

Capítulo 2 Efecto del plasma frío a presión atmosférica en el cambio de toxicidad del fármaco Trimetoprima/sulfametoxazol en solución acuosa

Chapter 2 Effect of cold plasma at atmospheric pressure on the toxicity change of the drug Trimethoprim / sulfamethoxazole in aqueous solution

ALARCÓN-HERNÁNDEZ, Fidel Benjamín†*, FUENTES-ALBARRÁN, María del Carmen, ÁNGEL-ORTEGA, Sinaí y GADEA-PACHECO, José Luis

Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Escuela de Estudios Superiores de Xalostoc.

ID 1^{er} Autor: *Fidel Benjamín, Alarcón-Hernández* / **ORC ID:** 0000-0002-2465-0898, **CVU CONACYT ID:** 131028

ID 1^{er} Coautor: *María del Carmen, Fuentes-Albarrán* / **ORC ID:** 0000-0003-1308-1332, **CVU CONACYT ID:** 171814

ID 2^{do} Coautor: *Sinaí, Ángel-Ortega* / **ORC ID:** 0000-0002-0250-9965, **CVU CONACYT ID:** 820641

ID 3^{er} Coautor: *José Luis, Gadea-Pacheco* / **ORC ID:** 0000-0001-9341-9289, **CVU CONACYT ID:** 160429

DOI: 10.35429/H.2021.13.8.17

F. Alarcón, M. Fuentes, S. Ángel y J. Gadea

honorato@uaem.mx

J. Sierra, H. Mandujano, F. Anguebes y A. Mohamed (VV. AA.). Ingeniería y Ciencias Aplicadas. Handbooks-TII-©ECORFAN-Mexico, 2021.

Abstract

The toxicity change of the drug Trimethoprim / sulfamethoxazole in aqueous solution (concentration of 200 mg / L) was evaluated, after its exposure to a non-thermal plasma at atmospheric pressure (≈ 760 Torr). The exposure time of the solution of interest to the plasma was 150 minutes, evaluating samples every 15 minutes. Two different conditions of exposure to the plasma treatment were considered (at rest and in constant agitation) and in both treatments the plasma generation parameters were 3000 V at 30 mA. The toxicity change of the solution was determined by bioassays using lettuce seeds (*Lactuca sativa*), concentration change and considering the change in Chemical Oxygen Demand (COD). In general, the toxicity of the solution decreased according to the germination percentage and concentration results. For the treatment without agitation, the maximum percentage of germination (90%) was reached at minute 150 of exposure to plasma, which corresponds to 9.08 mg / L concentration. For the treatment exposed to constant agitation, the maximum value reached was 75% at minute 45 and corresponds to the concentration value of 13.40 mg / L. Regarding the chemical oxygen demand, the treated solution (constant agitation and at rest) showed an approximate percentage increase of 50% and 60% respectively. It was observed that the difference between treatments generates specific changes in the solution.

Toxicity, Non-thermal plasma, Trimethoprim / Sulfamethoxazole, Water treatment

Resumen

Se evaluó el cambio de toxicidad del fármaco Trimetoprima/sulfametoxazol en solución acuosa (concentración de 200 mg/L), tras su exposición a un plasma no térmico a presión atmosférica (≈ 760 Torr). El tiempo de exposición de la solución de interés al plasma fue de 150 minutos, tomándose muestras cada 15 minutos. Se consideraron dos condiciones diferentes de exposición al tratamiento por plasma (en reposo y en agitación constante) y en ambos tratamientos los parámetros de generación del plasma fueron de 3000 V a 30 mA. El cambio de toxicidad de la solución se determinó mediante bioensayos con semillas de lechuga (*Lactuca sativa*), cambio de concentración y considerando el cambio de la Demanda Química de Oxígeno (DQO). En general, la toxicidad de la solución disminuyó de acuerdo con los resultados de porcentaje de germinación y de concentración. Para el tratamiento sin agitación el porcentaje máximo de germinación (90 %) se alcanzó al minuto 150 de exposición al plasma, lo que corresponde a 9.08 mg/L de concentración. Para el tratamiento con agitación, el máximo valor alcanzado fue de 75 % al minuto 45 y corresponde a un valor de concentración de 13.40 mg/L. Respecto de la demanda química de oxígeno, la solución tratada (con agitación y sin agitación) mostró un aumento porcentual aproximado del 50 % y 60% respectivamente. Se observó que la diferencia entre tratamientos genera resultados diferentes.

Toxicidad, Plasma no térmico, Trimetoprima/Sulfametoxazol, Tratamiento de aguas

1. Introducción

El agua es un recurso natural vital, indispensable para la vida humana y el sostenimiento del medio ambiente. El desarrollo humano y económico, así como el uso inadecuado que se ha hecho de este recurso como medio de eliminación, ha provocado severos efectos ambientales (Orta, 2002, IMTA 2011). Entre los numerosos contaminantes que afectan la calidad de las aguas, los contaminantes emergentes (o microcontaminantes) han cobrado especial interés. Estos compuestos son de diverso origen y naturaleza química, cuya presencia y consecuencias en el medio ambiente han pasado inadvertidas. Están presentes en aguas en bajas concentraciones de ngL^{-1} a μgL^{-1} , y son considerados muy perjudiciales para la salud humana y el medio ambiente, ya que pueden causar diversos efectos en los organismos, tales como toxicidad crónica, disrupción endocrina y bioacumulación.

Los contaminantes emergentes se pueden clasificar en seis grupos; retardantes de llama bromados, parafinas cloradas, pesticidas polares, compuestos perfluorados, productos de higiene personal, drogas y fármacos (Patiño *et al.*, 2014). Los desechos de productos farmacéuticos son contaminantes emergentes que merecen especial atención. A pesar de que es difícil identificar las características de los efluentes provenientes de las industrias farmacéuticas, se infiere que las aguas residuales, originadas en plantas de síntesis orgánica presentan una alta concentración de demanda química de oxígeno (DQO) y salinidad (Jaimes y Vera, 2020).

Hay diferentes mecanismos de incorporación de los productos farmacéuticos en los cuerpos de agua, como los procesos de eliminación de animales y humanos, los vertidos de la industria farmacéutica, los residuos hospitalarios, la disposición inadecuada de fármacos vencidos o no utilizados, y los vertidos de instituciones de investigación y desarrollo de fármacos, entre otros (Jiménez, 2011). Las plantas de tratamiento de aguas residuales han sido diseñadas para la eliminación de materia orgánica y ciertos tipos de contaminantes, especialmente los que se especifican en la Norma Oficial Mexicana (NOM-003-SEMARNAT-1997), que establece los límites máximos permisibles de contaminantes para las aguas residuales tratadas. Sin embargo, los desechos de productos farmacéuticos requieren de tratamientos avanzados para una segura incorporación de las aguas residuales al medio ambiente. Existen diferentes tipos de tratamiento para estos contaminantes como los tratamientos físicoquímicos y biológicos (Gil *et al.*, 2012) sin embargo, en muchos casos no se genera una remoción significativa de estos contaminantes (García *et al.*, 2011).

La tecnología de plasma es una alternativa para tratar este tipo de contaminantes. El plasma es un gas ionizado parcial o complemente, que consiste en electrones, radicales libres, iones y neutrones, Puede ser producido por una variedad de descargas eléctricas. Los sistemas de plasma se clasifican en dos categorías, los llamados plasmas térmicos y los plasmas no térmicos en términos de densidad electrónica o temperatura. Los plasmas térmicos (comúnmente descargas de arco, antorchas o radiofrecuencia), están asociados con suficiente energía, para permitir a los constituyentes del plasma estar en equilibrio térmico. Mientras que el plasma no térmico se obtiene usando menos energía (por ejemplo; descarga corona, descarga dieléctrica) (Jiang *et al.*, 2014). Este se genera mediante la aplicación de un campo eléctrico o electromagnético a un gas, en el que los electrones libres toman la energía del campo, lo que produce su aceleración hasta que sus energías se elevan lo suficiente para ionizar los átomos o las moléculas del gas con las que colisionan, liberando más electrones que provocan a su vez nuevas ionizaciones. Los electrones liberados en dicho proceso producen disociación molecular, formándose átomos y radicales libres, siendo capaces de excitar átomos y moléculas a niveles superiores de energía que, al retornar al estado más estable, emiten el exceso de energía en forma de radiaciones electromagnéticas de amplio espectro, incluyendo radiaciones en el rango ultravioleta (Solenó, 2015).

Un plasma no térmico, ofrece alta selectividad y eficiencia energética en reacciones químicas. La aplicación del plasma eléctrico a presión atmosférica ofrece características que son atractivas para aplicaciones en química y disciplinas relacionadas. Esta tecnología, emerge como una oportunidad para el tratamiento de aguas, ya que permiten una intensificación significativa de los procesos químicos tradicionales, incrementos esenciales de su eficiencia, y a menudo la estimulación exitosa de reacciones químicas imposibles en la química convencional (Fridman, 2008; Jiang *et al.*, 2014). En este contexto, los antibióticos son fármacos de amplio uso en el mundo; su efecto contra microorganismos patógenos en animales y humanos, así como su uso para la preservación de alimentos, ha incrementado su producción y consumo, permitiendo grandes descargas sobre los cuerpos de agua con manifestaciones de resistencia microbiana en las zonas de estudio (Jiménez, 2011). Debido a su limitada biodegradabilidad y propiedades de adsorción, antibióticos como sulfametoxazol y trimetropina presentan baja remoción en plantas de tratamientos de aguas residuales convencionales (Correia y Marcano, 2015).

Desde tal perspectiva, en el presente estudio se considera al fármaco Soltrim (Trimetoprima/sulfametoxazol) como agente contaminante. Este fármaco está siendo investigado junto con varios más, respecto de la mejor forma de degradar en solución acuosa. En particular, en este trabajo se estudió el efecto en el cambio de toxicidad del fármaco Soltrim (Trimetoprima/sulfametoxazol) en solución acuosa, al ser expuesto a un plasma frío a presión atmosférica. El propósito de esta investigación es el de examinar experimentalmente como se reduce el grado de toxicidad con las características propias de cada tratamiento por plasma utilizado. Conseguir la disminución gradual del porcentaje de toxicidad en la solución de interés, permitirá conocer una metodología para el tratamiento mediante el uso de plasmas fríos de aguas residuales, con estas características. Las técnicas utilizadas para la degradación del fármaco o para específicamente generar el cambio de toxicidad en la solución de estudio, se detallan en la sección de metodología. Así mismo se presenta un esquema del dispositivo experimental implementado y las partes que lo conforman. La sección de resultados muestra mediante gráficos de bioensayos de toxicidad realizados con semillas de lechuga (*Lactuca sativa*) los porcentajes obtenidos del cambio generado. Estos cambios se expresan en términos de porcentaje de germinación, curvas de degradación, cambio de concentración y DQO. Finalmente en la sección de conclusiones se presentan las observaciones más relevantes pero no únicas de lo obtenido mediante cada estudio.

2. Metodología Experimental.

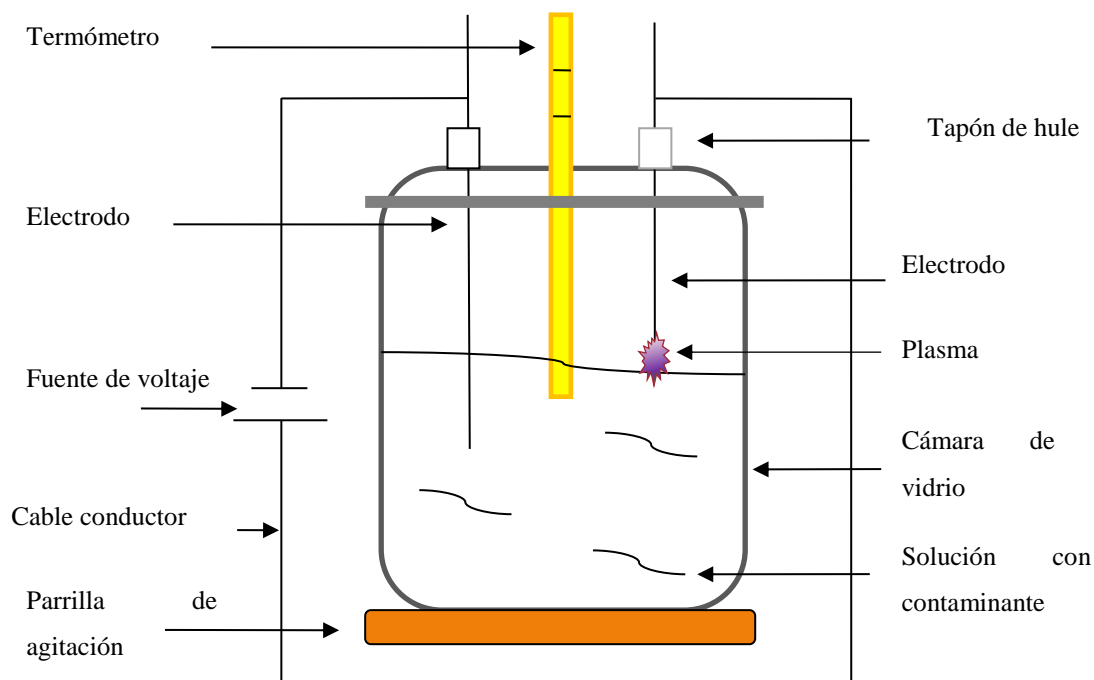
Preparación de la solución de estudio

Se elaboró una solución madre cuya concentración fue de 12000 mg/L. Para ello se colocó una pastilla del fármaco Soltrim (480 mg: 80 mg de Trimetoprima, 400 mg de Sulfametoxazol) en 40 ml de agua destilada y se mantuvo en agitación hasta disolverse. Dado que el nivel de toxicidad era muy alto para la germinación de 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.

Sistema Experimental

Para llevar a cabo el tratamiento por plasma se utiliza el dispositivo mostrado en la Figura 2.1. Este dispositivo consiste en una cámara de vidrio de 1000 ml de capacidad y dos electrodos de tungsteno colocados a través de una tapadera móvil situada en la parte superior de la cámara de reacción. Ambos electrodos están insertados en tapones de hule para evitar el movimiento. El extremo inferior de uno de los electrodos se coloca dentro de la solución a tratar, mientras que el extremo del electrodo restante (que es un electrodo ajustable en distancia) se encuentra al borde de esta sin tocarla. Es en este último 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 2.1 Esquema del dispositivo experimental



Fuente de Consulta: Imagen propia

Colocada la solución en estudio dentro de la cámara de reacción, se cierra herméticamente y se fijan los parámetros de generación del plasma, para ello; se conecta el sistema y se ajustan los valores correspondientes de diferencia de potencial y corriente eléctrica en la fuente de alto voltaje (SPELLMAN SL600). Esto se hace para cada tratamiento (T1: Tratamiento en reposo, T2: Tratamiento con agitación constante). Se realizaron tres repeticiones para cada tratamiento. Los resultados finales que se presentan son el valor promedio de las medidas realizadas. Los parámetros para cada uno de los tratamientos se muestran en la Tabla 2.1.

Tabla 2.1 Parámetros considerados para la realización del presente experimento

Tratamiento	Tiempo de exposición (minutos)	Concentración (mg/L)	Voltaje (V)	Corriente (mA)
T1	150	200	3000	30
T2	150	200	3000	30

Los parámetros mostrados en esta tabla son los utilizados para la realización de los experimentos de las dos soluciones en estudio. Volumen de solución utilizada: 500 ml.

Toma de muestras y medidas de parámetros de interés

Colocada la solución en estudio dentro de la cámara de reacción, se aplica el tratamiento de plasma. Transcurridos 15 minutos de exposición de la solución al plasma se detiene el tratamiento y se procede a obtener una muestra para monitorear el cambio de toxicidad de la solución. Realizado lo anterior se reanuda la exposición de la solución al plasma no térmico repitiendo este procedimiento hasta alcanzar 150 minutos y concluir el experimento.

La DQO se mide al inicio y final de los tratamientos (Espectrofotómetro Hach DR 3900). Se utilizó el método de Hach y viales de alto rango (20 - 1500 mg / L). Todas las soluciones fueron hechas con productos químicos de grado analítico.

El cambio de toxicidad se determina en términos del porcentaje de germinación de semillas de lechuga (bioensayos de toxicidad) y la curva de calibración de concentración.

Para los bioensayos de toxicidad se hicieron tres repeticiones por cada tratamiento. Se utilizó un control negativo (agua destilada) y un control positivo (solución de Trimetoprima/sulfametoxazol a una concentración de 200 mg/L sin exponer al plasma).

Se utilizan semillas sin curar (sin fungicidas o plaguicidas) de lechuga de la especie *Lactuca Sativa*, con un porcentaje de germinación mayor al 90 %, y cajas Petri de 100 mm de diámetro con papel filtro (Whatman No. 3) (Sobrero *et al.*, 2004).

El porcentaje de degradación es calculado mediante la Ecuación 1.

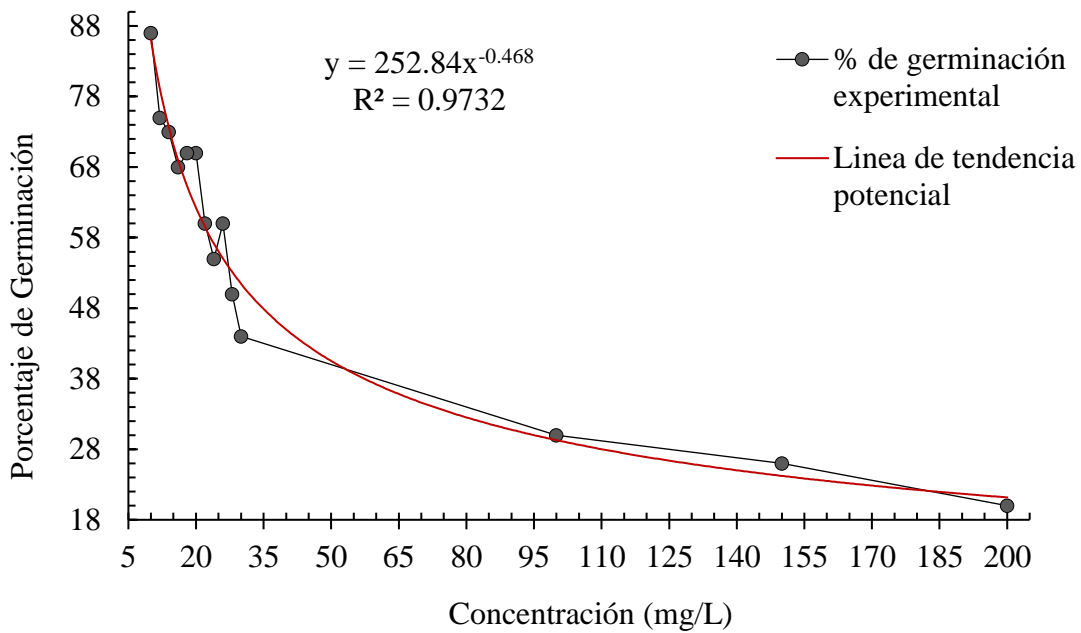
$$\% \text{ Degradación} = \left(1 - \frac{C}{C_0}\right) \times 100 \% \quad (1)$$

Donde C es la concentración del fármaco de interés a un cierto tiempo de tratamiento y C_0 es la concentración inicial del fármaco sin tratamiento. Los valores de porcentaje de germinación se relacionaron con las concentraciones del fármaco respectivas mediante una función potencial, obtenida a través de la curva de calibración, Ecuación 2.

$$y = 252.84x^{-0.468} \quad (2)$$

Curva de calibración

En el Gráfico 2.1 se presenta la curva de calibración utilizada. Con esta es posible relacionar los valores del porcentaje de germinación de semillas de lechuga con las concentraciones en mg/L del contaminante Trimetoprima/sulfametoxazol en solución acuosa. Esta curva se obtuvo realizando 14 diferentes diluciones de una solución con concentración conocida del fármaco. En el Gráfico 2.1 se observa también la curva asociada al ajuste potencial de los valores obtenidos experimentalmente y cuya ecuación asociada es: $y = 252.84x^{-0.468}$

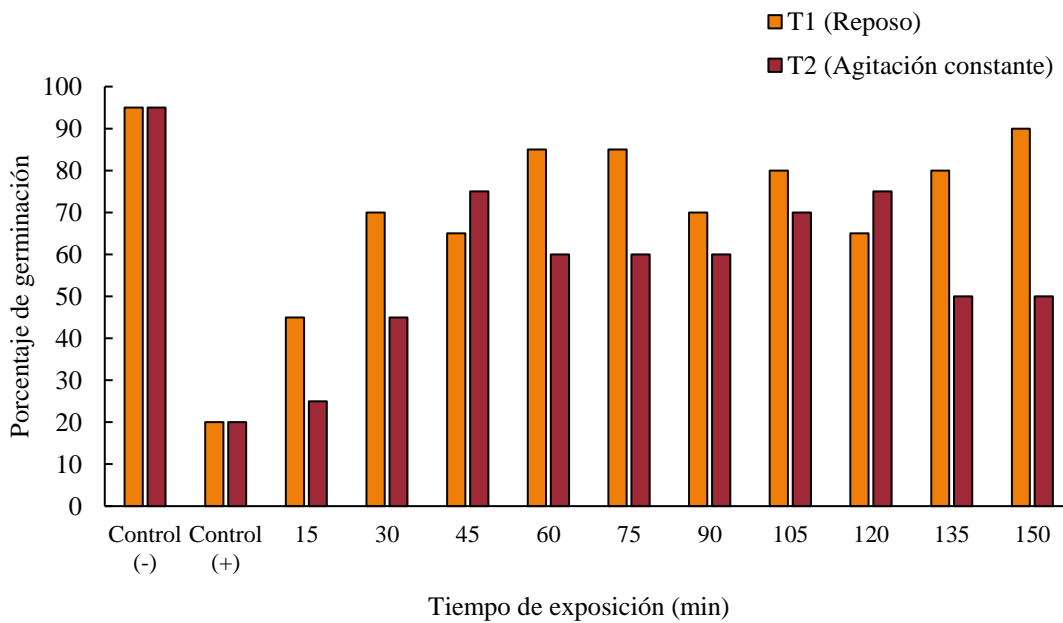
Gráfico 2.1 Curva de calibración

Fuente de Consulta: Imagen Propia

3. Resultados y Discusión

Porcentaje de Germinación

A continuación, se muestran los resultados obtenidos de los porcentajes de germinación para cada uno de los tratamientos en función del tiempo de exposición. Gráfico 2.2.

Gráfico 2.2 Porcentaje de germinación

Fuente de Consulta: Imagen Propia

El control positivo indica que la solución de Trimetoprima/sulfametoxazol en solución acuosa es tóxica. Solo el 20% de las semillas germinaron en promedio para todas las muestras. Sin embargo, la toxicidad disminuye a medida que la solución se expone al plasma y con el paso del tiempo, ya sea en reposo o en agitación constante. En general el cambio del porcentaje de germinación es diferente para cada tratamiento. Se observa que a medida que aumenta el tiempo de exposición al plasma, el porcentaje de semillas germinadas aumenta hasta alcanzar un máximo.

Por otra parte, el control negativo asegura la viabilidad de germinación de las semillas utilizadas. En todos los experimentos germinaron entre el 90 y 100% de semillas hidratadas con agua destilada. En particular, para el tratamiento T1 el porcentaje máximo de germinación (90 %) se alcanza al minuto 150 de exposición, lo que equivale a una concentración del fármaco utilizado de 9.08 mg/L y corresponde a una degradación del 95 %. Sin embargo, es a partir del minuto 60 desde donde se obtienen valores mayores al 80 % de germinación (85 %). Estos valores son los que se podrían considerar como aceptables según los criterios preestablecidos de germinación (Iguales o mayores a 80 %) y corresponden a una concentración y degradación del fármaco respectivamente de 11.68 mg/L y 94 %.

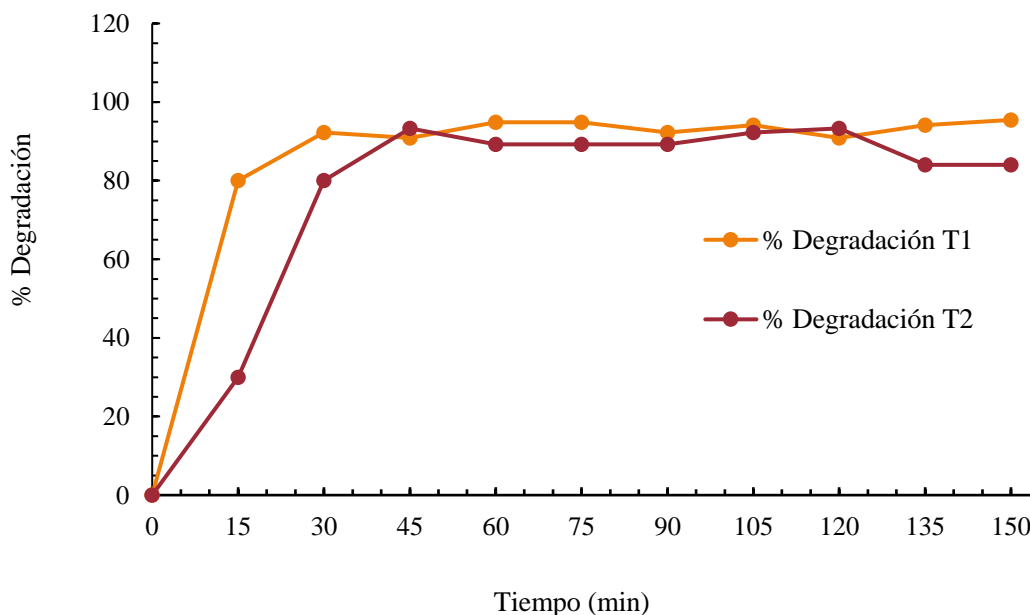
Para el tratamiento T2, el máximo valor alcanzado fue de 75 % al minuto 45, corresponde a una concentración de 13.40 mg/L y a una degradación del 93 %. Todos los demás valores están por debajo de este, pero por arriba del control positivo. Es decir, al igual que para el tratamiento en reposo, los valores de toxicidad disminuyen y por ende se podría decir que la concentración del fármaco en la solución también.

Porcentaje de degradación

El Gráfico 2.3 muestra el comportamiento del porcentaje de degradación en función del tiempo de exposición de la muestra al plasma y las características de cada tratamiento (Reposo / Agitación constante). El porcentaje de degradación aumenta de manera específica a medida que el tiempo de exposición al plasma es mayor para cada tratamiento, así como en función del tratamiento.

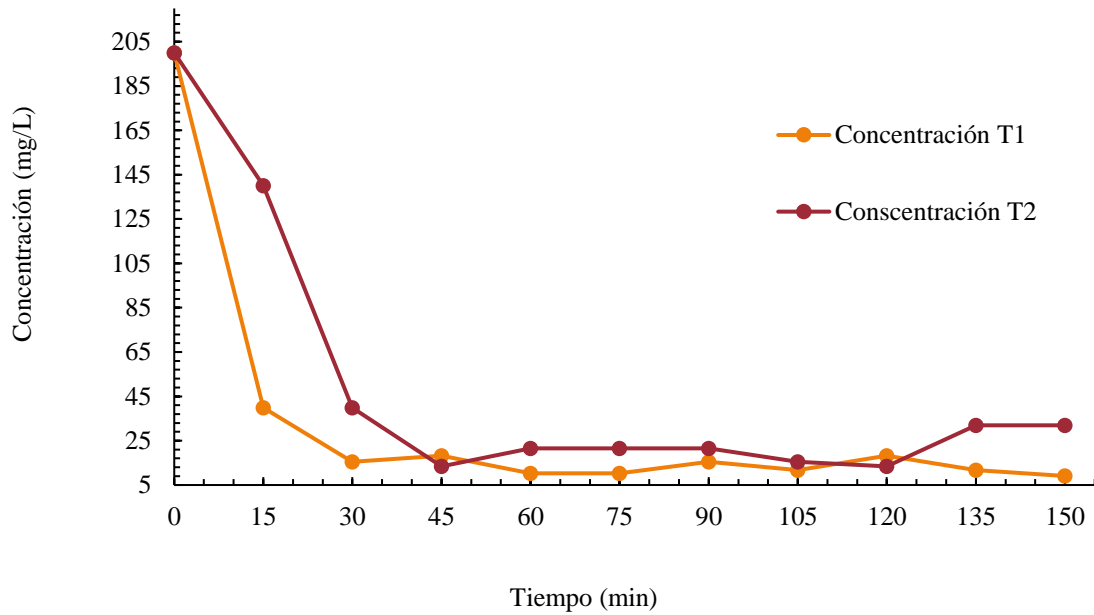
Se observa que para ambos tratamientos el porcentaje de degradación es muy rápido en los primeros 30 minutos de exposición, alcanzando valores de 92 % y 80 %. El resto del tiempo de exposición el cambio del porcentaje de degradación se mantiene relativamente estable. De manera general, es el tratamiento en reposo (T1), el que muestra mayor eficiencia en la degradación durante la mayor parte del tiempo de exposición.

Gráfico 2.3 Porcentaje de degradación



Fuente de Consulta: Imagen Propia

Utilizando la Ecuación 2 de la curva de calibración y los valores de porcentaje de germinación de semillas de lechuga obtenidos para cada tratamiento en los diferentes tiempos de exposición, es posible obtener la curva de concentración del fármaco Trimetoprima/sulfametoxazol en la solución de interés, como se muestra en el Gráfico 2.4.

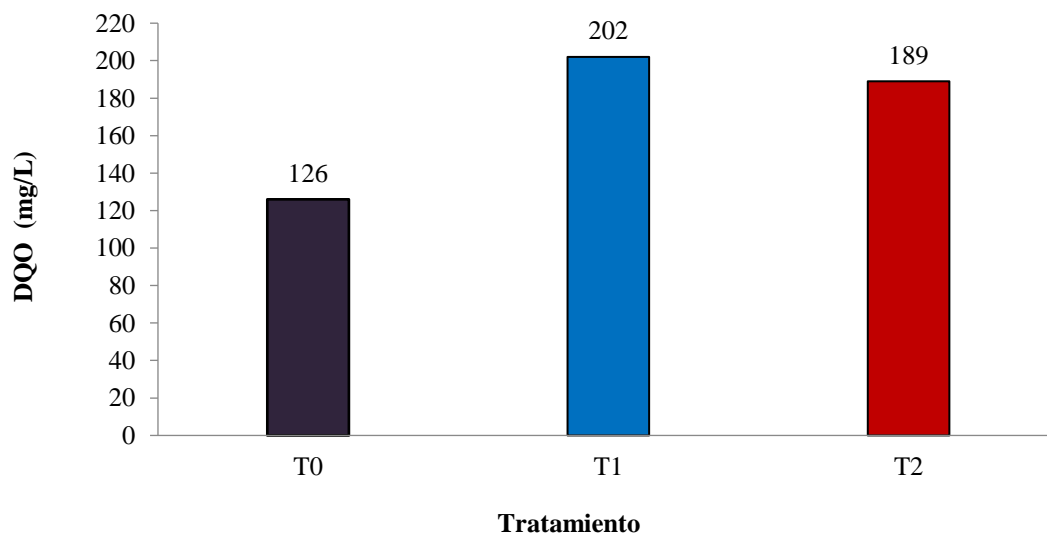
Gráfico 2.4 Concentración del fármaco

Fuente de Consulta: Imagen Propia

En general, es en los primeros 30 y 45 minutos de exposición al plasma, donde de acuerdo con la ecuación de ajuste considerada para ambos tratamientos, la concentración del fármaco logra disminuir notoriamente. Disminuye de 200 mg/L a valores de 15.53 mg/L y 13.40 mg/L para el tratamiento T1 y T2 respectivamente. El resto del tiempo de exposición el cambio es mínimo en ambos tratamientos. Los valores de la concentración del fármaco determinados mediante la ecuación 2, tienen asociado un intervalo máximo de incertidumbre de $\pm 10\%$.

Demanda Química de Oxígeno

En el Gráfico 2.5 se muestra el comportamiento de la demanda química de oxígeno de la solución de Trimetoprima/sulfametoxazol 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. Los valores corresponden al promedio de las medidas realizadas de tres repeticiones experimentales.

Gráfico 2.5 Demanda Química de Oxígeno

Fuente de Consulta: Imagen Propia

El valor de la DQO para la solución sin tratar (T0) es de 126 mg/L. Se observa que al finalizar los tratamientos se alcanzan valores de DQO de 202 mg/L y de 189 mg/L para los tratamientos en reposo y con agitación constante 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 es negativo en términos de tratamiento de aguas. Esto puede ser debido a la transformación de los compuestos propios de la pastilla (tras su dilución y exposición al plasma) en compuestos intermediarios, los cuales requieren más oxígeno para oxidarse.

Con estos datos, los valores indican que el tratamiento menos negativo tomando en cuenta el aumento de DQO, es el tratamiento con agitación.

4. Agradecimiento

Los autores agradecen a la Escuela de Estudios Superiores de Xalostoc de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, por las facilidades proporcionadas para la realización de esta investigación.

5. Conclusiones

Se evaluó el cambio generado en una solución de Trimetoprima/sulfametoxazol 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 constante y 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.

La demanda química de oxígeno para la solución tratada en reposo y con agitación constante mostró un aumento porcentual aproximado del 60 % y 50% 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, también lo hace el porcentaje de germinación hasta llegar a un máximo para después decrecer. En particular, para el tratamiento en reposo el porcentaje máximo de germinación (90 %) se alcanzó al minuto 150 de exposición, lo que corresponde a 9.08 mg/L de concentración. Para el tratamiento con agitación constante el máximo valor alcanzado fue de 75 % al minuto 45 y corresponde a un valor de concentración de 13.40 mg/L. Para ambos tratamientos los valores de toxicidad disminuyen y por lo tanto la concentración del fármaco en la solución también

Se concluye que este procedimiento es una opción viable para disminuir la toxicidad y la concentración del fármaco de interés en la solución. Es decir, los plasmas no térmicos a presión atmosférica son una buena opción para el tratamiento de agua contaminada con el fármaco Trimetoprima/sulfametoxazol.

Sugerencia de investigación

Dados los valores de cambio (DQO en particular) en la solución de interés bajo el intervalo de tiempo realizado (150 min), se plantea la implementación de iguales experimentos a intervalos de tratamiento mayores (350 min). Así mismo, la utilización de valores generadores del plasma de mayor potencia eléctrica. Esto permitirá determinar cómo es el cambio de los valores de DQO en función del tiempo de exposición al tratamiento y de la potencia del plasma.

6. Referencias

Correia, A., Marcano, L. (2015). Presencia y eliminación de compuestos farmacéuticos en plantas de tratamientos de aguas residuales. Revisión a nivel mundial y perspectiva nacional. *Boletín de Malariología y salud ambiental*, 56 (1), 1-18

Cortés M., C., J., E., Gelover, S., L., G., Calderón, M., C., G., Montellano, P., L., Moeller, C., G., E., Linares, O., J., Solís, A., Y., Gómez, R., A. (2011). Residuos de tratamiento de emergentes: remoción de contaminantes emergentes de importancia sanitaria y ambiental; disminución del impacto sanitario y ambiental de los desechos generados (TC1104.1). *Instituto Mexicano de Tecnología del Agua (IMTA)*.

Fridman, A. (2008). *Plasma chemistry*, Cambridge University Press.

García, G., C., Gortáres, M., P., Droguí, P. (2011). Contaminantes emergentes: efectos y tratamientos de remoción Emerging contaminants: effects and removal treatments. *Revista Química Viva*. 2, 96-105.

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

Jaimés, U., J., A., Vera, S., J., A. (2020). Los contaminantes emergentes de las aguas residuales de la industria farmacéutica y su tratamiento por medio de la ozonización. *Informador Técnico*, 84(2), 249-263.

Jiang, B., Zheng, J., Qiu, S., Wu, M., Zhang, Q., Yan, Z., Xue, Q. (2014). Review on electrical discharge plasma technology for wastewater remediation. *Chemical Engineering Journal*, 236, 348-368.

Jiménez, C., C. (2011) Contaminantes orgánicos emergentes en el ambiente: productos farmacéuticos. *Revista Lasallista de Investigación*, 8(2), 143-153.

NOM-003-SEMARNAT-1997. (1997). Norma Oficial Mexicana NOM-003-SEMARNAT-1997, Que establece los límites máximos permisibles de contaminantes para las aguas residuales tratadas que se reúsen en servicios al público. *Sistema Integral de Normas y Evaluación de la Conformidad (SINEC)*. <https://www.sinec.gob.mx/SINEC/Vista/Normalizacion/BusquedaNormas.xhtml>.

Orta, A., L. (2002). Contaminación de las aguas por plaguicidas químicos. *Fitosanidad*, 6 (3), 55-62.

Patiño, Y., Díaz, E., Ordóñez, S. (2014). Microcontaminantes emergentes en aguas; tipos y sistemas de tratamiento. *Avances en Ciencias e Ingeniería*, 5(2), 1-20.

Ronald Soleno, W., R. (2015). Tecnologías no térmicas en el procesado y conservación de alimentos vegetales. Una revisión. *Revista colombiana de investigaciones agroindustriales*, 2, 73-84.

Sobrero MC and Ronco AE. (2004). Capítulo 4.4: Protocolos de Prueba. Bioensayo de Toxicidad Aguda con Semillas de Lechuga (*Lactuca sativa*). En: Ensayos Toxicológicos y Métodos de Evaluación de Calidad de Aguas. Estandarización, Intercalibración, Resultados y Aplicaciones. Gabriela Castillo editora. Edición conjunta IDRC, SEMARNAT, IMTA, México. 188 pp