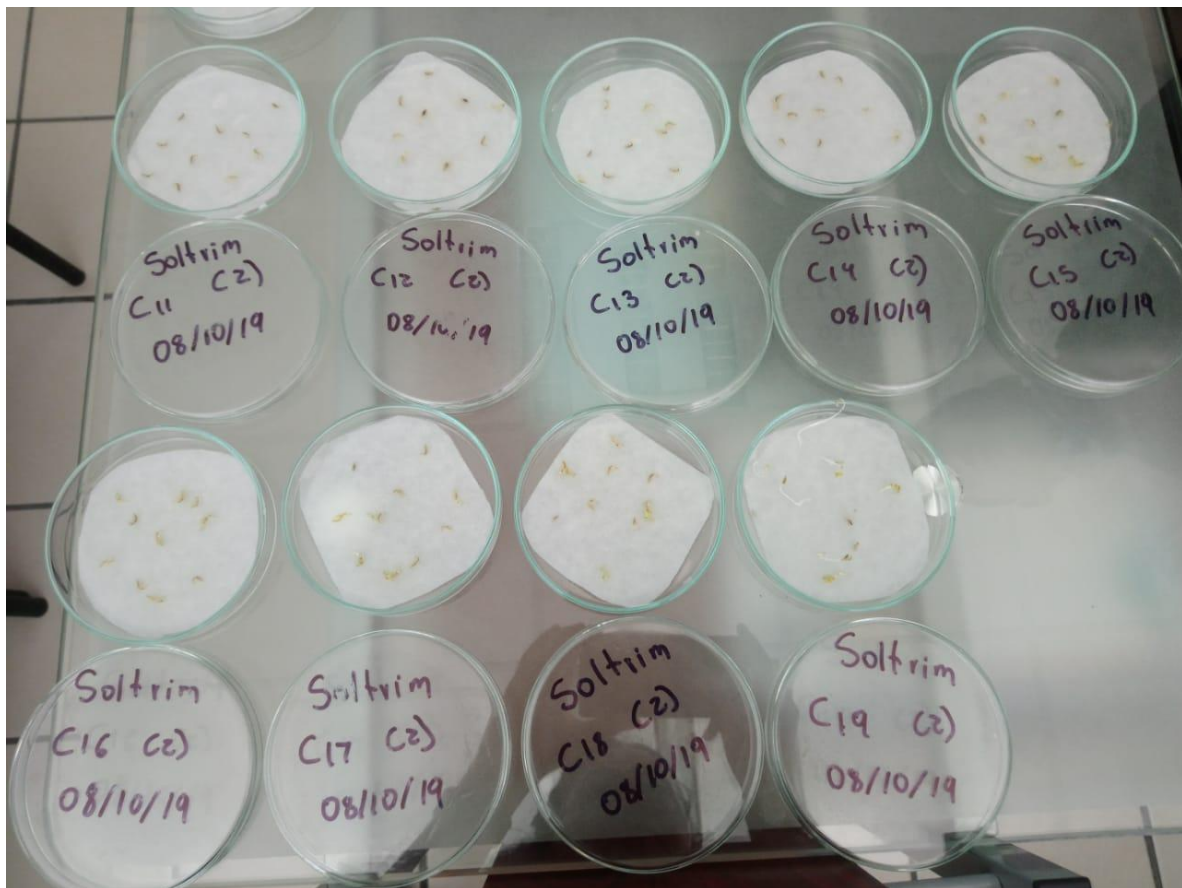


Figura 6. Bioensayo de toxicidad del fármaco Soltrim.

III.5.6. Curva de calibración de toxicidad

La curva de calibración es de gran utilidad, ya que cuando se somete la solución bajo estudio al tratamiento de degradación del contaminante, se conoce el valor de la concentración inicial de la muestra, no así el que se tiene después del tratamiento. Es en esta parte, donde la ecuación de la curva de calibración obtenida se utiliza, pues con ella se estima el valor de la concentración de la solución tratada mediante el valor del porcentaje de germinación que tenga (el cual es calculado después del tratamiento con el conteo de semillas).

La Tabla 3.2 muestra las concentraciones utilizadas para llevar a cabo la curva de calibración de toxicidad y la figura 7 muestra el porcentaje de germinación como función de la concentración del soltrim en solución acuosa a temperatura de germinación de 25 °C. Los valores presentados a continuación son los que se utilizaron para obtener la ecuación de la curva de calibración considerada.

Tabla 3. Porcentaje de germinación (% G) en función de la concentración (C) del fármaco soltrim en solución acuosa.

Concentración (mg /L)	Porcentaje de germinación (%)
30	43
28	50
26	60
24	55
22	60
20	70
18	70
16	68
14	73
12	75

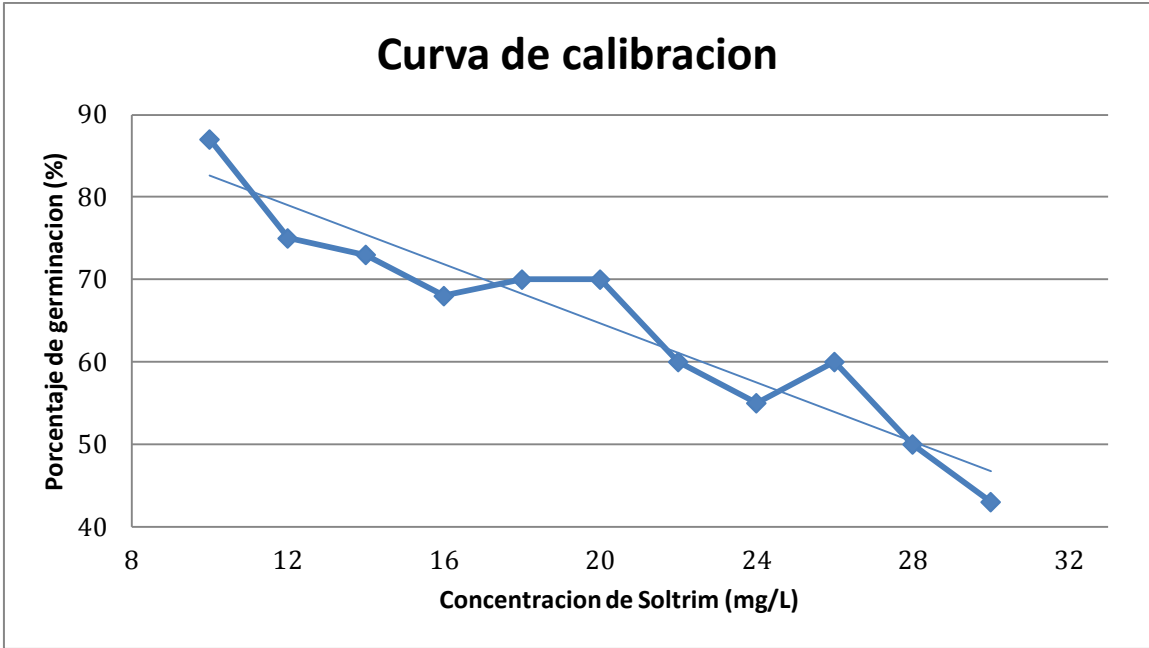


Figura 7. Curva de calibración del fármaco soltrim en solución acuosa, a temperatura de germinación de 25 °C.

Considerando lo anterior, la concentración del contaminante (soltrim en solución acuosa) después de cada tratamiento se estima mediante la sustitución de los valores calculados de porcentaje de germinación con la ecuación siguiente:

$$C = \frac{\%G - 100.18}{-1.78} \qquad \text{Ecuación 11.}$$

Capítulo IV. Resultados y discusión

A continuación, se presentan los resultados obtenidos de la exposición del fármaco soltrim en solución acuosa al tratamiento por plasma, tomando en consideración los parámetros de calidad del agua y los ensayos de toxicidad al ser estos comparados con los resultados de la solución antes de ser tratada.

IV.1. Temperatura

En la figura 8 se muestran los niveles de temperatura en °C respecto al incremento del tiempo en que la solución del fármaco soltrim estuvo expuesta al plasma. Se presentan los gráficos de los valores promedio de las dos repeticiones correspondientes a la exposición en reposo y la exposición en agitación.

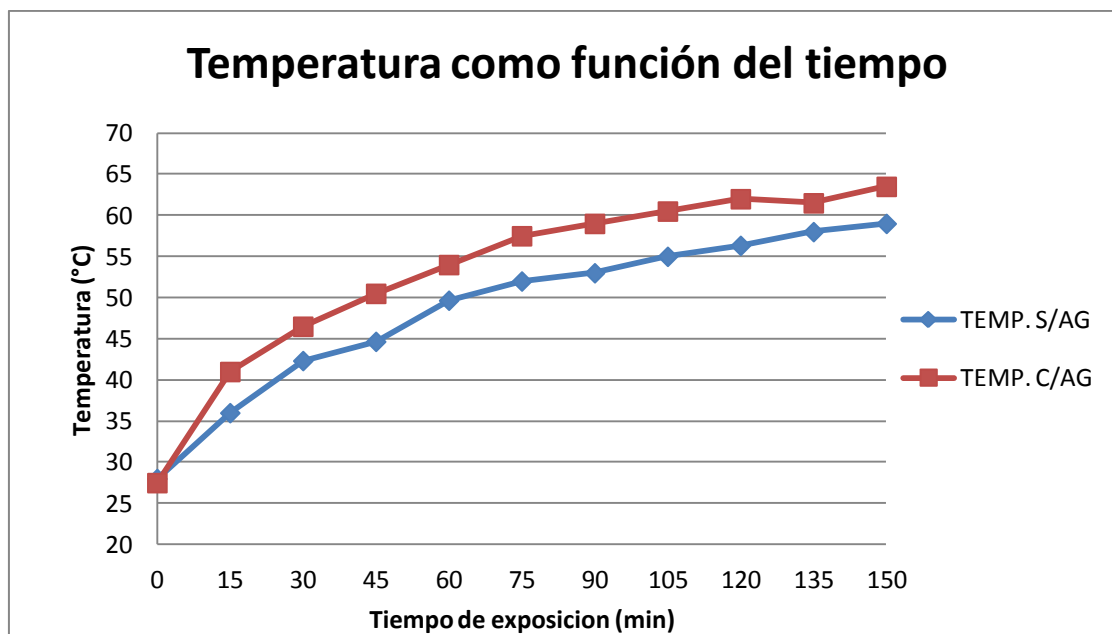


Figura 8. Temperatura de la solución al ser expuesta al plasma.

Existe un incremento de temperatura en la solución conforme pasa el tiempo de exposición al plasma. Para ambos tratamientos la temperatura crece de igual manera, solo que debido a la agitación del tratamiento respectivo la temperatura es cinco grados mayor que para el que se realizó en reposo. El fármaco en el agua destilada no genera por sí mismo un aumento de temperatura de la solución.

IV.2 Potencial de Hidrógeno (pH)

En la figura 9 se muestran los niveles del pH de la solución soltrim con base al incremento de tiempo en que ésta estuvo expuesta al plasma.

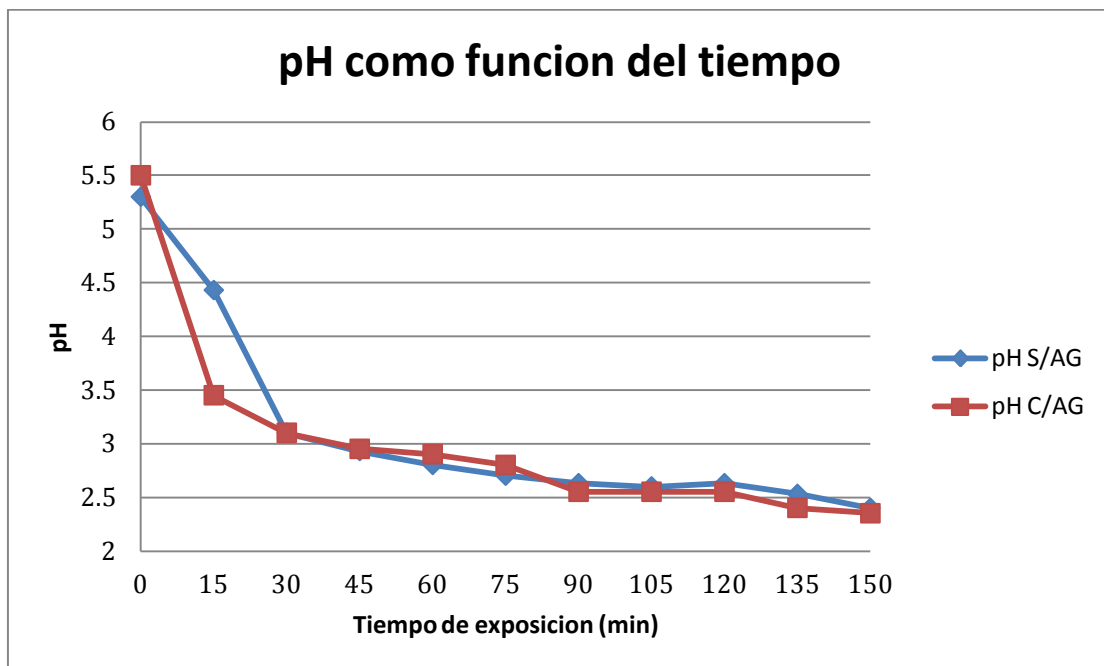


Figura 9. Comportamiento del pH de la solución soltrim expuesta al plasma.

En la gráfica se observa que a medida que el tiempo de exposición de la solución ante el plasma incrementa, los niveles del pH decrecen, es decir la solución se vuelve más ácida.

Por otra parte, para ambos tratamientos se observa que, en los dos primeros intervalos de tiempo que van de 0 a 30 minutos, el decremento se presenta pero de una forma más rápida en comparación al resto. Este comportamiento está asociado con la exposición del agua a un plasma de aire.

Es importante observar que el valor mínimo de pH (2.35) se observa en el tiempo o intervalo final, es decir; a los 150 minutos de exposición. En términos porcentuales, equivale a un decremento del 57.2 % para ambos tratamientos, lo cual muestra que el estado de agitación o reposo no influye en la variación del pH.

En ambos tratamientos, (solución en agitación y sin agitación), los niveles del pH van decreciendo similarmente, lo que conlleva a decir que no hay diferencia significativa en esta prueba entre ambos procedimientos. La agitación no hace diferencia en este parámetro.

IV.3. Absorbancia

En la figura 10 se puede apreciar el cambio promedio en la absorbancia del contaminante emergente soltrim en solución acuosa respecto al tiempo de exposición de cada tratamiento.

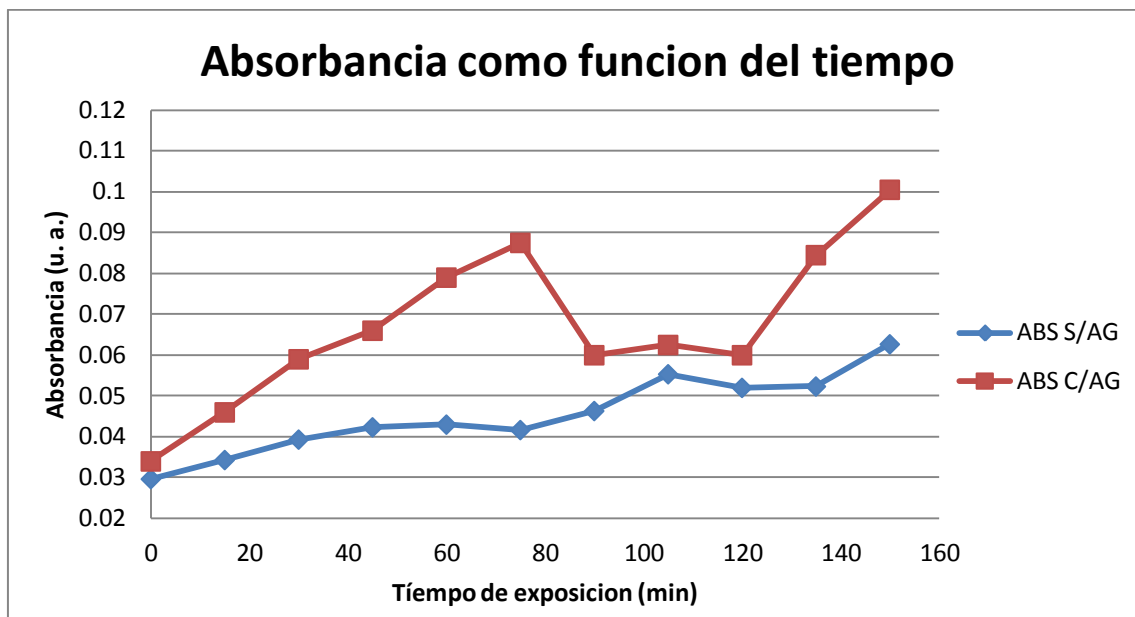


Figura 10. Absorbancia de la solución de interés como función del tiempo de exposición al plasma.

Se observa que conforme va pasando el tiempo de exposición de la solución al plasma, los niveles de absorbancia aumentan para ambos tratamientos. Se alcanzaron valores al final del tiempo de exposición sin agitación y con agitación de: 0.062 y 0.100 respectivamente de valores iniciales de 0.030 en promedio.

En la solución tratada con agitación, se aprecia un cambio repentino en el valor de la absorbancia en el minuto 90 de exposición. Tal comportamiento fue persistente para cada una de las repeticiones realizadas. La solución tratada sin agitación presentó un crecimiento de los niveles de absorbancia más constante.

En esta prueba, cabe destacar que a partir de los primeros 15 min de exposición al plasma, la solución se tornó de un color amarillento, y este continuó así hasta finalizar todo el tiempo de exposición. Así fue para ambos casos, tanto en la solución con agitación y en la solución sin agitación (figura 11), con una diferencia en la cual, a la solución tratada en agitación aparte de tornarse de color amarillo también presentaba espuma (figura 12).



Figura 11. Tonalidad de la solución al finalizar el tratamiento de exposición al plasma en el tratamiento sin agitación.



Figura 12. Tonalidad de la solución al finalizar el tratamiento de exposición al plasma en el tratamiento con agitación.

En general, el aumento en la absorbancia de la solución en estudio se debe a la generación de pequeñas burbujas dentro de esta, las cuales son producidas como efecto del contaminante utilizado y, el procedimiento al que fue expuesta. Por otra parte, el proceso de plasma genera dentro de la solución nuevos compuestos que provocan un aumento en el valor de la absorbancia.

IV.4. Demanda química de oxígeno

En la figura 13 se muestra el comportamiento de la demanda química de oxígeno de la solución de soltrim antes y después de ser sometida a un tratamiento de plasma. Los datos registrados corresponden al tiempo o intervalo final de cada tratamiento, es decir después de haber transcurrido 150 minutos de exposición al plasma.

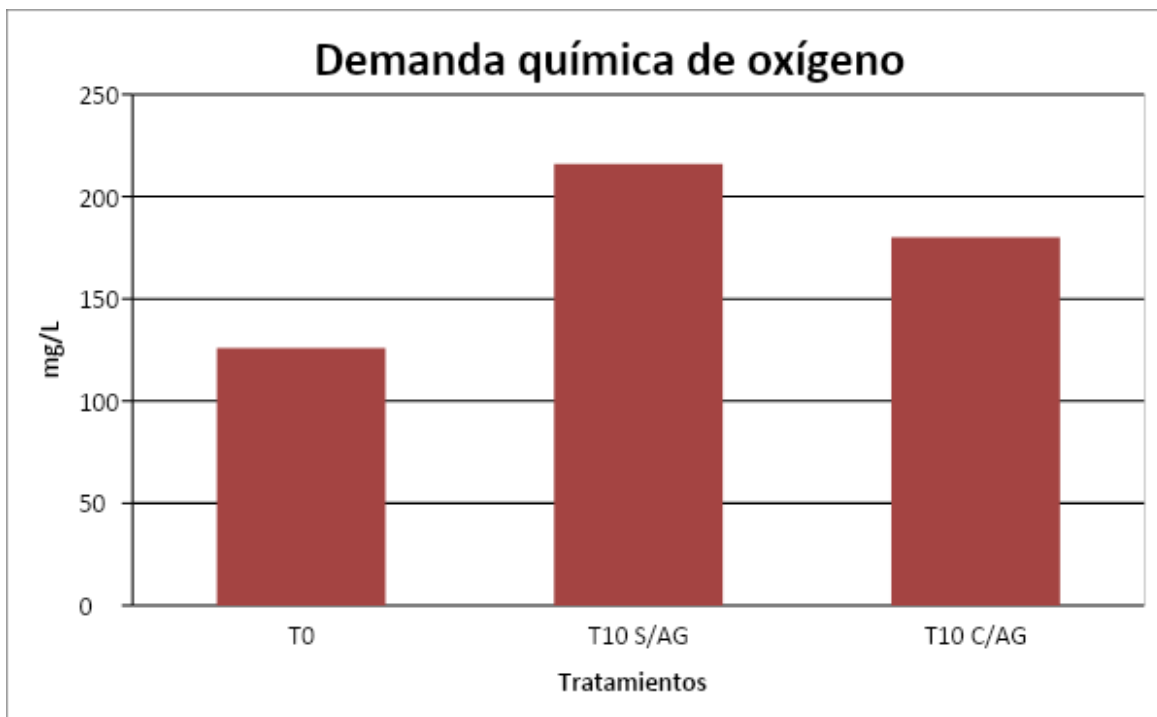


Figura 13. Comportamiento de la demanda química de Oxígeno de la solución de soltrim al inicio (T0) y final (T10) de cada tratamiento (con agitación y sin agitación). Diferencia de potencial aplicada: 4000 V, Corriente eléctrica aplicada: 30 mA. En el punto (T0) no se aplica tratamiento.

La DQO en el tiempo 0 (T0) es de 126 mg/L, en este tiempo la solución aún no ha sido tratada. Se observa que al finalizar los tratamientos se alcanzan valores de DQO de 210 mg/L y de 180 mg/L para los tratamientos sin agitación y con agitación respectivamente.

En general, los valores de Demanda Química de Oxígeno aumentan en ambos tratamientos, obteniéndose un valor porcentual de aumento del 60 % y 50% aproximadamente, lo cual no es deseable. Esto puede ser debido a la transformación de los compuestos propios de la pastilla en compuestos intermedarios tras su dilución y exposición al plasma, los cuales requieren más oxígeno para oxidarse.

De esta manera, los datos indican que el tratamiento menos nocivo tomando en cuenta el aumento de DQO, fue el tratamiento con agitación.

IV.5. Bioensayo de toxicidad con semilla de lechuga (*Lactuca sativa* L.)

En la figura 14 se muestra el porcentaje de semillas que germinaron tras ser hidratadas con la solución acuosa del soltrim, después de ser expuesta al plasma con agitación y sin agitación.

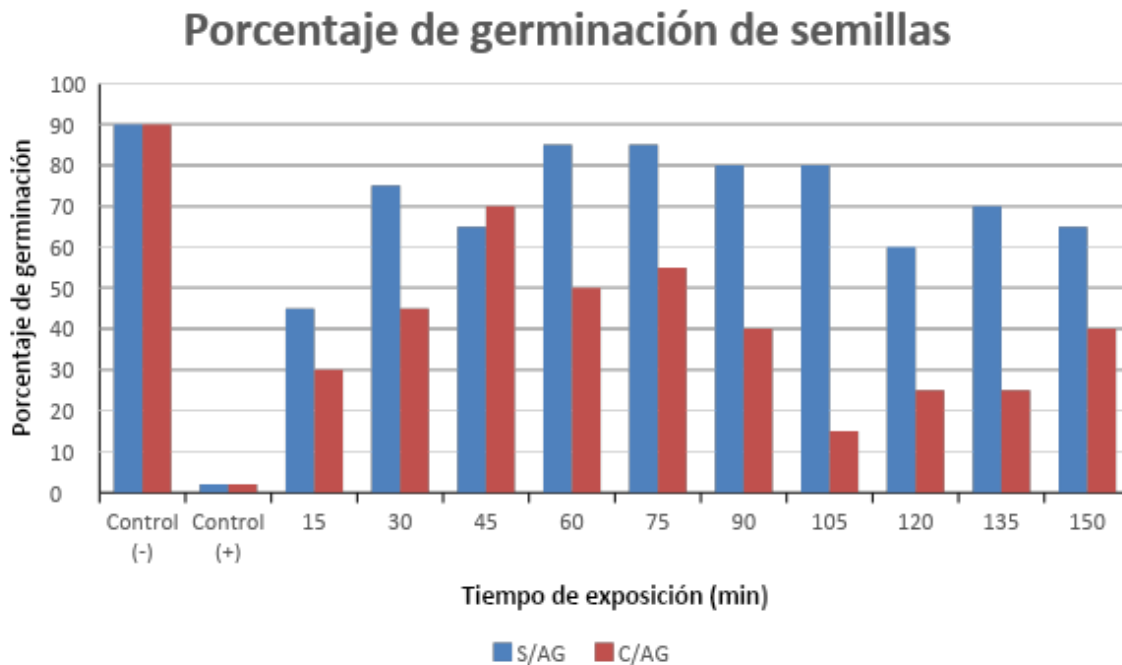


Figura 14. Porcentaje de germinación de semillas de lechuga *Lactuca sativa* respecto al tiempo de exposición al plasma de la solución soltrim. Control (-) agua destilada. Control (+) Solución de soltrim.

En el gráfico se toman como referencia dos controles, uno negativo y uno positivo.

Control negativo: Es un experimento que evalúa todos los factores que pudieran afectar el resultado de germinación, excepto el contaminante de interés. En este proyecto se utilizó agua destilada como control negativo, de manera que se esperaba que la germinación fuera igual o mayor a 90%.

Control positivo: Es un ensayo realizado para evaluar la sensibilidad de los organismos (semillas de lechuga) al ser expuestos a una sustancia de referencia. En este trabajo se

tomó como control positivo la solución de Soltrim en una concentración de 200 mg/L sin tratar.

Para este ensayo se han tomado en consideración las semillas que germinaron satisfactoriamente, aunque no pudieron desarrollarse en tres días como deberían.

En la figura 13 se observa que conforme va aumentando el tiempo de exposición al plasma, la cantidad de semillas germinadas también va aumentando hasta llegar a un máximo para después decrecer.

En particular, para el tratamiento sin agitación el porcentaje máximo de germinación (85 %) se alcanza al minuto 60 de exposición y permanece así hasta el minuto 75. Después de estos valores decrece a 80 % de germinación durante los minutos 90 y 105. Estos valores son los que se podrían considerar como aceptables según los criterios de germinación (Iguales o mayores a 80 %).

En general, se observa que la solución de soltrim expuesta al plasma disminuye su toxicidad y también la concentración del fármaco original, según la ecuación de la curva de germinación; pasando de 200 mg/L a 8.5 mg/L en el tiempo de mayor germinación.

Para el tratamiento con agitación, el máximo valor alcanzado fue de 70 % al minuto 45. Todos los demás valores están por debajo de este, pero por arriba del control positivo. Es decir, al igual que para el tratamiento sin agitación, los valores de toxicidad disminuyen y por ende se podría decir que la concentración del fármaco en la solución también, alcanzando un valor mínimo de 16.9 mg/L según la ecuación de la curva de calibración.

Capítulo V. Conclusiones

- En general se evaluó el cambio efectuado en una solución de soltrim expuesta a un plasma de aire a presión atmosférica respecto de la concentración y la toxicidad. Se hizo para la solución en reposo, así como en agitación bajo las mismas condiciones de generación del plasma. Lo anterior se verificó mediante la evaluación de los valores de toxicidad y concentración antes, durante y al finalizar el procedimiento experimental. Se concluye que este procedimiento es una opción viable para disminuir la toxicidad y la concentración del fármaco de interés en la solución.
 - Se logró la adaptación de un dispositivo experimental para la generación del plasma físico de aire en presencia de la solución acuosa (con agitación y sin agitación) que permitió tomar las medidas necesarias durante la investigación.
 - Se expuso la solución de soltrim (con agitación y sin agitación) a un plasma de aire a presión atmosférica y se observaron las diferencias cuantitativas y cualitativas en la transformación de la solución.
 - Se evaluaron los efectos en la solución de soltrim (en reposo y en agitación) tras su exposición a un plasma de iguales características mediante los cambios cuantificados de temperatura, pH, absorbancia, DQO y toxicidad. Todo esto se realizó a intervalos de 15 minutos, para un total de 10 muestras y 2 repeticiones.
- ☐ Respecto del cambio de temperatura, se observó un incremento en la solución conforme pasa el tiempo de exposición al plasma. Para ambos tratamientos la temperatura aumenta de forma muy parecida, pero para el tratamiento en agitación la temperatura es cinco grados mayor que para el que se realizó en reposo. El

fármaco en el agua destilada no genera por sí mismo un aumento de temperatura de la solución.

- ☐ El comportamiento del cambio de pH durante el desarrollo de la experimentación mostró una tendencia decreciente para los 2 tratamientos conforme pasaba el tiempo. Los valores de pH de la solución con soltrim cambiaron de un pH = 5.5 a un pH = 2.35 para el tratamiento con agitación, y de pH = 5.3 a un pH = 2.4 para el tratamiento sin agitación. En conclusión, la solución con soltrim al ser expuesta al plasma de aire disminuye el valor de pH.

- ☐ En relación con la absorbancia, los valores aumentaron para los dos tratamientos de la solución en estudio. Los valores alcanzaron un máximo de absorbancia de: 0.1005, para el tratamiento con agitación y de 0.0620 para el tratamiento sin agitación. El incremento se infiere, es debido a la generación de nuevos compuestos dentro de la solución.

- ☐ La demanda química de oxígeno para la solución tratada con agitación y sin agitación mostró un aumento porcentual aproximado del 50 % y 60% respectivamente. Esto es debido a la transformación de los compuestos propios de la pastilla del fármaco utilizada tras su dilución y exposición al plasma.

- ☐ En relación con la evaluación del cambio de toxicidad de la solución, se observó que conforme va aumentando el tiempo de exposición al plasma, la cantidad de semillas germinadas también va aumentando hasta llegar a un máximo para después decrecer. En particular, para el tratamiento sin agitación el porcentaje máximo de germinación (85 %) se alcanzó al minuto 60 de exposición, lo que corresponde a 8.5 mg/L de concentración. Para el tratamiento con agitación el máximo valor alcanzado fue de 70 % al minuto 45 y corresponde a un valor de concentración de 16.9 mg/L. Para ambos tratamientos los valores de toxicidad

disminuyen y por ende se podría decir que la concentración del fármaco en la solución también. En conclusión, con este trabajo de tesis se logra el objetivo general; que es reducir los niveles de toxicidad del fármaco soltrim en solución acuosa tras su exposición a un plasma de aire.

Bibliografía

Castillo M. G. (2004). Ensayos toxicológicos y métodos de evaluación de calidad de aguas. Estandarización, intercalibración, resultados y aplicaciones. 189 Pp. Santiago, Chile. ISBN 968-5536-33-3. 1ª Edición. IMTA. IDRC.

Castro-Pastrana, Lucila I., Baños-Medina, María I., López-Luna, María Argelia, Torres-García, Blanca L. (2015). Ecofarmacovigilancia en México: perspectivas para su implementación. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas [en línea]. 16-40[fecha de Consulta 14 de Marzo de 2020]. ISSN: 1870-0195. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57945705003>

Echarri L. (2007). Opciones de tratamiento de aguas residuales mediante carbón activo. GEDAR (Gestión de Aguas y Residuos).

Forero J., Ortiz O.P., y Ríos F. (2005) Aplicación de procesos de oxidación avanzada como tratamiento de fenol en aguas residuales industriales de refinería. Colombia. CT&F (Ciencia, Tecnología y Futuro) Vol. 3 Núm. 1

Gil M., Soto A.M., Usma J.I., Gutiérrez O. (2012) Contaminantes emergentes en aguas, efectos y posibles tratamientos. Instituto Tecnológico Metropolitano. Artículo de revisión.

Giselle Pérez Zazueta Diseño y maquetación: Gibran Quiroga © 2013, ProMéxico. Secretaria de economía, inversión y comercio, Industria Farmacéutica Unidad de Inteligencia de Negocios, Investigación y análisis.

Gordillo V. F. (2008). Plasmas fríos. Investigación y Ciencia. Sevilla, España.

Jiang B., Zheng J., Qiu S., Wu M., Zhang Q., Yan Z., y Xue Q. (2014). Review on electrical discharge plasma technology for wastewater remediation. Chemical Engineering Journal. China University of Petroleum. 236. Pág. 348–368. DOI: 10.1016/j.cej.2013.09.090

Kelly A. Reynolds, MSPH, Ph.D. (2002). Tratamiento de aguas residuales en latinoamerica identificación del problema.

Laura Olivia Estrada-Hernández, et al., Med Int Mex (2013). La farmacovigilancia en México. Una necesidad imperante.

Lucila I. Castro-Pastrana, et al., (2015). Ecofarmacovigilancia en México: perspectivas para su implementación.

Maria Cecilia Sobrero y Alicia Ronco. G. Castillo (ed.). (2004). Ensayo de toxicidad aguda con semillas de lechuga *Lactuca sativa* L.

Mario Castro, Juniel Almeida, Julio Ferrer, Daissy Díaz, (2014). Indicadores de la calidad del agua: evolución y tendencias a nivel global.

NORMA OFICIAL MEXICANA NMX-AA-008-SCFI-2016

NORMA OFICIAL MEXICANA NMX-AA-030/1-SCFI-2012

Pérez A.F. y Camacho A. K. (2011). Tecnologías para el tratamiento de aguas servidas. Universidad Veracruzana. Facultad de Ciencias Químicas.

Rev. Int. Contam. Ambient (2017), Revista internacional de contaminación ambiental, México, vol.33 no.2 versión impresa ISSN 0188-4999.

S. S. A. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general a junio de (2005).

S.S.A. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general al 3 de agosto de (2007).

Xavier Domenech, Jardím y Litter. Procesos avanzados de oxidación para la eliminación de contaminantes.