



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**

**“PROPUESTAS METODOLÓGICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE CONTAMINANTES EMERGENTES EN TOMATE CHERRY (*LYCOPERSICON ESCULENTUM*) MEDIANTE MICROEXTRACCIÓN EN FASE SÓLIDA SEGUIDA DE CROMATOGRAFÍA DE GASES ACOPLADA A ESPECTROMETRÍA DE MASAS”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**  
**QUIMICA**

**PRESENTA:**

**MARIANA GUERRERO OSNAYA**

**ASESOR DE TESIS:**

**DRA. PEÑA ALVAREZ ARACELI PATRICIA**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Dra. Peña Alvarez Araceli Patricia

**VOCAL:** Dr. Díaz Flores Luis Alejandro

**SECRETARIO:** Dra. Ceniceros Gómez Agueda Elena

**1er. SUPLENTE:** Dr. Gaviño Ramírez Rubén Luis

**2° SUPLENTE:** Mtra. Rojo Portillo Tania

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

Laboratorio 101, Departamento de Química Analítica, Posgrado, Edificio B, Facultad de Química, UNAM

## **ASESOR DEL TEMA:**

---

Dra. Araceli Patricia Peña Alvarez

## **SUPERVISOR TÉCNICO:**

---

Mtra. Rocío del Carmen Juárez Ciprés

## **SUSTENTANTE:**

---

Mariana Guerrero Osnaya

## Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Química por la formación profesional que se me fue otorgada, así mismo los recursos que se me brindaron para cumplir mis metas.

A la Dra. Araceli Peña Alvarez por su apoyo, paciencia, a los consejos y llamadas de atención que me ayudaron y me seguirán ayudando a crecer como persona y profesional, así como las sonrisas brindadas y sobre todo por escucharme y alentarme día con día.

A mis padres por confiar en mi y apoyarme en todo momento para continuar con mis sueños, lo cual siempre les estaré eternamente agradecida.

A la Mtra. Roció Juárez por el apoyo y paciencia que tiene con cada uno de nosotros en el laboratorio y a mis compañeros de laboratorio: Fer, Amairani, Jero y Beto que me brindaron apoyo incondicional y bonitas experiencias.

A Oscar y a mi familia por siempre creer en mí, escucharme y apoyarme en todo momento.

A la Dra. Ceniceros Gómez Agueda Elena y al Dr. Díaz Flores Luis Alejandro, apreciables miembros del jurado por sus aportaciones y observaciones al presente trabajo.

Finalmente, agradezco a los programas de apoyos económicos, en especie y a la superación académica de la Facultad de Química que me sirvieron para lograr terminar mi estancia en la facultad y ayudarles a mis padres en solventar los gastos económicos: Programa de Becas Profesores Pro-Alumnos "Bob" Johnson, Programa de Apoyo Nutricional (PAN) y Subprograma 127 "Formación Básica en Investigación".

"Nunca debes rendirte a la desesperación.  
Si te permites ir por ese camino, te rendirás a tus instintos más bajos.  
En tiempos oscuros, la esperanza es algo que te das a ti mismo.  
Ese es el significado de la verdadera fuerza interior"

-Tio Iroh

## Índice

.....	1
Lista de tablas .....	6
Lista de figuras .....	7
Lista de abreviaturas .....	8
1. Introducción.....	10
2. Antecedentes.....	12
2.1 Contaminantes emergentes.....	12
2.2 Productos farmacéuticos y de cuidado personal PPCPs .....	13
2.2.1 Antiinflamatorios no esteroideos .....	15
2.2.2 Antihipertensivos .....	17
2.2.3 Antisépticos y desinfectantes .....	24
2.3 Bioacumulación.....	29
2.3.1 Absorción de PPCPs en plantas.....	29
2.4 Metodologías de extracción y análisis de fármacos .....	30
2.5 Cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS) .....	31
2.6 Microextracción en fase sólida (SPME) .....	34
2.6.1 Teoría de la SPME.....	37
2.7 Antecedentes Experimentales.....	38
3. Objetivos.....	40
3.1 Objetivo principal .....	40
3.2 Objetivos Particulares.....	40
4. Justificación .....	40
5. Hipótesis.....	41
6. Experimentación .....	42
6.1.1 Estándares .....	45
6.1.2 Reactivos .....	45
6.1.3 Material de vidrio .....	45
6.1.4 Instrumentos, equipos y materiales .....	45
6.1.5 Limpieza del material.....	46
6.1.6 Muestras.....	46
7. PRIMERA PARTE: Determinación de antiinflamatorios y un desinfectante.....	53
7.1 Condiciones cromatográficas y del espectro de masas.....	53
7.2 Identificación de los PPCPs por CG-MS .....	54

7.3 Metodología .....	55
7.4 Optimización del método de SPME-GC-MS .....	56
7.4.1 pH en agua .....	57
7.4.2 pH en matriz (Tomate Cherry).....	57
7.4.3 Tamaño de la muestra.....	57
7.4.4 Tiempo de centrifugación .....	57
7.4.5 Velocidad de centrifugación .....	58
7.4.6 Efecto matriz.....	58
7.5 Validación del método por SPME-GC-MS .....	58
7.5.1 Intervalo de trabajo y linealidad .....	59
7.5.2 Límite de cuantificación y límite de detección .....	59
7.5.3 Precisión (repetibilidad a corto plazo) .....	59
7.5.4 Veracidad (recobro).....	60
7.6 Aplicación del método por SPME-GC-MS.....	60
7.7 Resultados y discusión.....	61
7.7.1 Identificación de los PPCPs por CG-MS .....	61
7.7.2 Espectros de masas de los PPCPs .....	62
7.7.3 Efecto del pH en agua .....	65
8. SEGUNDA PARTE: Determinación de antihipertensivos .....	67
8.1 Identificación de los PPCPs por CG-MS .....	67
8.2 Optimización por SPME-GC-MS .....	71
8.2.1 pH en agua .....	72
8.2.2 pH en matriz.....	72
8.2.3 Selección de fibra.....	72
8.2.4 Tamaño de la muestra.....	72
8.2.5 Tiempo de extracción.....	72
8.2.6 Fuerza iónica.....	73
8.2.7 Agente derivatizante, tiempo y temperatura de derivatización .....	73
8.2.8 Efecto matriz.....	73
8.3 Validación .....	73
9. Conclusión.....	74
10. Referencias.....	75

## Lista de tablas

<b>Tabla 1.</b> Metodologías para la determinación de PPCPs en matrices vegetales.....	39
<b>Tabla 2.</b> Nombre IUPAC, estructura y propiedades fisicoquímicas de los analitos estudiados..	43
<b>Tabla 3.</b> Concentración de fármacos de la primera parte en aguas residuales, ng L <sup>-1</sup> . ....	49
<b>Tabla 4.</b> Concentración de fármacos de la primera parte en tomate, ng g <sup>-1</sup> . ....	51
<b>Tabla 5.</b> Concentración de fármacos de la segunda parte en aguas residuales, ng L <sup>-1</sup> .....	51
<b>Tabla 6.</b> Iones fragmento diagnóstico para el análisis por registro selectivo de iones (SIR).....	54
<b>Tabla 7.</b> Áreas de los analitos a pH 2.13 y 2.54.....	65
<b>Tabla 8.</b> Metodologías para la determinación de antihipertensivos mediante cromatografía de gases y líquidos. ....	68

## Lista de figuras

<b>Figura 1.</b> Distribución y fuentes de los contaminantes emergentes. ....	13
<b>Figura 2.</b> Clasificación de los AINE de acuerdo con su estructura química y selectividad. ....	17
<b>Figura 3.</b> Clasificación de antihipertensivos.....	23
<b>Figura 4.</b> Clasificación de los antisépticos y desinfectantes de acuerdo con sus estructuras y características químicas.....	28
<b>Figura 5.</b> Representación esquemática de un cromatógrafo de gases. Referencia (Evers, 2015). .....	32
<b>Figura 6.</b> Representación esquemática de un espectrómetro de masas cuadrupolo. Referencia: (Michelson, 2010). ....	34
<b>Figura 7.</b> Modos de extracción mediante SPME. Referencia(Sereshti et al., 2020). ....	35
<b>Figura 8.</b> Etapas de crecimiento del tomate Cherry.....	47
<b>Figura 9.</b> Procedimiento para la determinación de fármacos de la primera etapa en tomate cherry mediante SPME-GC-MS. ....	56
<b>Figura 10.</b> Cromatograma por registro selectivo de iones (SIR) del análisis de la disolución estándar de los derivados de los fármacos a 1 mg L <sup>-1</sup> .....	61
<b>Figura 11.</b> Espectro de masas de TBDMS-Ibuprofeno. ....	62
<b>Figura 12.</b> Espectro de masas de TBDMS-Clorofeno. ....	63
<b>Figura 13.</b> Espectro de masas de TBDMS-Naproxeno. ....	63
<b>Figura 14.</b> Espectro de masas de TBDMS-Ketoprofeno. ....	64
<b>Figura 15.</b> Espectro de masas de TBDMS-Diclofenaco. ....	65
<b>Figura 16.</b> Perfil de extracción en función del pH de la disolución estándar de fármacos a ..... 1 mg L <sup>-1</sup> .....	66 66
<b>Figura 18.</b> Procedimiento para la determinación de fármacos antihipertensivos en tomate cherry mediante SPME-GC-MS .....	71



## Lista de abreviaturas

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos  
API: Ingredientes farmacéuticos activos  
ASE: Extracción con disolventes acelerados  
BSTFA: N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida  
CE: Contaminantes emergentes  
LC: Cromatografía de líquidos  
COX-2: Ciclooxygenasa-2  
CW: Carbowax  
DBP: Subproductos desinfectantes  
DI: Inmersión directa  
DSPME: Microextracción en fase sólida dispersiva  
DVB: Divinilbenceno  
ECD: Detector de captura de electrones  
EDC: Compuestos disruptores endocrinos  
ESI: Ionización por electrospray  
FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos  
FID: Detector de ionización de flama  
FPD: Detector fotométrico de flama  
FPSE: Extracción por absorción de tejido  
GC: Cromatografía de gases  
HF: Fibra hueca  
HPLC: Cromatografía de líquidos de alta eficiencia  
HS: Espacio de cabeza  
HTA: Presión arterial alta  
IECA: Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina  
IT: Inmersión en tubo  
IUPAC: Unión Internacional de Química Pura y Aplicada  
 $K_a$ : constante de acidez  
 $K_{o/w}$ : constante de reparto octanol/agua  
LPME: Microextracción en fase líquida  
M: Extracción por membrana

MA-SPME: Microextracción en fase sólida asistida por campo magnético  
ME: Efecto matriz  
MEPS: Microextracción por absorbente empacado  
MS: Espectrometría de masas  
MSPD: Dispersión de matriz en fase sólida  
MSTFA: N-metil-N-(trimetilsilil)trifluoroacetamida  
MTBSTFA: N-metil-N-(tertbutildimetilsilil)trifluoroacetamida  
NC: Nube de nanofibras  
NIST: Instituto Nacional de Estandarización y Tecnología  
NPD: Detector de nitrógeno-fósforo  
OMS: Organización Mundial de la Salud  
PA: Poliacrilato  
PDMS: Polidimetilsiloxano  
PEG: polietilenglicol  
PPCPs: Productos farmacéuticos y de cuidado personal  
PSSI Inyector *split/splitless* programable  
PTAR: Plantas de tratamiento de aguas residuales  
RDSE: Extracción por sorción por disco giratorio  
S: solubilidad en agua  
SBSE: Extracción por sorción con barra de agitación  
SCAN: Barrido total de iones  
SIR: Registro selectivo de iones  
SLE: Extracción sólido-líquido  
SPE: Extracción en fase sólida  
SPME: Microextracción en fase sólida  
TBDMS: tert-butildimetilsililado  
TCD: Detector de conductividad térmica  
TF: Extracción por película delgada  
TFME: Microextracción de película delgada  
TMCS: Cloruro de trimetilsililo  
UAE: Extracción asistida por ultrasonido  
UPLC: Cromatografía de líquidos de ultra eficiencia

### 1. Introducción

La escasez de agua potable se ha visto agravada por el cambio climático, el crecimiento de la población y la rápida urbanización, por lo que ha provocado la necesidad de reutilizar aguas residuales y tratadas para el riego de cultivos, suministrando así, a las plantas nutrientes y materia orgánica (X. Wu et al., 2013). Esta materia orgánica presenta contaminantes que no se monitorean comúnmente, pero que pueden ingresar al medio ambiente causando efectos adversos a la salud y a los ecosistemas, estos compuestos son conocidos como contaminantes emergentes y llegan al medio ambiente desde varias fuentes antropogénicas, distribuyéndose en todas las matrices ambientales (Geissen et al., 2015);(UNESCO, 2015). Estos contaminantes pueden liberarse de fuentes puntuales de contaminación, por ejemplo, de las plantas de tratamiento de aguas residuales de áreas urbanas o industriales, o de fuentes difusas por deposición atmosférica o de la agricultura.

Dentro de estos contaminantes se encuentran los productos farmacéuticos y de cuidado personal (Pharmaceuticals and personal care products; PPCPs, por sus siglas en inglés). Son un grupo de compuestos orgánicos que se agregan como ingredientes para formular una variedad de productos de consumo que se utilizan ampliamente en la vida diaria de los seres humanos (Harikishore Kumar Reddy, 2017). Los productos básicos como jabones, detergentes, limpiadores domésticos, desinfectantes, biocidas y cosméticos son fuentes de PPCPs que tienen una entrada directa en los sistemas acuáticos. Además, la mala eliminación en inodoros y desagües de productos farmacéuticos que incluyen medicamentos prescritos, de venta libre, suplementos nutricionales y veterinarios, como la liberación de medicamentos no metabolizados por excreción y el uso excesivo de medicamentos entran al sistema de alcantarillado municipal contribuyendo como agentes activos a la contaminación por dichos compuestos (Dey et al., 2019).(Malchi et al., 2014).

Estudios recientes han demostrado que el tratamiento de aguas residuales convencional no elimina completamente estos compuestos en el proceso, por lo tanto, están presentes

## Introducción

en los efluentes y lodos tratados. Los PPCPs y sus metabolitos se introducen en el entorno agrícola mediante la aplicación de biosólidos y el riego con aguas residuales tratadas, por lo que se ha inducido a evaluar la absorción y bioacumulación de contaminantes emergentes en vegetales comestibles, en particular, los productos farmacéuticos y de cuidado personal. Este proyecto presenta dos propuestas para la determinación de productos farmacéuticos y de cuidado personal en muestras de tomate cherry (*Lycopersicon esculentum*) mediante microextracción en fase sólida (SPME) seguida del análisis por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS).

Se llevó a cabo en dos partes: la primera parte se realizó de manera experimental planteando únicamente la propuesta para la determinación de cuatro antiinflamatorios y un desinfectante (diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, ketoprofeno y clorofeno). Debido a la pandemia, la segunda parte del proyecto se efectuó mediante la revisión bibliográfica y el planteamiento para la determinación de los fármacos para el tratamiento de la hipertensión (hidroclorotiazida, captopril, metoprolol y propranolol). Las metodologías propuestas permitirán la determinación simultánea de PPCPs de manera rápida, precisa y sencilla.

### 2. Antecedentes

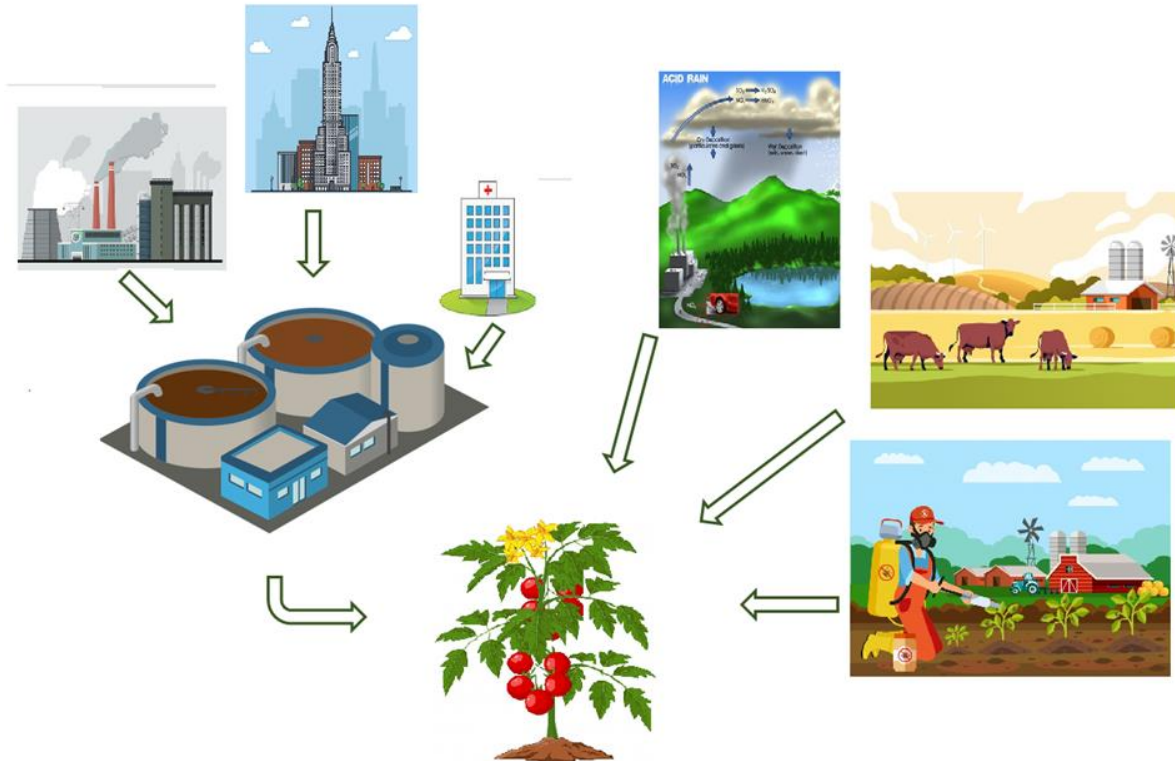
#### 2.1 Contaminantes emergentes

Durante las últimas décadas, el desarrollo de múltiples actividades humanas ha provocado la disminución de la calidad del medio ambiente, conocida como contaminación (Ukaogo et al., 2020).

Los contaminantes emergentes (CE), también conocidos como contaminantes de preocupación emergente, son sustancias químicas sintéticas que no se monitorean comúnmente pero que tienen potencia de ingresar al medio ambiente causando efectos adversos a la salud humana y a los ecosistemas (Geissen et al., 2015)(UNESCO, 2015). Son principalmente compuestos orgánicos presentes como: productos farmacéuticos y de cuidado personal, hormonas, aditivos alimentarios, pesticidas, plastificantes, conservantes de madera, detergentes para ropa, desinfectantes, surfactantes, retardadores de llama y otros compuestos orgánicos en el agua generados principalmente por actividades humanas (Y. Tang et al., 2019).

Actualmente, algunos CE no están incluidos en los programas de seguimiento de rutina (inter) nacionales y a menudo, no se sabe sobre su destino, comportamiento y efectos ecotoxicológicos. Los CE llegan al medio ambiente desde varias fuentes antropogénicas y se distribuyen en todas las matrices ambientales, pueden liberarse de fuentes puntuales de contaminación, por ejemplo, de las plantas de tratamiento de aguas residuales de áreas urbanas o industriales, o de fuentes difusas por deposición atmosférica o de la agricultura y ganadería que favorecen la propagación de pesticidas y antibióticos, respectivamente. En la **Figura 1** se presenta una representación de la distribución y fuentes de los CE. (Geissen et al., 2015);(Gavrilescu et al., 2015).

## Antecedentes



**Figura 1.** Distribución y fuentes de los contaminantes emergentes.

Actualmente están identificados más de 1036 contaminantes emergentes y sus productos de biotransformación. Los CE se clasifican en 30 clases según su origen y tipo. Las clases destacadas son: plaguicidas, subproductos de desinfección, productos farmacéuticos y de cuidado personal (PPCPs), productos químicos industriales, compuestos disruptores endocrinos (EDC), edulcorantes artificiales y alimentos, aditivos, nanomateriales, protectores solares y filtros UV, retardantes de llama, benzotriazoles y benzotiazoles, siloxanos, por nombrar algunos (Dey et al., 2019).

### 2.2 Productos farmacéuticos y de cuidado personal PPCPs

Los productos farmacéuticos y los productos de cuidado personal denominados colectivamente PPCPs, por sus siglas en inglés, juntos forman uno de los mayores contribuyentes de CE persistentes y que ocurren regularmente en aguas superficiales y subterráneas. (Dey et al., 2019).

## Antecedentes

Los productos de cuidado personal son un grupo de compuestos orgánicos que se agregan como ingredientes para formular una variedad de artículos de consumo que se utilizan para mejorar la calidad de la vida diaria e incluyen: humectantes, lociones, tintes para el cabello, lápices labiales, cosméticos, cremas, desodorantes, jabones de baño, productos para la higiene bucal, champús, perfumes, filtros UV, protectores solares, fragancias y artículos para el hogar como detergentes, biocidas y desinfectantes domésticos. (Boxall et al., 2012);(Harikishore Kumar Reddy, 2017);(Klaschka, 2015).

Mientras, que los productos farmacéuticos pertenecen a una serie de clases terapéuticas como medicamentos prescritos, de venta libre y veterinarios utilizados para prevenir o tratar enfermedades humanas y animales (Boxall et al., 2012). Estos productos son cancerígenos, ya que están diseñados intencionalmente para exhibir una actividad específica y producir un efecto sobre los seres vivos. Una vez administrado a humanos/animales, el fármaco ingerido se metaboliza en cierta proporción y luego se excreta como una combinación del compuesto original y sus sub-productos (Harikishore Kumar Reddy, 2017). Los principales residuos de productos farmacéuticos que se encuentran con frecuencia en las plantas de tratamiento de aguas residuales son las hormonas, analgésicos, antiinflamatorios, antihipertensivos, antidiabéticos y antibióticos (Miège et al., 2009).

La mayoría de estos productos de consumo, se eliminan o descargan a los sistemas de alcantarillado domésticos e industriales de forma constante, además, atribuyendo a las propiedades fisicoquímicas de diversos PPCPs hacen que muchos no se eliminen fácilmente mediante los procesos convencionales de tratamiento del agua (Ebele et al., 2017), y por lo tanto, durante la última década, estos compuestos se han detectado en plantas de tratamiento de aguas residuales, plantas de tratamiento de efluentes, escorrentías de aguas pluviales y a veces también en el agua potable. Consecutivamente, la mala eliminación de productos farmacéuticos no utilizados y caducos en inodoros y desagües, la liberación de medicamentos no metabolizados por excreción, el uso excesivo de medicamentos, la cría de animales y las prácticas veterinarias contribuyen

## Antecedentes

exponencialmente al acceso y acumulación de PPCPs en los cuerpos de agua (Dey et al., 2019).

Es por ese motivo que el presente trabajo se enfocó en el estudio de cuatro medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, cuatro medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial (un diurético, dos beta-bloqueadores y un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina) y un desinfectante.

### 2.2.1 Antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son una clase de medicamentos aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) para su uso como agentes antipiréticos, antiinflamatorios y analgésicos (Phillips & Currier, 2004). A menudo se usan para aliviar los síntomas de dolor de cabeza, el dolor muscular, dismenorrea, afecciones artríticas, pirexia, gota, migrañas, esguinces y distensiones, resfriados y gripe, artritis y otras causas de dolor crónico (NHS, 2019).

Los AINE se dividen en grupos según su estructura química y selectividad: salicilatos acetilados (aspirina), salicilatos no acetilados (diflunisal, salsalato), derivados del ácido propiónico (naproxeno, ibuprofeno, ketoprofeno, oxaprozina, dexibuprofeno, fenoprofeno, dexketoprofeno, flurbiprofeno), derivados del ácido acético (diclofenaco, indometacina, tolmetina, sulindac, etodolac, ketorolaco), derivados del ácido enólico (meloxicam, piroxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam), derivados del ácido antranílico (meclofenamato, ácido mefenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico), naftilalanina (nabumetona) e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, COX-2 (celecoxib, etoricoxib) (Ghlichloo I, 2021). En la **Figura 2** se muestra un diagrama de la clasificación de los medicamentos AINE de acuerdo con su estructura química y selectividad.

Los AINE son algunos de los fármacos más utilizados a nivel internacional y figuran entre los 10 principales contaminantes persistentes (Green, 2001). Como consecuencia, se han liberado millones de toneladas al medio ambiente encontrando cantidades hasta de



## Antecedentes

nanogramos y microgramos de contaminante en suelo, aguas residuales, aguas superficiales, aguas subterráneas, sedimentos, nieve, hielo antártico y en agua potable. A pesar de que son cantidades aparentemente insignificantes son detectables en el medio ambiente. Los AINE tienen efectos ecotóxicos crónicos sobre la biota de los ecosistemas (Izadi et al., 2020);(Tyumina et al., 2020).

En general, los AINE son fármacos que presentan diversas estructuras químicas ubicuas (en particular, hidroxilo y amida) que se detectan con mayor frecuencia en el ambiente, provocando alta reactividad y estabilidad. Esto determina su resistencia a la biodegradación, ecotoxicidad, persistencia y, por tanto, amenaza para el medio ambiente (Tyumina et al., 2020).

## Antecedentes



**Figura 2.** Clasificación de los AINE de acuerdo con su estructura química y selectividad.

### 2.2.2 Antihipertensivos

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la hipertensión (o presión arterial alta) es un trastorno que incrementa de manera significativa el riesgo de sufrir cardiopatías, encefalopatías, nefropatías y otras enfermedades, además es una de las causas principales de muerte prematura en el mundo.

La presión arterial es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias. La presión arterial se mide tanto en el momento en el que el corazón se contrae o late, llamado sístole, como en el momento en el que se relaja o descansa entre latidos, llamado

## Antecedentes

diástole. Se diagnostica hipertensión si, cuando se mide en dos días diferentes, las lecturas de presión arterial sistólica en ambos días son  $\geq 140$  mmHg y/o las lecturas de presión arterial diastólica en ambos días son  $\geq 90$  mmHg.(WHO, 2021).

Bajar la presión arterial reduce los riesgos cardiovasculares; mantener la presión arterial sistólica por debajo de 130 mm Hg previene de manera demostrable complicaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca, diabetes, enfermedad de las arterias coronarias, accidente cerebrovascular y otras enfermedades cardiovasculares. Existen múltiples clases de medicamentos antihipertensivos que se utilizan para el tratamiento de la presión arterial alta (HTA) (Khalil H, 2021).

Las clases de medicamentos para la hipertensión incluyen (American Heart Association, 2017);(Bragulat & Antonio, 2001):

### ➤ Diuréticos

Los diuréticos ayudan al cuerpo a eliminar el exceso de sodio y agua por lo que ayudan a controlar la presión arterial. Existen tres subgrupos diferentes de diuréticos: las tiazidas y derivados, los diuréticos del asa de Henle y los ahorradores de potasio.

#### • Tiazídicos

Las tiazidas actúan principalmente en la porción proximal del túbulo contorneado distal, inhibiendo el cotransporte de iones  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ , aumentando la excreción urinaria de estos iones. Algunos fármacos son clorotiazida, hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida, metolazona y xipamida.

#### • Diuréticos de asa

Ejercen su función en la zona medular de la rama ascendente del asa de Henle. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición del cotransporte de iones  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$ , con lo que se bloquea la reabsorción activa de sodio. Algunos medicamentos son furosemida, bumetanida, piretanida, ácido etacrínico y torasemida.

## Antecedentes

- Ahorradores de potasio (Espironolactona y amilorida)

Esta última sólo se utiliza en asociación con tiazidas para evitar la hipopotasemia. Mientras que, la espironolactona inhibe la reabsorción de sodio en el túbulo distal, además, tiene propiedades antifibróticas y antiproliferativas, derivadas del bloqueo de la acción de la aldosterona, especialmente cardíaco y vascular.

### ➤ Betabloqueadores

Los betabloqueantes reducen la frecuencia cardíaca, la carga de trabajo del corazón y la producción de sangre del corazón, lo que reduce la presión arterial. Estos fármacos están especialmente indicados en la hipertensión que cursa con renina elevada, gasto cardíaco elevado, taquiarritmias, cardiopatía isquémica, miocardiopatía hipertrófica, estrés, ansiedad, migraña o hipertiroidismo. Los betabloqueantes se clasifican como cardioselectivos, no cardioselectivos y como bloqueadores alfa.

- Cardioselectivos

Los bloqueadores cardioselectivos solo se unen a los receptores beta-1, e incluyen acebutolol, atenolol, bisoprolol, metoprolol, celiprolol.

- No cardioselectivos

Los agentes no selectivos se unen a los receptores beta-1 y beta-2 e inducen efectos antagonistas a través de ambos receptores, incluyen carteolol, nadolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, timolol (Farzam K, n.d.).

- Bloqueadores alfa

Algunos betabloqueantes, como carvedilol, labetalol y bucindolol, tienen una actividad adicional de bloqueo del receptor alfa-1 además de su bloqueo no selectivo del receptor beta, lo que conduce a una presión arterial más baja y disminuye la frecuencia cardíaca (Farzam K, n.d.).

## Antecedentes

### ➤ Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

El mecanismo de acción de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) se debe a la inhibición de la formación de angiotensina II a partir de la angiotensina I. Los inhibidores de la IECA ayudan al cuerpo a producir menos angiotensina, lo que ayuda a que los vasos sanguíneos se relajen y se abran, lo que, a su vez, reduce la presión arterial. Entre ellos se incluyen el clorhidrato de benazepril, captopril, enalapril, cilazapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, moexipril, clorhidrato de quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril y zofenopri.

### ➤ Bloqueadores de los receptores de angiotensina II

Son fármacos que producen, un bloqueo del sistema renina-angiotensina, mediante el antagonismo específico del receptor AT<sub>1</sub> de la angiotensina II. Esto significa que los vasos sanguíneos permanecen abiertos y la presión arterial se reduce. Entre ellos se encuentran el losartán, valsartán, irbesartán, candesartán, telmisartán y eprosartán.

### ➤ Antagonistas de calcio

Estos medicamentos evitan que el calcio ingrese a las células del músculo liso del corazón y las arterias. Cuando el calcio ingresa a estas células, causa una contracción cada vez más fuerte, por lo que, al disminuir el calcio, la contracción del corazón ocurre con menor fuerza. Los bloqueadores de los canales de calcio relajan y abren los vasos sanguíneos estrechados, reducen la frecuencia cardíaca y disminuyen la presión arterial.

Existen tres grupos principales de antagonistas del calcio: las fenilalquilaminas (verapamilo), las benzotiazepinas (diltiazem) y las dihidropiridinas (nifedipino, amlodipino, barnidipino, isradipino, nicardipino, nisoldipino, nitrendipino y nimodipino).

## Antecedentes

### ➤ Alfabloqueadores

Estos fármacos reducen la resistencia de las arterias, relajando el tono muscular de las paredes vasculares. Algunos bloqueadores alfa, que son útiles para el tratamiento de la hipertensión son la doxazosina, clorhidrato de prazosina y el clorhidrato de terazosina.

### ➤ Agonistas del receptor alfa-2

Estos medicamentos reducen la presión arterial al disminuir la actividad de la porción simpática (productora de adrenalina) del sistema nervioso involuntario. La metildopa se considera un antihipertensivo de primera línea durante el embarazo, ya que los efectos adversos son poco frecuentes para la mujer o el feto.

### ➤ Agonistas centrales

Los agonistas centrales ayudan a disminuir la capacidad de los vasos sanguíneos para tensarse o contraerse. Algunos fármacos que destacan son alfametildopa, clorhidrato de clonidina, clorhidrato de clonidina y clorhidrato de guanfacina.

### ➤ Inhibidores adrenérgicos periféricos

Estos medicamentos reducen la presión arterial al bloquear los neurotransmisores en el cerebro. Esto impide que los músculos lisos reciban el mensaje para contraerse. Estos medicamentos rara vez se usan a menos que otros medicamentos no tengan actividad. Entre ellos se encuentran el guanadrel, monosulfato de guanetidina y reserpina

### ➤ Vasodilatadores

Los dilatadores de los vasos sanguíneos, o vasodilatadores, pueden hacer que el músculo de las paredes de los vasos sanguíneos (especialmente las arteriolas) se relaje,

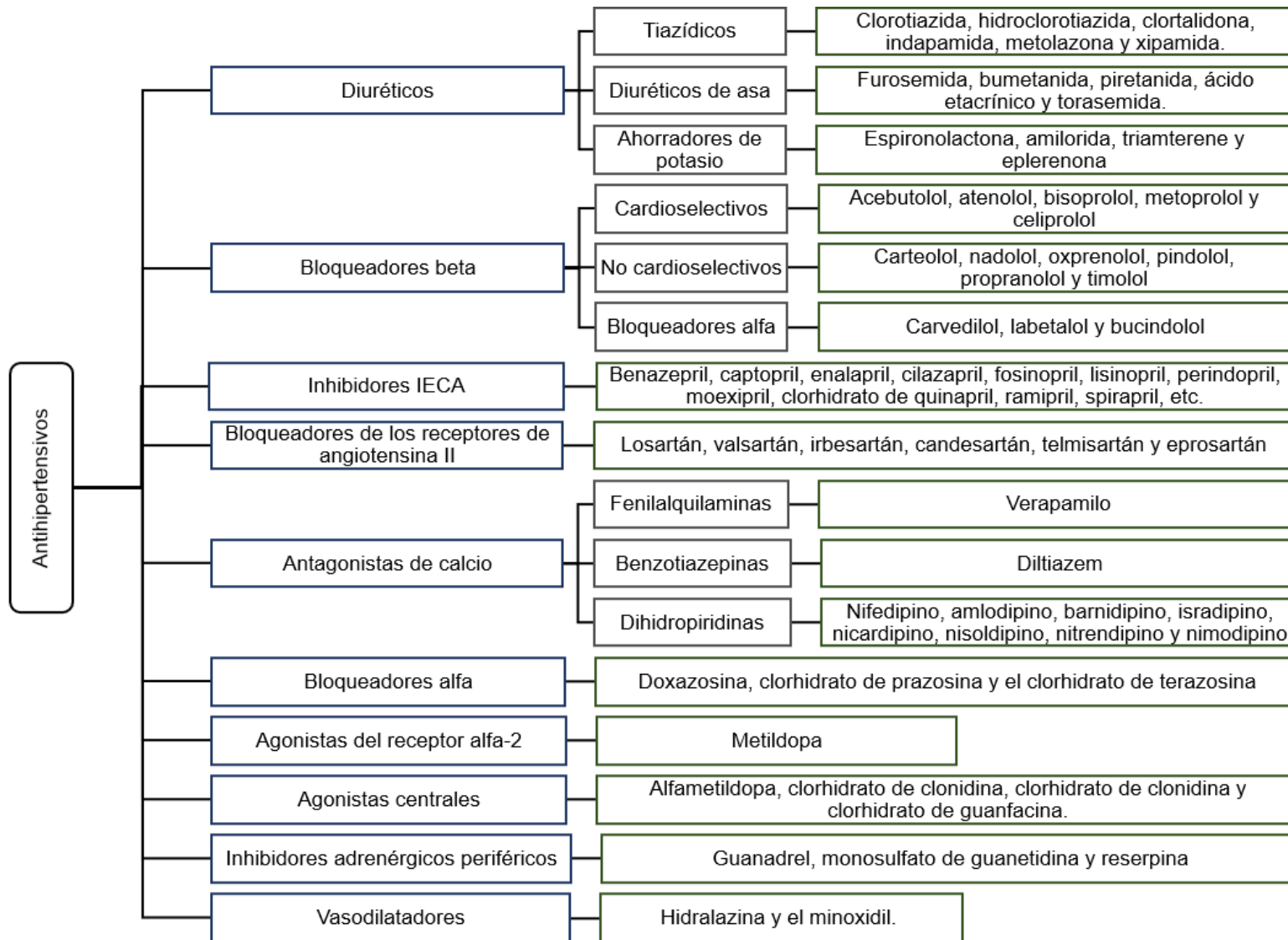
## Antecedentes

permitiendo que el vaso se expanda (ensanche), permitiendo que la sangre fluya mejor. Los fármacos más representativos son la hidralazina y el minoxidil.

Los antihipertensivos, se utilizan cada vez más y se encuentran entre los PPCPs detectados con mayor frecuencia en el medio ambiente. La alta frecuencia de detección de estos contaminantes en ambientes acuáticos se debe a la remoción incompleta durante el paso por plantas de tratamiento de aguas residuales. La presencia de antihipertensivos en el medio ambiente puede provocar efectos toxicológicos en los organismos. Por ejemplo, Maszkowska et al. (2014) señaló que los betabloqueantes pertenecen a la clase de compuestos disruptores endocrinos, ya que pueden alterar los niveles de testosterona en organismos masculinos (Maszkowska et al., 2014);(Godoy et al., 2015).

Al igual que los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, los antihipertensivos presentan estructuras químicas que dan como resultado su persistencia y estabilidad en el ambiente. En la **Figura 3** se presenta un esquema general de la clasificación de los antihipertensivos.

## Antecedentes



**Figura 3.** Clasificación de antihipertensivos



## Antecedentes

### 2.2.3 Antisépticos y desinfectantes

Un antiséptico es un agente químico que evita o inhibe el crecimiento de microorganismos sobre los tejidos vivos y ayuda a prevenir las infecciones. La aplicación más frecuente es sobre la piel, las mucosas, en heridas y como exfoliantes quirúrgicos para el personal sanitario. Las sustancias que se emplean sobre objetos o superficies inanimadas con el mismo objetivo se denominan desinfectantes. La diferencia entre antiséptico y desinfectante depende de la concentración empleada. En dosis bajas, una sustancia puede comportarse como antiséptico, mientras que, en dosis más altas, se emplea como desinfectante (Benedí, 2005);(Mcdonnell et al., 1999).

Los antisépticos se clasifican por su estructura o características químicas como: ácidos, alcoholes, aldehídos, oxidantes, halogenados (compuestos yodados), fenoles, biguanidas, tensoactivos, metales pesados y como hexetidina (Benedí, 2005).

#### ➤ Ácidos

Su acción antimicrobiana se debe a la presencia de hidrogeniones. Entre los ácidos más empleados se encuentra el ácido bórico al 5% m/v que se utiliza como bactericida y en concentraciones inferiores, como bacteriostático; y el ácido acético medicinal al 33% m/v, es una alternativa contra *Pseudomonas* y hongos.

#### ➤ Alcoholes

Su actividad bactericida se debe a su capacidad para precipitar las proteínas y disolver las fracciones lipídicas de la membrana bacteriana. Se emplean el alcohol etílico y el alcohol isopropílico, siendo el 70% v/v la concentración óptima para alterar y precipitar las proteínas y reducir la tensión superficial de las bacterias.

## Antecedentes

### ➤ Aldehídos

Poseen propiedades germicidas al combinarse con los grupos amino de las proteínas dando lugar a azometinas, que resultan tóxicas para los microorganismos. En concentraciones elevadas, los aldehídos coagulan y precipitan las proteínas. El más usado es el formaldehído que se emplea como desinfectante que como antiséptico, en concentraciones que oscilan entre el 2 y el 8% v/v para desinfectar material quirúrgico y guantes, y al 10% v/v en solución salina para conservar muestras biológicas. Y el glutaraldehído que es más activo frente a bacterias, hongos, micobacterias, esporas y virus.

### ➤ Oxidantes

Aunque el oxígeno posee escasa acción bactericida, con excepción de los gérmenes anaerobios, ayuda a liberar los detritos acumulados en las heridas. El más destacado es el peróxido de hidrógeno (agua oxigenada) que es un buen desinfectante de material: no es corrosivo y no deja residuos. Se utiliza como antiséptico en solución al 6%

### ➤ Halogenados (compuestos yodados)

En este grupo se incluyen los iones yoduro y los productos yodóforos. El yodo tiene actividad germicida, ataca bacterias grampositivas y negativas, esporas, hongos, virus, quistes y protozoos. Se emplean para desinfección de la piel sana e infecciones cutáneas, y para desinfección de laceraciones de la piel y heridas, en las que se usa la solución de yodo. La povidona yodada es un yodóforo en el que el yodo forma complejo con el nitrógeno-pirrolidona de la povidona (polivinilpirrolidona). Es muy utilizada como antiséptico general y desinfectante. Se emplea en diversos preparados y concentraciones para el lavado de manos del personal sanitario, cepillado prequirúrgico, desinfección de la piel antes de operar, inyectar o aspirar, para la limpieza de pequeños cortes, heridas o rozaduras, para el tratamiento de heridas antes que se formen escaras que limiten la

## Antecedentes

penetración, para la desinfección de catéteres, equipos de diálisis y para lavados vaginales en el tratamiento de tricomoniasis.

### ➤ Fenoles

Penetran fácilmente a través de la membrana celular bacteriana. En dosis elevadas, se combinan con las proteínas, precipitándolas y desnaturalizándolas. En concentraciones menores inactivan sistemas enzimáticos que son esenciales para el metabolismo bacteriano.

El fenol únicamente se utiliza al 5% m/v en la desinfección de excrementos. El hexaclorofeno es un bifenol policlorado de gran eficacia frente a bacterias grampositivas, pero escasa o nula frente a gramnegativas y esporas. El triclosán es un bactericida de amplio espectro, con excepción de *P. aeruginosa*. Se utiliza como antiséptico en jabones (1%) y en el tratamiento de quemaduras y picaduras (0.1-0.2%) y del acné. Entre otros fenoles halogenados además del triclosan, se encuentran el clorocresol, cloroxilenol y clorofeno.

### ➤ Biguanidas

La clorhexidina es una clorofenilbiguanida que presenta un espectro antimicrobiano amplio. Es la más efectiva de las biguanidas con poder antiséptico. El digluconato de clorhexidina se prepara al 4% para lavado y cepillado de manos, limpieza preoperatoria de la piel, etc. En diluciones convenientes se emplea también en antisepsia de cavidades corporales (vejiga, uretra y peritoneo).

### ➤ Tensoactivos

Los tensoactivos se clasifican en tres grupos: aniónicos, catiónicos y no iónicos. Los más importantes desde el punto de vista antiséptico son los correspondientes al grupo de los catiónicos. Son, principalmente, compuestos de amonio cuaternario que tienen una

## Antecedentes

acción potente y rápida. Su actividad es mayor frente a bacterias grampositivas que frente a gramnegativas, y también es activo frente a algunos hongos y protozoos. Los principales compuestos son: benzalconio, bencetonio y cetrimonio. Se encuentran en forma de múltiples preparados, con fines antisépticos y desinfectantes.

### ➤ Metales pesados

La acción antibacteriana del mercurio y otros metales pesados se basa en su capacidad para reaccionar con los grupos sulfhidrilos de las proteínas para formar sulfuros, anulando de esta manera la actividad enzimática de aquéllas. Los más empleados son los derivados del mercurio y las sales de plata.

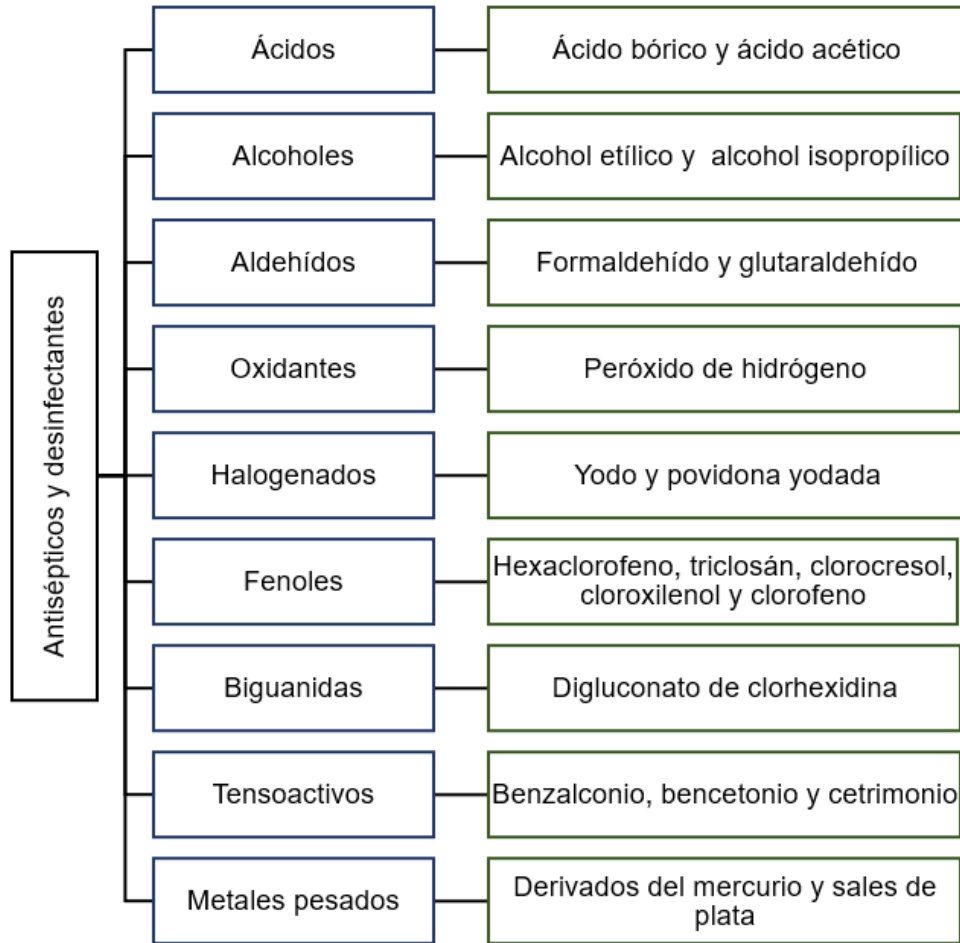
### ➤ Hexetidina

Es un antiséptico catiónico que presenta una efectiva actividad antibacteriana y antimicótica con un amplio espectro de acción. Se utiliza en humanos como enjuague bucal en una concentración de 0.1 %. Muchos preparados con hexetidina van acompañados con sustancias como el mentol, el alcohol etílico, etc., que poseen por sí mismos propiedades antisépticas. En la **Figura 4** se muestra un diagrama general de la clasificación de los antisépticos y desinfectantes de acuerdo con sus estructuras y características químicas (Benedí, 2005).

Los compuestos antisépticos y desinfectantes como se mencionó anteriormente se utilizan ampliamente en muchas actividades, como la atención médica y los hospitales, para una variedad de aplicaciones tópicas o de superficie. La exposición a través de diversos productos a estos compuestos químicos generalizados ha suscitado algunas especulaciones sobre el desarrollo de resistencias microbianas y sobre la posibilidad de que estos compuestos puedan inducir resistencias a los antibióticos (Chavoshani et al., 2020). Los desinfectantes son sustancias potencialmente nocivas y dañinas que se utilizan en programas intensivos de producción animal y control de enfermedades. Al cumplir esta función, los desinfectantes también pueden tener un impacto adverso en el

## Antecedentes

medio ambiente, además algunos de los desinfectantes químicos dan lugar a subproductos desinfectantes (DBP, por sus siglas en inglés), que pueden ser genotóxicos y cancerígenos (Rienzie et al., 2020).



**Figura 4.** Clasificación de los antisépticos y desinfectantes de acuerdo con sus estructuras y características químicas.

### 2.3 Bioacumulación

La bioacumulación es un proceso de acumulación de sustancias químicas en un organismo que tiene lugar si la tasa de ingesta supera la tasa de excreción. Los productos químicos se introducen en el organismo a través de la exposición al medio abiótico (suelo, agua, aire) o como ingesta dietética (transferencia trófica), (Popek, 2018).

Los términos que son importantes junto con la bioacumulación se encuentran captación, biodisponibilidad, bioconcentración y biomagnificación. La absorción (captación) describe la entrada de una sustancia química en un organismo, por ejemplo, al respirarla, tragarla o absorberla a través de la piel sin tener en cuenta el almacenamiento, el metabolismo y la excreción posteriores. La biodisponibilidad se refiere a la disponibilidad de un compuesto para atravesar la membrana celular de un organismo desde el medio en el que habita. La bioconcentración es el proceso de bioacumulación específico por el cual la concentración de una sustancia química en un organismo se vuelve más alta que su concentración en el aire o el agua alrededor del organismo. Y, por último, la biomagnificación es un proceso mediante el cual aumentan las concentraciones de contaminantes en los tejidos de organismos superiores en una cadena alimentaria, es decir, a medida que se consumen organismos más pequeños que se encuentran contaminados, los productos químicos se acumulan y aumentan en los tejidos y órganos de los animales más grandes (Semple et al., 2004);(Blowes et al., 2013).

#### 2.3.1 Absorción de PPCPs en plantas

En las ciudades, donde se utiliza la mayoría de los PPCPs, las aguas residuales se tratan comúnmente en plantas de tratamiento de aguas residuales (PTAR) antes de descargarlas al medio ambiente. Durante el tratamiento de aguas residuales, muchos de estos compuestos tienen una biodegradabilidad limitada, lo que da como resultado la eliminación parcial de la fase acuosa y, a menudo, se dividen en lodos de alcantarillado en lugar de descomponerse. Como consecuencia, quedan cantidades considerables de

## Antecedentes

estos en los efluentes de las PTAR y en los lodos de depuradora tratados (comúnmente denominados biosólidos) (C. Wu et al., 2010).

Una vez en el suelo, a través de las aguas residuales o los biosólidos, los PPCPs pueden ingresar a los tejidos de las plantas mediante la absorción de las raíces, y posteriormente, ingresar por ingesta dietética, se espera que el riesgo humano asociado sea pequeño para cada compuesto, ya que la mezcla de estos compuestos en los efluentes del tratamiento de aguas residuales y el impacto que puede tener en las poblaciones hiposensibles puede variar. Es probable que la exposición humana involuntaria a los PPCPs se produzca a través del consumo de verduras crudas, que en su mayoría se consumen frescas (X. Wu et al., 2013);(Dodgen et al., 2013);(Jayampathi et al., 2019).

Las estructuras químicas y propiedades fisicoquímicas de los PPCPs pueden afectar significativamente sus vías de degradación y sus interacciones con la materia orgánica del suelo (X. Wu et al., 2015). Por lo que la absorción de productos farmacéuticos en plantas se ve afectada por factores como la materia orgánica del suelo, el pH del suelo, la fuente, la hidrofobicidad química y la ionización molecular del compuesto químico, el contenido de lípidos de las plantas, los sistemas metabólicos, las tasas de crecimiento y transpiración de las plantas. Normalmente, las concentraciones de PPCPs son más altas en las raíces en comparación con los tallos y las hojas; sin embargo, varían entre especies de plantas y de los compuestos debido a diferencias en los factores de translocación y bioconcentración (Jayampathi et al., 2019).

### 2.4 Metodologías de extracción y análisis de fármacos

Existen varios enfoques analíticos para la determinación de contaminantes emergentes, incluidos productos farmacéuticos y de cuidado personal en matrices ambientales, los más utilizados que permiten la caracterización, generando un patrón de fragmentación informativo de estos compuestos son las técnicas de cromatografía acoplada a espectrometría de masas (MS). La espectrometría de masas junto con la cromatografía en fase gaseosa (GC-MS) y la cromatografía en fase líquida (LC-MS) se han convertido

## Antecedentes

en los métodos analíticos más eficaces, al permitir el análisis de muestras ambientales complejas en busca de trazas de analitos (Pérez-Lemus et al., 2019);(Calza & Fabbri, 2014).

Estos contaminantes suelen estar presentes en el agua a niveles trazas, lo cual se vuelve difícil determinar su concentración mediante una medida instrumental directa, por ello es necesario utilizar alguna técnica de preconcentración como etapa previa a la determinación de estos compuestos. Las técnicas que se utilizan con frecuencia para extraer compuestos de residuos múltiples de muestras de agua y aguas residuales son la extracción en fase sólida (SPE), la microextracción en fase sólida (SPME) y la microextracción en fase líquida (LPME). Existen variaciones de la SPME, como la microextracción de película delgada (TFME), la extracción por sorción por disco giratorio (RDSE), la extracción por sorción con barra de agitación (SBSE) y la extracción por absorción de tejido (FPSE) (Meng et al., 2021).

### 2.5 Cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS)

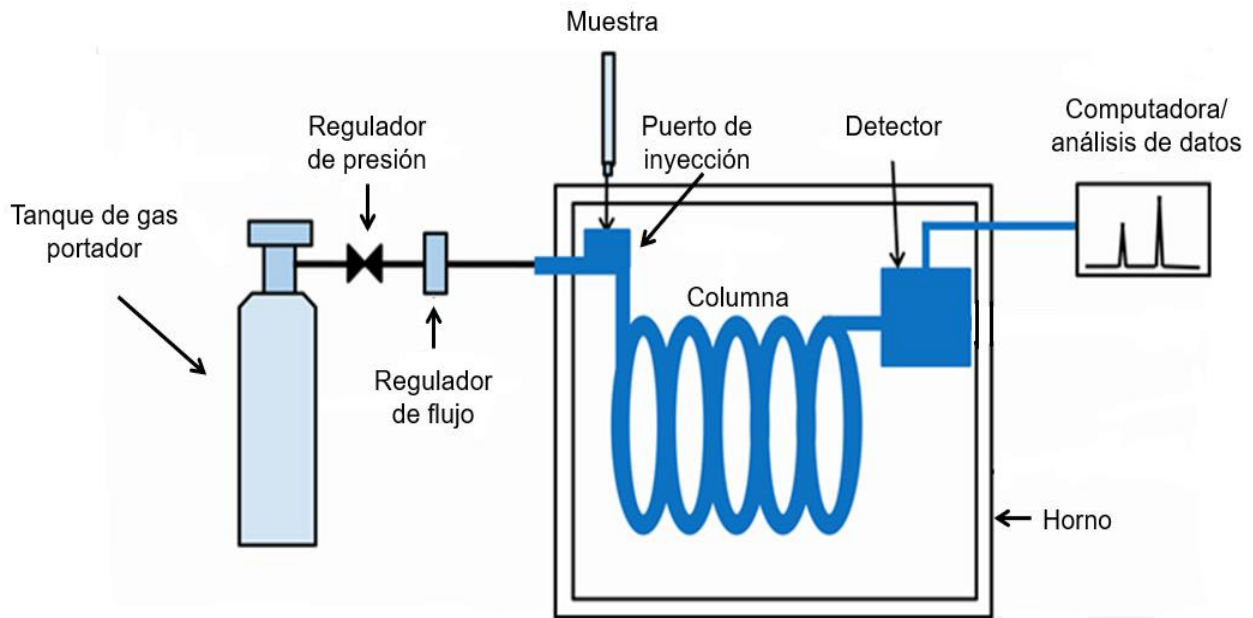
De acuerdo con las definiciones “oficiales” de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), cromatografía *es un método físico de separación en el que los componentes a separar se distribuyen entre dos fases, una de las cuales es estacionaria (fase estacionaria) mientras que la otra (la fase móvil) se mueve en una dirección definida.* Los distintos procesos cromatográficos se denominan según el estado físico de la fase móvil. Así, en la cromatografía de gases (GC) la fase móvil es un gas y en la cromatografía líquida (LC) la fase móvil es un líquido (Harold M. McNair James M. Miller, 2009).

El principio operativo básico de la GC con lleva la volatilización de la muestra en la entrada o inyector caliente de un cromatógrafo de gases, seguido de la separación de los componentes de la mezcla en una columna especialmente preparada. Se usa un gas portador (a veces denominado fase móvil), generalmente hidrógeno o helio, para transferir la muestra desde el inyector, a través de la columna, hasta un detector. La gran mayoría de las columnas que se utilizan en la actualidad son tubos capilares con una fase



## Antecedentes

estacionaria revestida en la pared interior. La separación de componentes está determinada por la distribución de cada componente entre la fase móvil (gas portador) y la fase estacionaria. Un componente que pasa poco tiempo en la fase estacionaria eluirá rápidamente. Después de la elución, cada componente que aún se encuentra en el gas portador fluye hacia un detector. Los detectores son herramientas diseñadas específicamente para su uso en un cromatógrafo de gases. Algunos detectores son: conductividad térmica (TCD), ionización de flama (FID), de nitrógeno-fósforo (NPD), fotométrico de flama (FPD), de captura de electrones (ECD) y por espectrometría de masas (MS). La **Figura 5** es una representación esquemática de un cromatógrafo de gases (Sparkman et al., 2011a).



**Figura 5.** Representación esquemática de un cromatógrafo de gases. Referencia (Evers, 2015).

La cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC/MS) es la combinación sinérgica de dos potentes técnicas analíticas. Al acoplar el sistema de cromatografía al espectrómetro de masas se obtienen dos piezas de información para cada análisis: el tiempo de retención y la información espectral de masas para cada compuesto separado, proporcionando información que ayuda en la identificación estructural de cada componente (Kitson et al., 1996).

## Antecedentes

La espectrometría de masas se basa en la ionización y fragmentación de moléculas de muestra en fase gaseosa. Dado que las moléculas se fragmentan de una manera única, el patrón de fragmentación de iones resultante se puede utilizar para obtener información estructural para una molécula determinada.

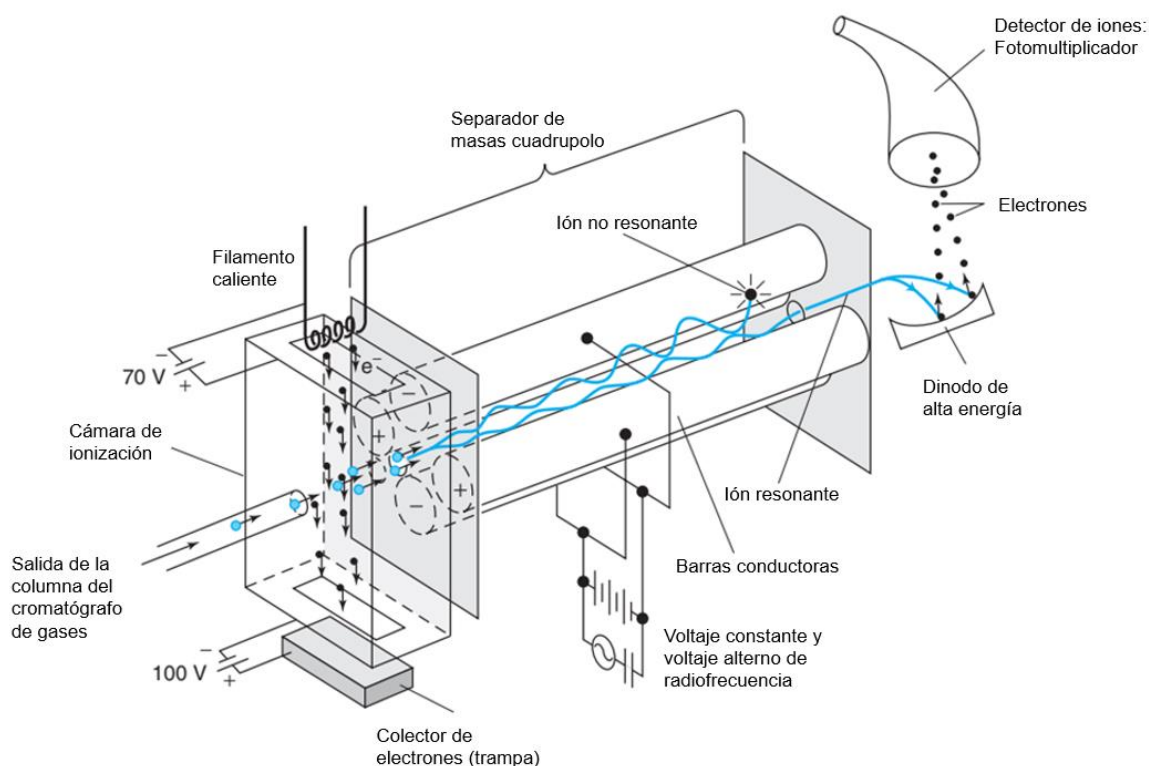
En la GC/MS, el espectrómetro de masas ioniza el eluato en fase gaseosa de la columna de GC cuando ingresa al espectrómetro de masas. Todos los espectrómetros de masas funcionan separando iones en fase gaseosa, en un entorno de baja presión y mediante la interacción de campos magnéticos o eléctricos con las partículas cargadas. Los espectrómetros de masas más comunes interconectados con cromatógrafos de gases son los llamados instrumentos de cuadrupolo y de sector magnético.

Un espectrómetro de masas consta de cinco componentes principales: un sistema de vacío, una fuente de iones, un analizador de masas, un detector de iones y un sistema de registro de datos.

En general, los iones de la muestra se producen en la fuente de iones y luego se aceleran hacia el analizador de masas donde se separan de acuerdo con su relación masa-carga ( $m/z$ ). Los iones separados llegan al detector donde se registra la intensidad de cada  $m/z$ . Luego, la señal de los iones se amplifica y digitaliza en el sistema de registro de datos, generando el espectro de masas, que es un gráfico de intensidad versus  $m/z$ , normalizado al ión más abundante. El analizador de masas, el detector de iones y otros componentes de un espectrómetro de masas se mantienen en el sistema de vacío, que puede alcanzar presiones tan bajas como  $10^{-9}$  torr ( $\sim 1.33 \times 10^{-7}$  Pa). El funcionamiento al vacío aumenta la trayectoria libre media de los iones en fase gaseosa generados, lo que es necesario para evitar colisiones no deseadas con moléculas neutras en el sistema. Tales colisiones podrían resultar en una pérdida de sensibilidad o un aumento en la complejidad del espectro de masas resultante, haciendo más difícil la interpretación espectral posterior (Sparkman et al., 2011b);(Smith, 2013).

## Antecedentes

La **Figura 6** muestra una representación esquemática de un espectrómetro de masas cuadrupolo.



**Figura 6.** Representación esquemática de un espectrómetro de masas cuadrupolo. Referencia: (Michelson, 2010).

### 2.6 Microextracción en fase sólida (SPME)

La extracción es la estrategia más común en los procedimientos de preparación de muestras analíticas para aislar, limpiar y preconcentrar los analitos de interés de una matriz dada para permitir su separación analítica y/o instrumentación de detección (S. Tang et al., 2016).

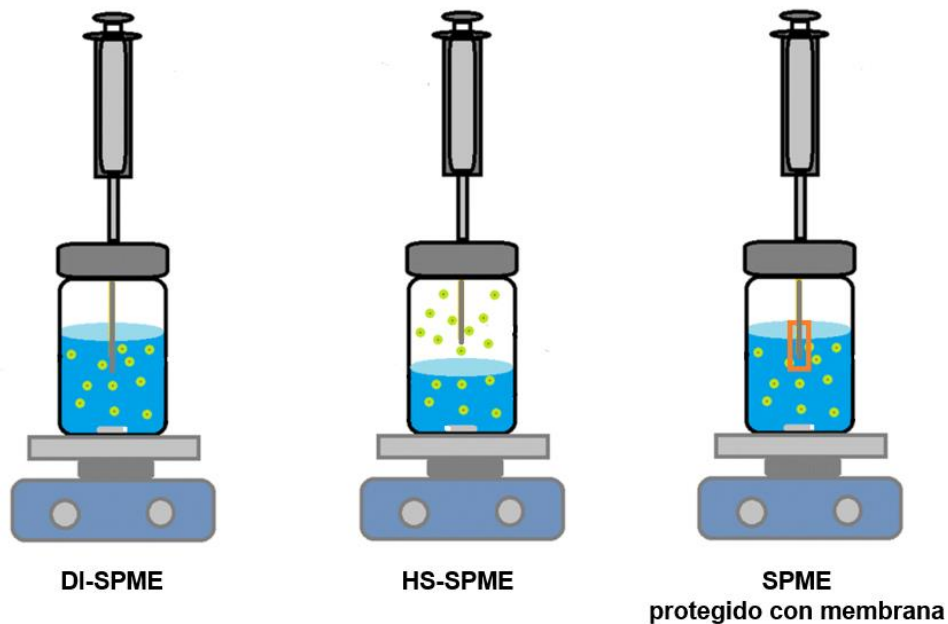
Una de las técnicas más populares para la preparación de muestras es la microextracción en fase sólida (SPME, por sus siglas en inglés), que integra muestreo, aislamiento y concentración. Además, tiene una serie de ventajas como la simplicidad, el bajo costo, la compatibilidad con los sistemas analíticos, la automatización y la extracción sin

## Antecedentes

disolventes. Fue desarrollada en la década de 1990 por Pawliszyn e implementada en la práctica analítica por su equipo.

SPME se basa principalmente en un mecanismo de partición y en lograr un estado de equilibrio de un analito entre el extractante y los otros constituyentes del sistema. El dispositivo SPME consiste en una fibra de sílice fundida recubierta con una película delgada de un absorbente polimérico adecuado o un líquido inmovilizado, que es parte de la aguja de la jeringa y permite extraer los analitos exponiendo una pequeña cantidad de absorbente a la muestra, durante un tiempo predeterminado (Spietelun et al., 2013);(Pawliszyn, 2012).

Se pueden realizar tres modos de extracción básicos utilizando SPME: extracción directa (DI-SPME, por sus siglas en ingles), extracción de espacio de cabeza (HS-SPME) y extracción con protección de membrana. La **Figura 7** ilustra las diferencias entre estos modos.



**Figura 7.** Modos de extracción mediante SPME. Referencia(Sereshti et al., 2020).

## Antecedentes

En el modo de extracción directa (DI-SPME), la fibra se sumerge directamente en un pequeño volumen de la solución de muestra que contiene los analitos de interés. Los analitos objetivo se concentran en el recubrimiento de la fibra en las condiciones óptimas de trabajo (incluido el tiempo, la temperatura, la agitación y el pH). Para facilitar la extracción rápida, se requiere cierto nivel de agitación para aumentar el transporte de analitos desde la mayor parte de la solución hasta el recubrimiento de la fibra. Para muestras gaseosas, la convección natural del aire es suficiente para facilitar un rápido equilibrio. Para las matrices acuosas, se requieren técnicas de agitación más eficientes, como el flujo rápido de la muestra, el movimiento rápido de la fibra o el vial y la agitación o la sonicación.

En el muestreo por espacio de cabeza (HS-SPME), la fibra se coloca en el espacio de cabeza por encima de la matriz acuosa en un vial sellado para concentrar los componentes volátiles en el revestimiento de la fibra. Este método es ventajoso para matrices de muestra que contienen interferencias de alto peso molecular

En el tercer modo con protección de membrana, la fibra se separa de la muestra con una membrana selectiva, que deja pasar los analitos mientras bloquea las interferencias. El propósito principal del uso de la barrera de membrana es proteger la fibra contra los efectos adversos causados por compuestos de alto peso molecular, además permite el análisis de compuestos menos volátiles. El proceso de extracción es sustancialmente más lento que la extracción directa porque los analitos necesitan difundirse a través de la membrana antes de que puedan alcanzar el recubrimiento. El uso de membranas delgadas y el aumento de la temperatura de extracción dan como resultado tiempos de extracción más cortos.

Se han desarrollado diferentes tipos de dispositivos SPME para la extracción/preconcentración de los CE de muestras de agua como SPME en tubo (IT-SPME), SPME de membrana (M-SPME), película delgada-SPME (TF-SPME), dispersivo SPME (DSPME), SPME asistido por campo magnético (MA-SPME), microextracción por

## Antecedentes

absorbente empacado (MEPS), fibra hueca SPME (HF-SPME) y nube de nanofibras SPME (NC-SPME). (Sereshti et al., 2020);(Pawliszyn, 2012).

### 2.6.1 Teoría de la SPME

La cantidad de analito extraída en el equilibrio entre la muestra y el revestimiento de la fibra se determina mediante la siguiente ecuación, donde el proceso de microextracción se considera completo:

$$n = C_0 \frac{K_{fs} V_s V_f}{K_{fs} V_f + V_s}$$

Donde

$n$  = cantidad de analito extraído sobre el recubrimiento de la fibra

$C_0$  = concentración de analito en la muestra

$K_{fs}$  = constante de distribución del analito entre el recubrimiento de la fibra y la muestra

$V_f$  = volumen de la fibra

$V_s$  = volumen de la muestra

Cuando el volumen de la muestra es muy grande, o bien, se desconoce, puede considerarse que  $V_s \gg K_{fs} V_f$ , entonces la ecuación anterior se simplifica a:

$$n = C_0 K_{fs} V_f$$

Por lo que la cantidad de analito extraído corresponderá directamente a su concentración en la matriz, de la constante de distribución y del volumen de la fibra sin depender del volumen de la muestra. Uno de los beneficios de la técnica durante la práctica es que la fibra puede exponerse directamente a la matriz, lo que permite realizar ensayos “in situ” (Pawliszyn, 2012).

### 2.7 Antecedentes Experimentales

La mayoría de los trabajos publicados sobre el análisis de PCPPs en el medio ambiente se realizaron inicialmente mediante espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases, por lo que el presente trabajo se enfoca en el análisis de estos compuestos mediante cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (Albero et al., 2014). A continuación, en la **Tabla 1** se presentan algunas metodologías desarrolladas para la determinación de los compuestos de interés en diferentes matrices vegetales.

## Antecedentes

**Tabla 1.** Metodologías para la determinación de PPCPs en matrices vegetales

<b>Matriz</b>	<b>Analito</b>	<b>Técnica de extracción</b>	<b>Análisis instrumental</b>	<b>Concentración (ng/g)</b>	<b>Referencia</b>
<i>Papa, zanahoria y tomate</i>	Ibuprofeno, naproxeno	UAE-SPE	LC-ESI-MS/MS	0.80-2.99	(Sabourin et al., 2012)
<i>Zanahoria, tomate, lechuga y cebolla</i>	Ibuprofeno, naproxeno y diclofenaco	MSDP	GC-MS/MS	N.D.	(Albero et al., 2017)
<i>Lechuga, rábanos y tomate</i>	Ibuprofeno, ketoprofeno y diclofenaco	SPE	GC-MS	4.18-75.29	(Kovacs et al., 2021)
<i>Tomate</i>	Diclofenaco	MeOH:H <sub>2</sub> O sonificado y centrifugado.	UPLC-MS/MS	N.D.	(Christou et al., 2017)
<i>Apio, tomate, zanahoria, brócoli, pimiento morrón y espinaca</i>	Naproxeno, diclofenaco e ibuprofeno	SPE	HPLC-ESI-MS/MS	34.5- 95.9	(X. Wu et al., 2012)
<i>Zanahoria y papa dulce</i>	Metoprolol	ASE	LC-MS	0.3-0.6	(Malchi et al., 2014)
<i>Trigo y soja</i>	Ketoprofeno, diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno	HF-LPME	LC-ESI-MS	22-217	(Cortés et al., 2013)
<i>Lechuga y coles</i>	Diclofenaco y naproxeno	SPE	HPLC	3.71-872.9	(Dodgen et al., 2013)
<i>Repollo, berenjena, calabacín, tomate, pimiento, perejil, lechuga, rúcula, patata y zanahoria</i>	Hidroclorotiazida y diclofenaco	SLE	LC-MS/MS	12.4-18.0	(Riemenschneider et al., 2016)

UAE: Extracción asistida por ultrasonido; SPE: Extracción en fase sólida; MSDP: Dispersión de matriz en fase sólida; ASE: Extractor de solvente acelerado; HF: fibra hueca; LPME: Microextracción en fase líquida; SLE: Extracción sólido-líquido; LC: Cromatografía de líquidos; ESI: Ionización por electrospray; MS: Espectrometría de masas; GC: Cromatografía de gases; UPLC: Cromatografía de líquidos de ultra eficiencia; HPLC: Cromatografía de líquidos de alta eficiencia.



### 3. Objetivos

#### 3.1 Objetivo principal

Propuestas para la determinación de contaminantes emergentes en tomate cherry (*Lycopersicon esculentum*) utilizando microextracción en fase sólida seguida de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (SPME-GC-MS).

#### 3.2 Objetivos Particulares

- Diseñar dos métodos para la determinación de productos farmacéuticos y de cuidado personal a nivel de trazas ( $\mu\text{g L}^{-1}$ ,  $\text{ng L}^{-1}$  y  $\text{ng g}^{-1}$ ) en tomate cherry.
- Cultivar tomates cherry en un invernadero para preparar muestras dopadas (current sample) y de esta manera seguir el transporte de los analitos de interés.

### 4. Justificación

La escasez de agua potable ha provocado la necesidad de reutilizar aguas residuales tratadas para el riego de cultivos por lo que ha inducido a evaluar la absorción y bioacumulación de contaminantes emergentes en vegetales comestibles, en particular, los productos farmacéuticos y de cuidado personal (PPCPs), ya que actualmente presentan un riesgo potencial para la salud humana puesto que no están regulados y no cuentan con un monitoreo de rutina. Por tanto, es necesario desarrollar metodologías analíticas verdes, confiables, sensibles, precisas, sencillas y robustas que permitan la identificación y cuantificación de dichos contaminantes a nivel de trazas. Por lo que este proyecto tiene la finalidad de desarrollar, optimizar y validar estas metodologías para la determinación de productos farmacéuticos y de cuidado personal en tomate cherry (*Lycopersicon esculentum*).

### 5. Hipótesis

Las metodologías propuestas para la extracción de contaminantes emergentes mediante microextracción en fase sólida (SPME) seguida del análisis por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS), permitirán la determinación simultánea de PPCPs de manera rápida, precisa y sencilla en tomate cherry (*Lycopersicon esculentum*) a condición de que se absorban y acumulen en la planta dependiendo de sus características fisicoquímicas.

### 6. Experimentación

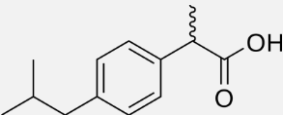
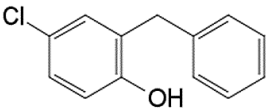
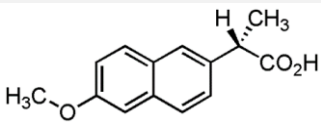
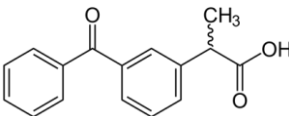
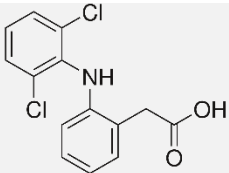
El presente proyecto se desarrolló en dos partes, la primera parte se realizó inicialmente de manera experimental y se trabajó con cuatro antiinflamatorios y un desinfectante (diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, ketoprofeno y clorofeno).

La segunda parte del proyecto se realizó mediante revisión bibliográfica. Los compuestos emergentes a estudiar para el tratamiento de la hipertensión son: hidroclorotiazida, captopril, metoprolol y propranolol en tomate Cherry.

En la **Tabla 2** se muestran las propiedades fisicoquímicas de los analitos estudiados.

## Experimentación

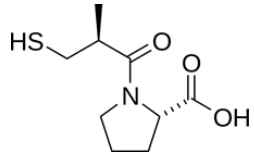
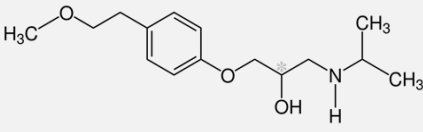
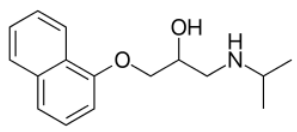
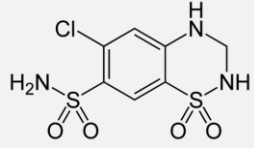
**Tabla 2.** Nombre IUPAC, estructura y propiedades fisicoquímicas de los analitos estudiados.

Fármaco	Nombre IUPAC	Estructura	Masa Molecular (g mol <sup>-1</sup> )	pKa	Log Kow	S (mg L <sup>-1</sup> )
Ibuprofeno (antinflamatorio)	Ácido 2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoico		206.3	4.4	4.0	21.0 (a 25 °C)
Clorofeno (desinfectante)	2-bencil-4-clorofenol		218.7	9.8	3.6	149.0 (a 25 °C)
Naproxeno (antinflamatorio)	Ácido (2S)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoico		230.3	4.8	3.2	15.9 (a 25 °C)
Ketoprofeno (antinflamatorio)	Ácido 2-(3-benzoilfenil)propanoico		254.3	4.2	3.1	51.0 (a 22 °C)
Diclofenaco (antinflamatorio)	Ácido -2-[2-(2,6-dicloroanilino)fenil]acético		296.1	4.2	4.5	2.37 (a 25 °C)

PRIMERA PARTE

## Experimentación

### SEGUNDA PARTE

Captopril (IECA)	Ácido(2S)-1-[(2S)-2-metil-3-sulfanilpropanoil]pirrolidin-2-carboxílico		217.3	pKa1: 0.34 3.7 pKa2: 9.2	1.9x10 <sup>5</sup> (a 25 °C)
Metoprolol (beta-bloqueador)	1-[4-(2-metoxietil)fenoxi] - 3-(propan-2-ilamino)propan-2-ol		267.4	9.7	1.88 1.9x10 <sup>6</sup> (a 25 °C)
Propranolol (beta-bloqueador)	1-naftalen-1-iloxi-3-(propan-2-ilamino) propan-2-ol		259.3	9.4	3.48 61.7 (a 25 °C)
Hidroclorotiazida (diurético)	6-cloro-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1λ <sup>6</sup> ,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida		297.7	pKa1: -0.07 7.9 pKa2: 9.2	722 (a 25 °C)

IUPAC: Unión Internacional de Química Pura y Aplicada; Ka: constante de acidez; Kow: constante de reparto octanol/agua; S: solubilidad en agua.

## Experimentación

### 6.1 Materiales y reactivos

#### 6.1.1 Estándares

Ibuprofeno (99%), naproxeno (98%), ketoprofeno ( $\geq 98\%$ ), diclofenaco ( $>99\%$ ), clorofeno (95%), captopril ( $>99\%$ ) y clorhidrato de propranolol ( $>99\%$ ) se adquirieron de Sigma-Aldrich (EUA); tartrato de metoprolol (99.2%) e hidroclorotiazida (99.7%) se adquirieron de Fluka Analytical (EUA).

Las disoluciones estándar de los fármacos se prepararon en metanol y se almacenaron en viales ámbar a 4 °C. Las disoluciones se prepararon a 1000 mg L<sup>-1</sup>.

#### 6.1.2 Reactivos

N-metil-N-(tertbutildimetilsilil)trifluoroacetamida (MTBSTFA) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA), metanol grado reactivo 99.9%, (J.T.Baker, EUA), hexano 98.5%, HPLC (Tecsiquim, México), acetona 99.9% (Fluka Analytical, Alemania), agua desionizada ultrapura tipo I (Direct Q-3 UV, Millipore, Alemania).

#### 6.1.3 Material de vidrio

Matraces aforados Pyrex de 10 mL clase A ( $\pm 0.02$ ), pipetas Pasteur de tallo largo, viales de vidrio ámbar (8, 11 y 15 mL) con tapón horadado, viales de vidrio transparente (11 y 15 mL) con tapón horadado, jeringas Hamilton 10  $\mu$ L.

#### 6.1.4 Instrumentos, equipos y materiales

Micropipetas de 5-50 y 50-200  $\mu$ L (Hirschmann-Laborgerate, Alemania), micropipeta 200-1000  $\mu$ L (Accumax, India), balanza Analítica (modelo: CP1245, Sartorius, Alemania). Vortex (modelo: M37615, Thermolyne, EUA), desionizador de agua Millipore (Direct-Q 3 UV), parrilla de agitación magnética (Super Nuova, Thermo Scientific, EUA), baño de agua de temperatura

## Experimentación

controlada (modelo: 2825, Thermo Scientific, EUA), centrifuga clínica (modelo: L-A3076V-24, International Equipment Co., EUA). Mortero de ágata con pistilo con capacidad de 40 mL (Cole-Parmer, India). Fibras para microextracción en fase sólida de polietilenglicol (PEG), 60 µm de espesor (Supelco, Bellefonte, EUA), las fibras se acondicionaron de acuerdo con las condiciones del proveedor. Soporte de fibra para inyección manual (Supelco, Bellefonte, EUA).

### 6.1.5 Limpieza del material

El material de vidrio se enjuagó dos veces con metanol, se lavó tres veces con detergente líquido Extran® y se enjuagó con abundante agua. Adicionalmente, para evitar la formación de sales se enjuagó con agua desionizada dos veces. El material no volumétrico se secó en una estufa a 110 °C y una vez seco se colocó en la mufla durante una hora a 550 °C al finalizar, el material de vidrio se selló con teflón y aluminio.

### 6.1.6 Muestras

Para el desarrollo del método y la optimización se utilizaron tomates comerciales (“Mr. Lucky” adquiridos del supermercado) y tomates cultivados en el laboratorio. Para el cultivo de los tomates se utilizaron semillas de tomate cherry (marca “Vita”, adquiridas en el supermercado).

#### 6.1.6.1 Cultivo de tomates

Se sembraron 2-3 semillas en pequeños contenedores utilizando tierra (Nutrigarden), y complementando con abono orgánico (Humus de Lombriz y Tierra Orgánica PLUS ULTRA, ambas de la marca Vita).

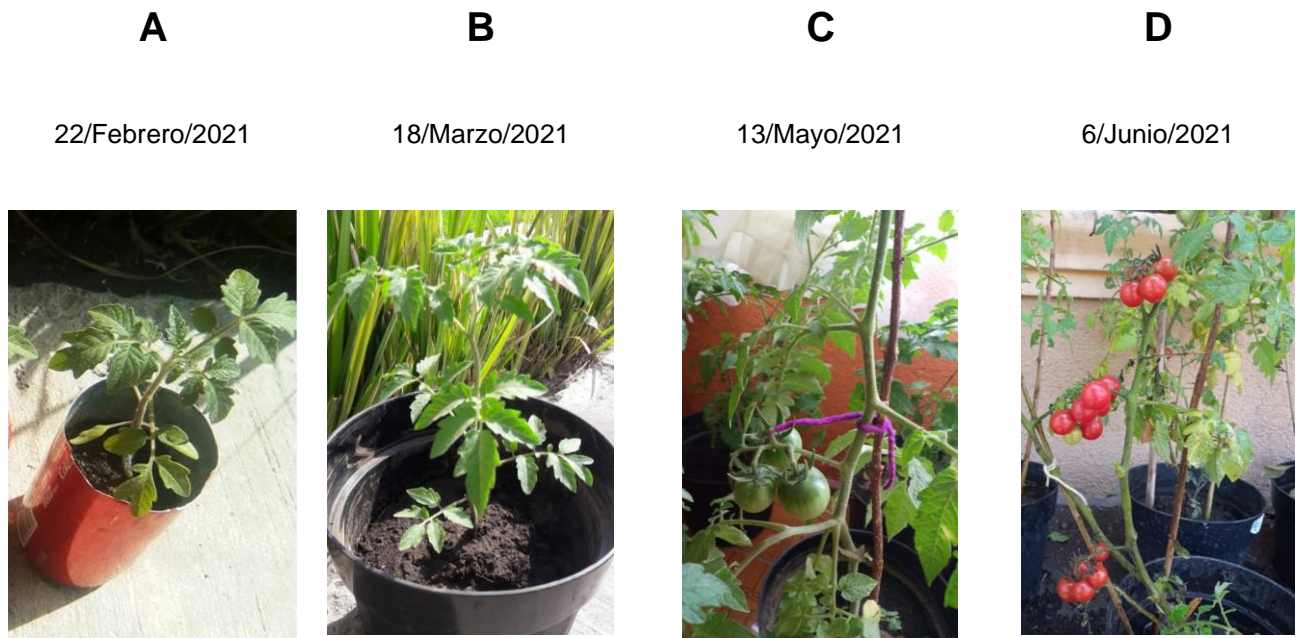
El procedimiento de germinación se llevó a cabo de la siguiente manera: tras colocar las semillas a un centímetro de profundidad y esparcir la tierra preparada previamente humedecida, se humedeció con fertilizante casero y se cubrió con papel poroso con la finalidad de mantener la humedad en los semilleros. Posteriormente, se envolvió el semillero con una bolsa de plástico oscura durante 5 días sin darle el sol directo, con el propósito de favorecer la

## Experimentación

germinación. Pasado este tiempo, se retiró la bolsa de plástico junto con el papel y se dejó al aire libre.

Una vez que las tomateras alcanzaron una altura entre 10-15 cm se trasplantaron individualmente a macetas de 12 L. Se irrigó con agua potable. La cantidad de riego para mantener húmeda la tierra varió dependiendo del tiempo atmosférico, normalmente se irrigó de 3 a 5 veces a la semana con 500 mL de agua para evitar la formación de hongos y plagas.

En la **Figura 8** se muestran las diferentes etapas de crecimiento del tomate cherry.



**Figura 8.** Etapas de crecimiento del tomate Cherry.

### 6.1.6.2 Fortificación de tomates

Inicialmente, para evaluar la absorción de los productos farmacéuticos y de cuidado personal en tomate cherry, se propuso que los cultivos una vez trasplantados se separarían en tres grupos: *grupo control*, *grupo 1* y *grupo 2*. El *grupo control* se siguió irrigando con agua potable. El *grupo 1* estaría conformado por los fármacos de la etapa 1 (diclofenaco, naproxeno,



## Experimentación

ibuprofeno, ketoprofeno y clorofeno), y el *grupo 2* por los fármacos de la etapa 2 (hidroclorotiazida, captopril, metoprolol y propranolol).

Con base en una revisión bibliográfica exhaustiva (**Tablas 3, 4 y 5**) con respecto a las rutas de contaminación y la cantidad con las que fueron irrigadas con estos contaminantes ya sea de manera artificial o mediante el riego directo de efluentes o influentes (PTAR, Planta de tratamiento de aguas residuales), se consideró como ruta de contaminación el agua y se propuso distribuir en dos subgrupos de concentración alta y baja ( $1000 \text{ ng mL}^{-1}$  y  $10 \text{ ng mL}^{-1}$ ) para observar la absorción de los contaminantes.

## Experimentación

**Tabla 3.** Concentración de fármacos de la primera parte en aguas residuales, ng L<sup>-1</sup>.

<i>Lugar de Muestreo</i>	<i>Ibuprofeno</i>	<i>Diclofenaco</i>	<i>Clorofeno</i>	<i>Naproxeno</i>	<i>Ketoprofeno</i>	<i>Año de análisis</i>	<i>Tipo de Análisis</i>	<i>Referencia</i>
<i>Influente PTAR Hidalgo, México</i>	4.38-5.09	1.72-6.36		15.22-16.65	0.26-0.48	2007	SPE-GC-MS	(Gibson et al., 2007)
<i>Efluente PTAR Europa</i>	134-7100	460-3300		450-1840	225-954	2007	SPE-HPLC-MS	(Pal et al., 2010)
<i>5 efluentes PTAR municipales España</i>	42-10639	6.0-5922.0	24-2850	359-4200	225-954	2007	SPE-LC-MS	(Martínez Bueno et al., 2007)
<i>Influente PTAR Cerro de la estrella, México</i>	0.38-2.83	-	0.14-5.04	3.47-51.13	-	2008	SPME-GC-MS	(Peña-Álvarez & Castillo-Alanís, 2015)
<i>Efluente PTAR Cerro de la estrella, México</i>	0.06-0.34	-	0.25-0.62	0.20-0.76	-	2008	SPME-GC-MS	(Peña-Álvarez & Castillo-Alanís, 2015)
<i>Influente PTAR Coyoacán, México</i>	0.41-2.81	-	0.23-4.60	3.45-54.36	-	2008	SPME-GC-MS	(Peña-Álvarez & Castillo-Alanís, 2015)
<i>Efluente PTAR Coyoacán, México</i>	0.02-0.16	-	0.95-1.38	N.C.-0.41	-	2008	SPME-GC-MS	(Peña-Álvarez & Castillo-Alanís, 2015)
<i>Influente PTAR CU, México</i>	0.23-0.87	-	0.07-0.21	2.85-30.34	-	2008	SPME-GC-MS	(Peña-Álvarez & Castillo-Alanís, 2015)
<i>Aguas de riego agrícola Barcelona, España</i>	67-280	44-581	-	184-715	211	2008	SPE-GC-MS	(Calderón-Preciado et al., 2011)
<i>Ríos de agua dulce Norte América</i>	0-34	11.0-82		0-135.2	-	2008	SPE-GC-MS/SPE-LC-MS	(Pal et al., 2010)
<i>Efluente PTAR Norte América</i>	220-3600	0.5-177.1		1.0-5100	12-110	2008	SPE-GC-MS	(Pal et al., 2010)

## Experimentación

<b>Ríos de agua dulce Europa</b>	14-44	21-41		0.3-146	0.5-14	2008	SPE-UPLC-MS	(Pal et al., 2010)
<b>Efluente PTAR WWTP Asia y Australia</b>	65-1758	8.8-127		128-548	-	2008	SPE-LC-MS/MS	(Pal et al., 2010)
<b>Ríos de agua dulce Asia y Australia</b>	28-360	1.1-6.8		11-181	0.4-79.6	2008	SPE-LC-MS/MS	(Pal et al., 2010)
<b>Efluente (PTAR) del río Llobregat, España</b>	43.57	421.5		72.17	57.73	2010	SPE-LC-MS-MS	(López-Serna et al., 2010)
<b>Efluente (PTAR I), Chipre</b>	-	35.57-45.67	-	-	-	2011	UPLC-MS/MS	(Christou et al., 2017)
<b>Efluente (PTAR II), Chipre</b>		25.80-49.63				2011	UPLC-MS/MS	(Christou et al., 2017)
<b>Lago de Xochimilco, México</b>	140-2300	-	-	8000-46000	-	2016	SPME-GC-MS	(Díaz & Peña-Alvarez, 2017)
<b>Río Tula, México</b>	600-2300	-	-	2100-4000	-	2016	SPME-GC-MS	(Díaz & Peña-Alvarez, 2017)
<b>Efluente río Zarqa, Jordania</b>	-	100-1600	-	-	-	2016	LC-MS / MS	(Riemenschneider et al., 2016)
<b>Aguas residuales Beijing, China</b>	409 ± 89.5	18.9 ± 4.2		22.9 ± 4.2	157 ± 13.1	2018	SPE-LC-MS/MS	(Zhang et al., 2020)
<b>Aguas tratadas residuales Beijing, China</b>	N.C.	5.1 ± 1.4		N.C.	36.7 ± 3.7	2018	SPE-LC-MS/MS	(Zhang et al., 2020)

SPE: Extracción en fase sólida; GC: Cromatografía de gases; MS: Espectrometría de masas; SPME: Microextracción en fase sólida; HPLC: Cromatografía de líquidos de alta eficiencia; LC: Cromatografía de líquidos; UPLC: Cromatografía de líquidos de ultra eficiencia.; PTAR: Planta de tratamiento de aguas residuales.

## Experimentación

**Tabla 4.** Concentración de fármacos de la primera parte en tomate, ng g<sup>-1</sup>.

<i>Lugar de Muestreo</i>	<b>Ibuprofeno</b>	<b>Diclofenaco</b>	<b>Clorofeno</b>	<b>Naproxeno</b>	<b>Ketoprofeno</b>	<b>Año de análisis</b>	<b>Tipo de Análisis</b>	<b>Autor</b>
<i>PTAR I Nicosia, Chipre.</i>	-	1.344-11.637	-	-	-	2011	UPLC-MS/MS	(Christou et al., 2017)
<i>PTAR II Nicosia, Chipre</i>	-	1.277-11.615	-	-	-	2011	UPLC-MS/MS	(Christou et al., 2017)
<i>California, E.U.</i>	74 ±10.6	84.5 ± 8.1	-	69.7 ± 3.0	-	2012	SPE-HPLC-MS/MS	(X. Wu et al., 2012)
<i>Jerusalén, Israel</i>	0.75		-	N.D.	N.D.	2014	LC-MS	(Goldstein et al., 2014)
<i>stou Invernadero Nicosia, Chipre</i>	-	N.D.	-	-	-	2016	UPLC-MS/MS	(Christou et al., 2019)
<i>Transilvania, Rumania</i>	61.35 ± 1.85	75.29 ± 2.96	-	-	15.22 ± 1.02	2020	SPE-GC-MS	(Kovacs et al., 2021)

SPE: Extracción en fase sólida; GC: Cromatografía de gases; MS: Espectrometría de masas; HPLC: Cromatografía de líquidos de alta eficiencia; LC: Cromatografía de líquidos; UPLC: Cromatografía de líquidos de ultra eficiencia; PTAR: Planta de tratamiento de aguas residuales.

**Tabla 5.** Concentración de fármacos de la segunda parte en aguas residuales, ng L<sup>-1</sup>.

<i>Lugar de Muestreo</i>	<b>Metoprolol</b>	<b>Captopril</b>	<b>Hidroclorotiazida</b>	<b>Propranolol</b>	<b>Año análisis</b>	<b>Tipo de Análisis</b>	<b>Autor</b>
<i>Efluente PTAR Ontario, Canadá</i>	705.1-271.2			26.7-66.7	2007	SPE-LC-ESI-MS/MS	(Scheurer et al., 2010)
<i>5 efluentes, España</i>	18-154		872-14857	16-100	2007	SPE-LC-MS	(Martínez Bueno et al., 2007)
<i>Aguas residuales Edmonton, Canadá</i>	411 ± 15			10 ± 1	2007	SPE-HPLC-MS/MS	(Dogan et al., 2020)
<i>Efluente PTAR Edmonton, Canadá</i>	375 ± 24			45 ± 1	2007	SPE-HPLC-MS/MS	(Dogan et al., 2020)
<i>Efluente PTAR Koblenz, Alemania</i>	2000 ± 230			62 ± 8	2008	SPE-LC-ESI-MS/MS	(Scheurer et al., 2010)
<i>Efluente PTAR Dublín, Irlanda</i>	N.D.			N.D.	2008	SPE-LC-MS/MS	(Lacey et al., 2008)

## Experimentación

<b>Influente WWTP Dublín, Irlanda</b>	N.D.			N.D.	2008	SPE-LC-MS/MS	(Lacey et al., 2008)
<b>Efluente WWTP Yautepec, México</b>	23130			N.D.	2008	SPE-LC-MS	(Avilés, Martha; Sánchez, 2015)
<b>Efluente WWTP Cuautla, México</b>	N.D.			N.D.	2008	SPE-LC-MS	(Avilés, Martha; Sánchez, 2015)
<b>Efluente Río Llobregat, España</b>	96.8		33.53	51.6	2010	SPE-LC-MS-MS	(López-Serna et al., 2010)
<b>Influente WWTP Valle del Po, Italia</b>	220-290		1400-5500	14-45	2010	SPE-HPLC-MS/MS	(Verlicchi et al., 2012)
<b>Efluente WWTP Valle del Po, Italia</b>	130-210		970-1400	13-26	2010	SPE-HPLC-MS/MS	(Verlicchi et al., 2012)
<b>3 efluentes WWTP, Rumania</b>				5.1-41	2018	SPE-LC-MS/MS	(Iancu et al., 2019)
<b>3 influentes WWTP, Rumania</b>				7-52.5	2018	SPE-LC-MS/MS	(Iancu et al., 2019)
<b>Aguas residuales Beijing, China</b>	612 ± 95.3			6.3 ± 3.1	2018	SPE-LC-MS/MS	(Zhang et al., 2020)
<b>Aguas tratadas residuales Beijing, China</b>	165 ± 11.1			4.4 ± 1.4	2018	SPE-LC-MS/MS	(Zhang et al., 2020)

SPE: Extracción en fase sólida; GC: Cromatografía de gases; MS: Espectrometría de masas; SPME: Microextracción en fase sólida; HPLC: Cromatografía de líquidos de alta eficiencia; LC: Cromatografía de líquidos; UPLC: Cromatografía de líquidos de ultra eficiencia; ESI: Ionización por electrospray.

### 7. PRIMERA PARTE: Determinación de antiinflamatorios y un desinfectante

#### 7.1 Condiciones cromatográficas y del espectro de masas

El análisis instrumental se realizó en un cromatógrafo de gases (Clarus 680 GC, Perkin Elmer, EUA) acoplado a un espectrómetro de masas (Clarus SQ 8C, Perkin Elmer, EUA). La separación se realizó en una columna capilar Elite-5MS (5% difenilo-95% polidimetilsiloxano, 30 m de longitud x 0.25 mm de diámetro interno x 0.25 µm de grosor de la fase, Perkin Elmer, EUA). Se utilizó un inyector *split/splitless* programable (PSSI) en modo *splitless* durante 1 min a 250°C. El programa de temperatura utilizado para el horno fue: 70 °C por 2 min, incrementándose a 10 °C/min hasta 300 °C y se mantuvo por 5 min. El tiempo total del análisis cromatográfico fue de 30 min. El gas acarreador fue helio (99.999%, Praxair) con flujo de la columna de 1 mL/min. Las temperaturas de la línea de transferencia y de la fuente de ionización fueron de 280 °C y 250 °C, respectivamente. Para la adquisición de los datos se utilizó el software TurboMass versión 6.1.0. Los espectros de masas se adquirieron con impacto electrónico a 70 eV, la identificación se realizó en modo de barrido total del espectro (SCAN, por sus siglas en inglés) de 50-500 m/z y se compararon con los espectros adquiridos con la base de datos del Instituto Nacional de Estandarización y Tecnología de EUA (NIST, por sus siglas en inglés). Para la cuantificación de los analitos se realizó en modo de registro selectivo de iones (SIR, por sus siglas en inglés), utilizando dos iones fragmento diagnóstico para cada analito, estos iones se seleccionaron experimentalmente en modo SCAN. Los iones fragmento diagnóstico se muestran en la **Tabla 6**.

**Tabla 6.** Iones fragmento diagnóstico para el análisis por registro selectivo de iones (SIR)

<b>Compuesto</b>	<b>Iones fragmento diagnóstico (m/z)</b>
<b>Ibuprofeno-TBDMS</b>	263, 320
<b>Clorofeno-TBDMS</b>	275, 332
<b>Naproxeno-TBDMS</b>	287, 344
<b>Ketoprofeno-TBDMS</b>	295, 311
<b>Diclofenaco-TBDMS</b>	352, 409

### 7.2 Identificación de los PPCPs por CG-MS

Para la identificación de los fármacos de la etapa 1 (diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, ketoprofeno y clorofeno) por CG-MS se obtuvieron los espectros de masas con los estándares derivatizados. Los compuestos en estudio son polares y poco volátiles, por lo que fue necesario la derivatización para mejorar su detectabilidad. Para ello se tomaron 100  $\mu\text{L}$  de la disolución estándar de los analitos a 1  $\text{mg L}^{-1}$ , se transfirió a un vial de reacción de fondo cónico y se evaporó a sequedad con una corriente suave de nitrógeno, se adicionaron 100  $\mu\text{L}$  de agente silanzante N-(terc-Butildimetilsilil)-N-metil-trifluoroacetamida (MTBSTFA) y se colocó en una estufa a 80°C durante 30 min, obteniendo los derivados tert-butildimetilsililados (TBDMS). Posteriormente se inyectó 1  $\mu\text{L}$  de esta solución al GC-MS.

### 7.3 Metodología

Para el desarrollo de la metodología propuesta se utilizaron muestras fortificadas utilizando los tomates cultivados en el invernadero.

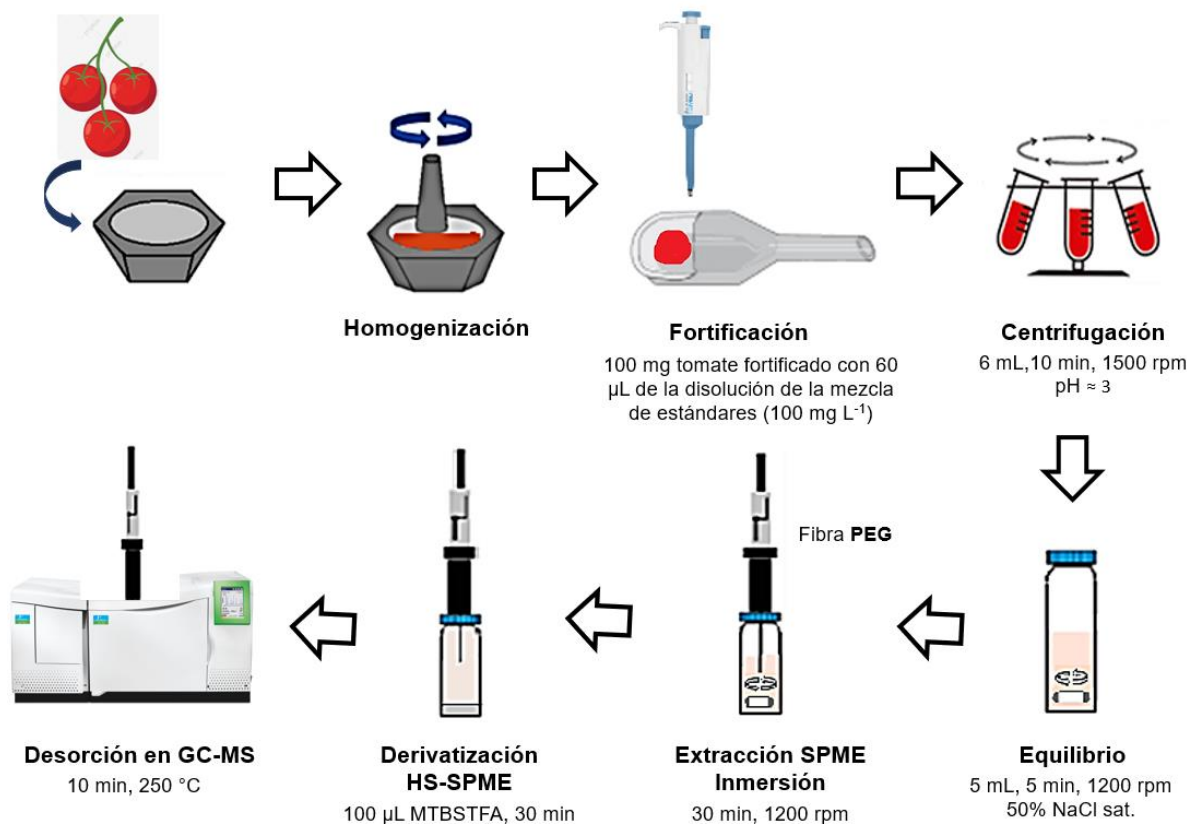
**Fortificación de la muestra.** Se tomó un par de tomates Cherry y se homogenizaron en un mortero de ágata. Se tomaron 100 mg de tomate fresco y se fortificó con 60  $\mu\text{L}$  de una disolución estándar de los analitos a 100 mg  $\text{L}^{-1}$  dejándolo equilibrar durante 1 hora.

**Procedimiento:** Una vez pasado el tiempo, la matriz fortificada se traspasó a un tubo de centrifuga adicionando 6 mL de agua acidulada (pH 2.5) ajustándose a un pH  $\approx$  3.0. Se centrifugó durante 10 min a 1500 rpm. Posteriormente, se transfirieron 5 mL del sobrenadante a un vial de 11 mL adicionando 0.9 g de NaCl (50% saturación) sellando herméticamente con un tapón horadado con septum y se dejó en equilibrio durante 5 min a 1200 rpm. Se realizó la extracción por SPME, en modo inmersión con una fibra PEG, durante 30 min con agitación a 1200 rpm. Pasado el tiempo de extracción, se derivatizó por HS-SPME (por sus siglas en inglés), exponiendo la fibra a un vial con 100  $\mu\text{L}$  de MTBSTFA a temperatura ambiente durante 30 min. Finalmente, la desorción de los analitos derivatizados se efectuó exponiendo la fibra de SPME al inyector del GC-MS durante 10 min.

En la **Figura 9** se muestra el esquema analítico del procedimiento.



## Determinación de antiinflamatorios y un desinfectante



**Figura 9.** Procedimiento para la determinación de fármacos de la primera etapa en tomate cherry mediante SPME-GC-MS.

### 7.4 Optimización del método de SPME-GC-MS

En la optimización de la SPME los parámetros a evaluar son: la cantidad de muestra, el tiempo y velocidad de centrifugación, así como el pH. Sin embargo, solo se pudo optimizar el pH de extracción en agua (se detuvieron las labores presenciales). Las condiciones de extracción para SPME (selección de fibra, tiempo y temperatura de extracción, pH, fuerza iónica, tiempo de derivatización) se tomaron de trabajos previos realizados en el laboratorio (Díaz & Peña-Alvarez, 2017). (Peña-Álvarez & Castillo-Alanís, 2015).

### 7.4.1 pH en agua

Se evaluó el pH de la disolución de la extracción a 2.0 y 2.5 en agua. Se llevo a cabo de la siguiente manera: en un vial de 11 mL se adicionaron 5 mL de una disolución estándar de fármacos a  $100 \text{ mg L}^{-1}$  ajustando a un pH de 2.0 y 2.5 con HCl concentrado. Se adicionaron 0.9 g de NaCl (50% saturación) y se dejó en equilibrio durante 5 min a 1200 rpm. Se realizó la extracción por SPME bajo las mismas condicionados mencionadas en la sección 7.3.

**Los siguientes parámetros no se desarrollaron experimentalmente, sin embargo, son parámetros propuestos del método que deben optimizarse.**

### 7.4.2 pH en matriz (Tomate Cherry)

Para asegurar de que al menos el 99% del compuesto de estudio esté en forma neutra, el pH debe ser al menos dos unidades más bajo que el pKa del analito para extraerse por microextracción en fase sólida. Los pH propuestos a optimizar: 2.0, 2.5, 3.0, 3.5 y 4.0 en tomate fresco fortificado con los analitos bajo las mismas condiciones de la sección 7.3

### 7.4.3 Tamaño de la muestra

Tamaño de muestra propuesto a optimizar: 50, 100 y 200 mg de tomate fresco fortificado con los analitos como se describió en la sección 7.3.

### 7.4.4 Tiempo de centrifugación

Tiempo de centrifugación a optimizar a cinco tiempos: 5, 10, 15, 20 y 25 min a 1500 rpm, bajo las mismas condiciones de la sección 7.3.

### 7.4.5 Velocidad de centrifugación

Velocidad de centrifugación a optimizar: 1000, 1200, 1500, 1700 y 2000 rpm bajo las mismas condiciones descritas en la sección 7.3.

### 7.4.6 Efecto matriz

Los efectos de matriz son importantes en el análisis cuantitativo de GC-MS porque afectan la exactitud, la precisión y la selectividad del método. Por lo tanto, la presencia de estos efectos debe evaluarse minuciosamente durante el desarrollo del método para lograr datos analíticos confiables. Para estimar el efecto matriz (ME, por sus siglas en inglés) se evalúa realizando dos curvas de calibración, una con matriz fortificada y la otra, únicamente con los estándares en disolución, ambos bajo el mismo procedimiento indicado en la sección 7.4.1 y 7.4.2 respectivamente. Cada estudio se realiza por triplicado y el análisis se efectúa mediante pendientes. (Kwon et al., 2012)

$$\%ME = \left[ \frac{\text{pendiente de la calibración de la matriz fortificada} - \text{pendiente de la calibración de estándares}}{\text{pendiente de la calibración de estándares}} \right] \times 100.$$

Los efectos de la matriz se pueden observar como una pérdida de respuesta (supresión de iones) o como un aumento de la respuesta (mejora de iones). Si  $ME \sim 0\%$ , no hay efecto matriz. Si  $ME > 0\%$ , se produce una supresión de iones y, si  $ME < 0\%$ , se produce una mejora de iones.

### 7.5 Validación del método por SPME-GC-MS

Para demostrar que las características de desempeño del método son adecuadas para el uso previsto es necesario validar el método. Los parámetros de validación que se deben evaluar son intervalo de trabajo (linealidad), límite de cuantificación, límite de detección, precisión (repetibilidad) y veracidad (recobro). (Eurolab España. P.P. Morillas y colaboradores, 2016),(UNODC, 2010).

### 7.5.1 Intervalo de trabajo y linealidad

El intervalo de trabajo se estudia con muestras fortificadas de estándares en un intervalo aproximado de 10 - 100 ng L<sup>-1</sup>, para seis concentraciones espaciadas uniformemente. Este intervalo se examina visualmente para identificar el rango lineal aproximado y los límites superior e inferior del intervalo de trabajo.

Posteriormente, se evalúa la linealidad del método realizando la curva de calibración correspondiente al rango lineal. El análisis se realiza por triplicado con muestras fortificadas para seis puntos obtenidos en el intervalo de trabajo. Se calcula la ecuación de la recta, así como el coeficiente de determinación (R<sup>2</sup>).

### 7.5.2 Límite de cuantificación y límite de detección

El límite de detección es la concentración más baja del analito que puede ser detectada por el método a un nivel de confianza especificado. Mientras que el límite de cuantificación es el mínimo nivel de analito que puede ser determinado con desempeño aceptable. El límite de detección y el límite de cuantificación se consideran como la concentración en la que la intensidad de la señal sea de 3 y 10 veces la relación señal/ruido, respectivamente. Ambos se calculan experimentalmente, disminuyendo progresivamente la concentración de analitos en muestras fortificadas hasta encontrar un pico cuya altura es tres y diez veces mayor que la altura máxima de la línea base (Ricard Boqué, 2009).

### 7.5.3 Precisión (repetibilidad a corto plazo)

La precisión es una medida de cuán cerca están los resultados entre sí, obtenidas de una serie de mediciones repetidas del mismo analito realizadas en las condiciones previstas en el método y refleja los errores aleatorios que se producen cuando se utiliza un método. La repetibilidad es una de las pruebas de la precisión y se estudia evaluando concentraciones diferentes dentro del rango lineal, normalmente en la parte baja, media y alta de éste, seis veces. Se expresa mediante parámetros estadísticos que describen

## Determinación de antiinflamatorios y un desinfectante

la propagación de los resultados, típicamente la desviación estándar o desviación estándar relativa y el coeficiente de variación (CV).

### 7.5.4 Veracidad (recobro)

La veracidad es una expresión de la proximidad de la media de un número infinito de resultados (producidos con el método) a un valor de referencia. Esta evaluación se expresa cuantitativamente en términos de sesgo o recobro. Se evalúa con muestras añadidas con tres concentraciones distintas (baja, media y alta) que abarquen el rango lineal.

### 7.6 Aplicación del método por SPME-GC-MS

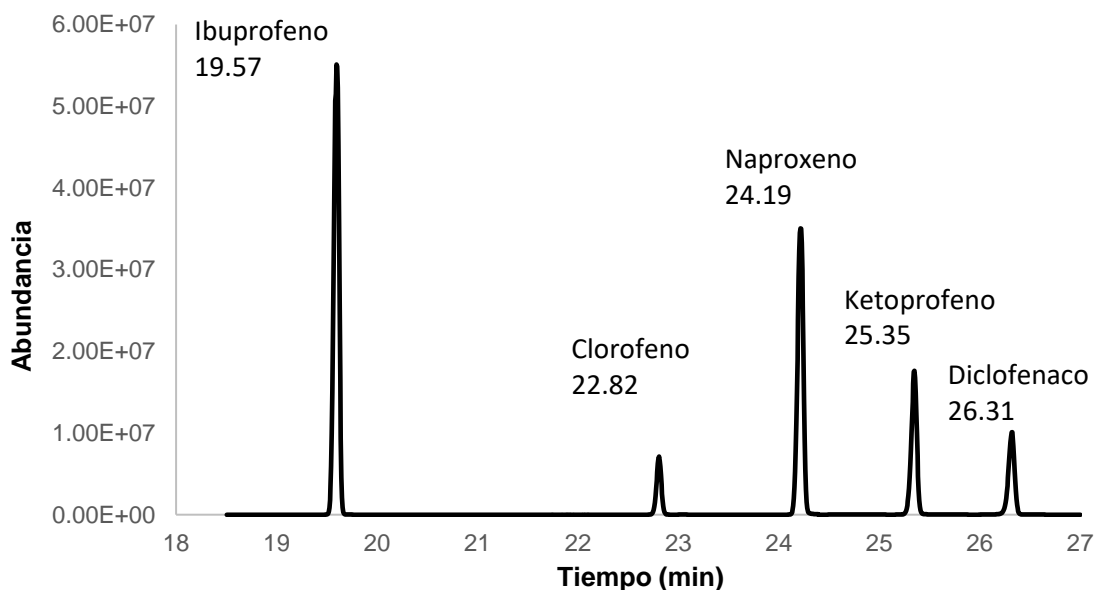
Una vez optimizada y validada la metodología, tiene como objetivo ser aplicada en muestras fortificadas que iban a ser obtenidas a partir de los tomates cultivados e irrigados con los contaminantes emergentes (sección 6.1.6.2) para evaluar la absorción de estos productos en tomate Cherry. Además, de ser aplicada en muestras comerciales, cuya presencia en el medioambiente, que han pasado en gran medida inadvertidas, pueden causar problemas ambientales y riesgo para la salud.

### 7.7 Resultados y discusión

#### 7.7.1 Identificación de los PPCPs por CG-MS

La identificación de los derivados de PPCPs con MTBSTFA seguida de GC-MS se obtuvieron a partir del barrido total de iones (SCAN). Se seleccionaron dos iones fragmento diagnóstico por cada analito para el análisis por registro selectivo de iones (SIR).

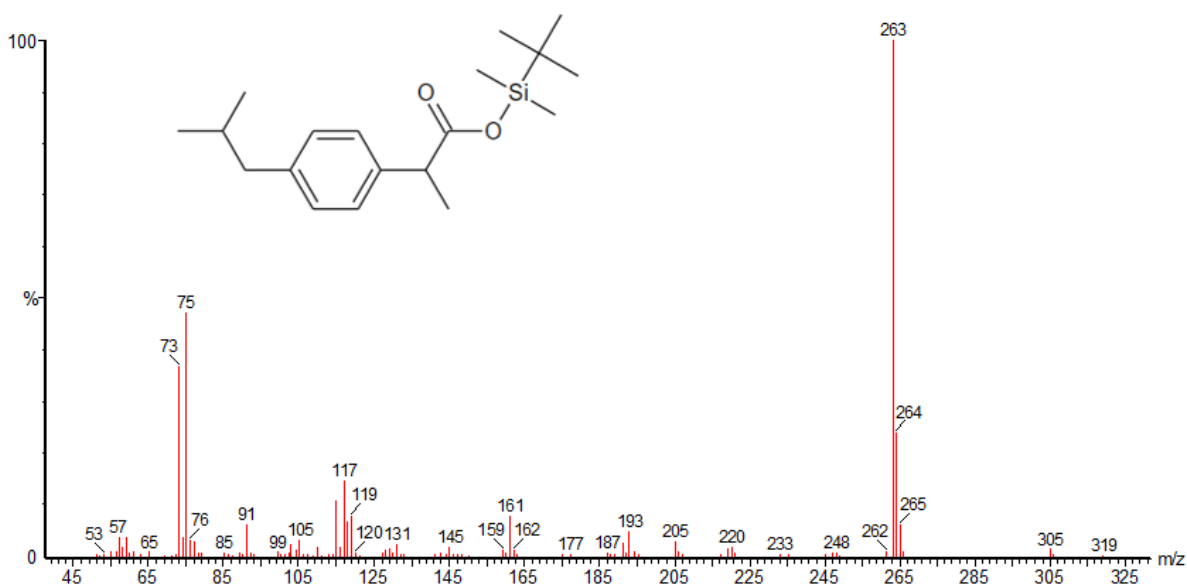
La **Figura 10** muestra el cromatograma obtenido por registro selectivo de iones (SIR) del análisis de una disolución de una mezcla estándar de los compuestos derivatizados (TBDMS): ibuprofeno, clorofeno, naproxeno, ketoprofeno y diclofenaco a  $1 \text{ mg L}^{-1}$ .



**Figura 10.** Cromatograma por registro selectivo de iones (SIR) del análisis de la disolución estándar de los derivados de los fármacos a  $1 \text{ mg L}^{-1}$ .

### 7.7.2 Espectros de masas de los PPCPs

En la Figura 11 se presenta el espectro de masas de TBDMS-Ibuprofeno, no se observa el ion molecular, el cual debería presentarse a 320 m/z. Se observa un ion fragmento a 319 m/z que representa la pérdida de un hidrógeno  $[M-1]^+$  además, se observa un ion fragmento a 263 m/z correspondiente al pico base y que representa la pérdida del tert-butilo  $[M-57]^+$  del derivado.



**Figura 11.** Espectro de masas de TBDMS-Ibuprofeno.

En la **Figura 12** se presenta el espectro de masas de TBDMS-Clorofeno, en el cual se observa el ion molecular a 332 m/z y la isotopía a 334 m/z correspondiente al cloro  $[M+2]^+$ , donde el pico base y el ion fragmento 275 y 277 m/z corresponden a la pérdida del tert-butilo  $[M-57]^+$  del derivado y representan la abundancia de 75.5 y 24.5% de los isótopos  $^{35}\text{Cl}$  y  $^{37}\text{Cl}$  en una proporción de 3:1 respectivamente.

## Determinación de antiinflamatorios y un desinfectante

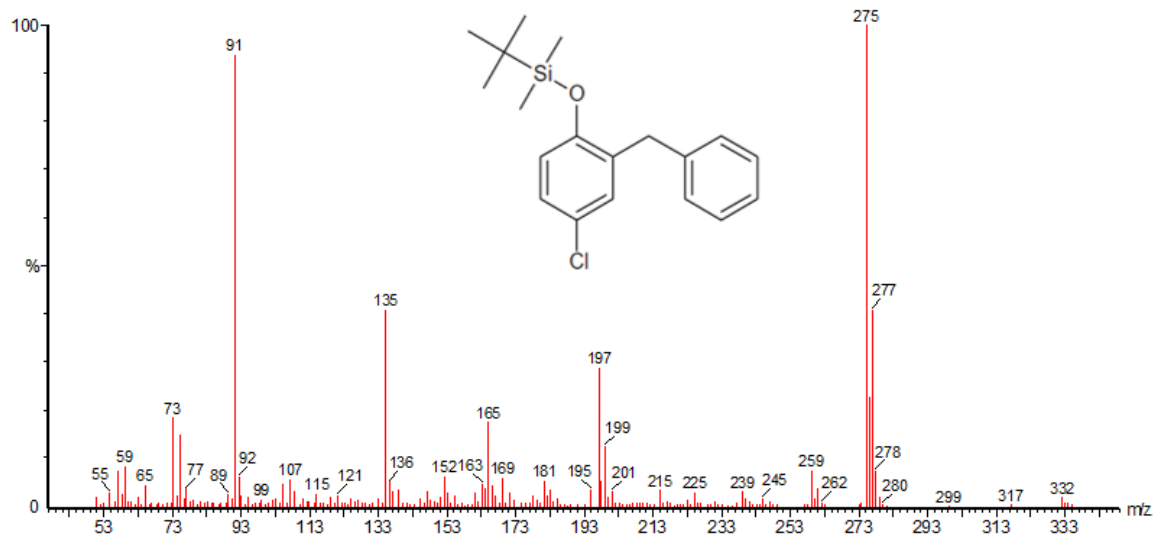


Figura 12. Espectro de masas de TBDMS-Clorofeno.

En la **Figura 13** se presenta el espectro de masas de TBDMS-Naproxeno, se observa el ion molecular a 344 m/z. Se observa un ion fragmento a 287 m/z correspondiente al pico base y que representa la pérdida del tert-butilo  $[M-57]^+$  del derivado.

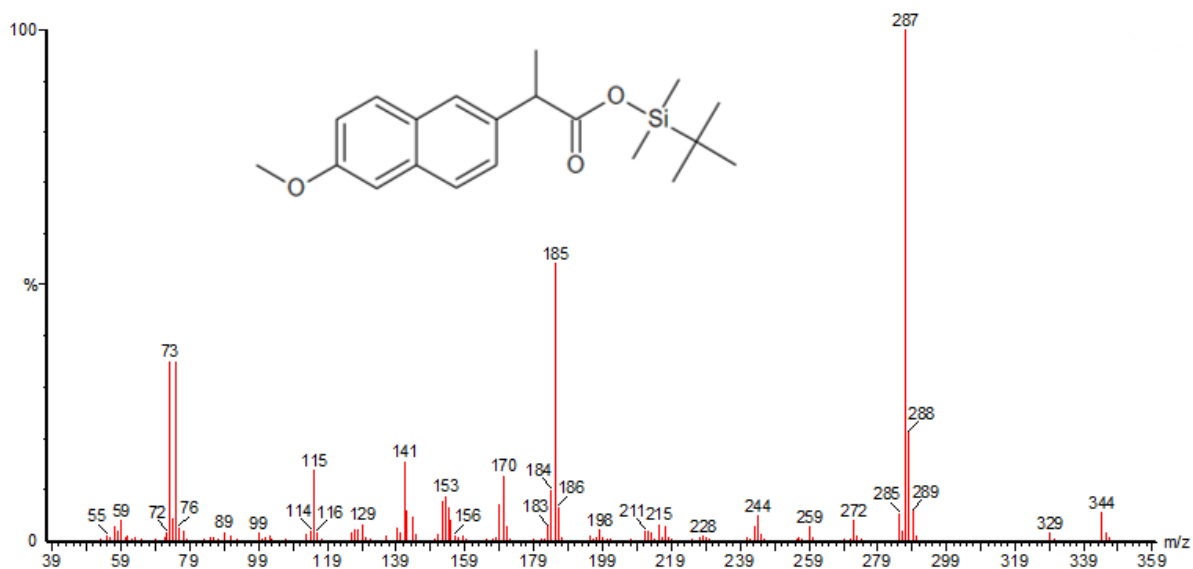


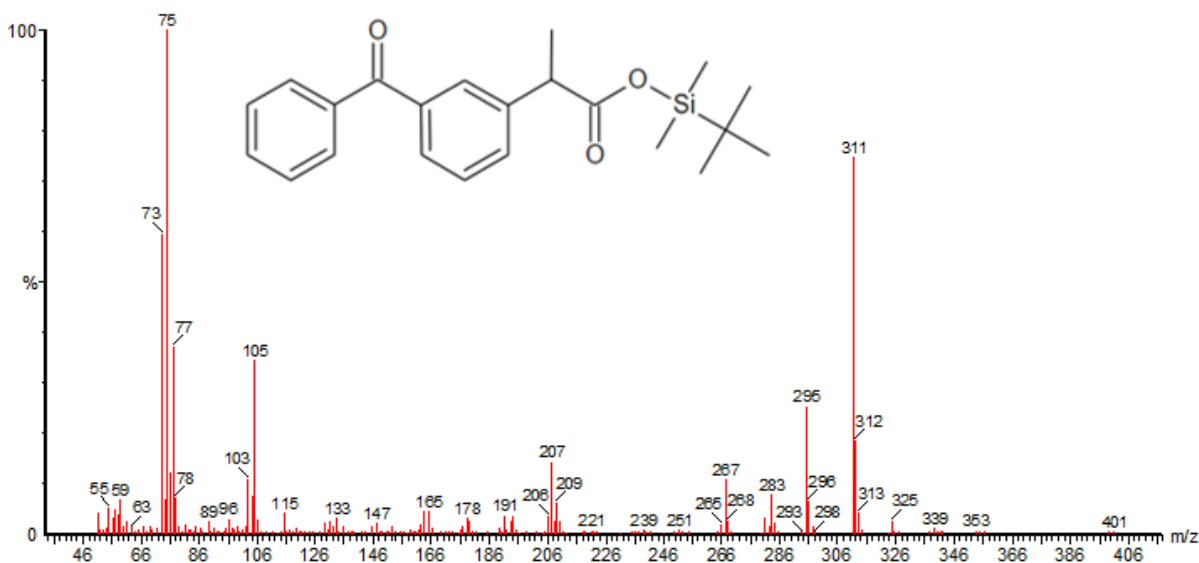
Figura 13. Espectro de masas de TBDMS-Naproxeno.

En la **Figura 14** se presenta el espectro de masas de TBDMS-Ketoprofeno, no se observa el ion molecular, el cual debería presentarse a 368 m/z. Se observa un ion fragmento a



## Determinación de antiinflamatorios y un desinfectante

311 m/z correspondiente al pico base y que representa la pérdida del tert-butilo [M-57]<sup>+</sup> del derivado correspondiente. Además, se observa un ion fragmento a 295 m/z correspondiente a la pérdida [M -73]<sup>+</sup> del trimetilsilil [Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.



**Figura 14.** Espectro de masas de TBDMS-Ketoprofeno.

En la **Figura 15** se presenta el espectro de masas de TBDMS-Diclofenaco, se observa el ion molecular a 409 m/z implicando la presencia de nitrógeno en la estructura. Además, se observa la presencia de isotopos en 411 y 413 m/z correspondiente a la presencia de cloro, esto se puede corroborar en los fragmentos 352, 354 y 356 m/z representando la pérdida del tert-butilo [M-57]<sup>+</sup> [M-57+2]<sup>+</sup> y [M-57+4]<sup>+</sup> del derivado.

## Determinación de antiinflamatorios y un desinfectante

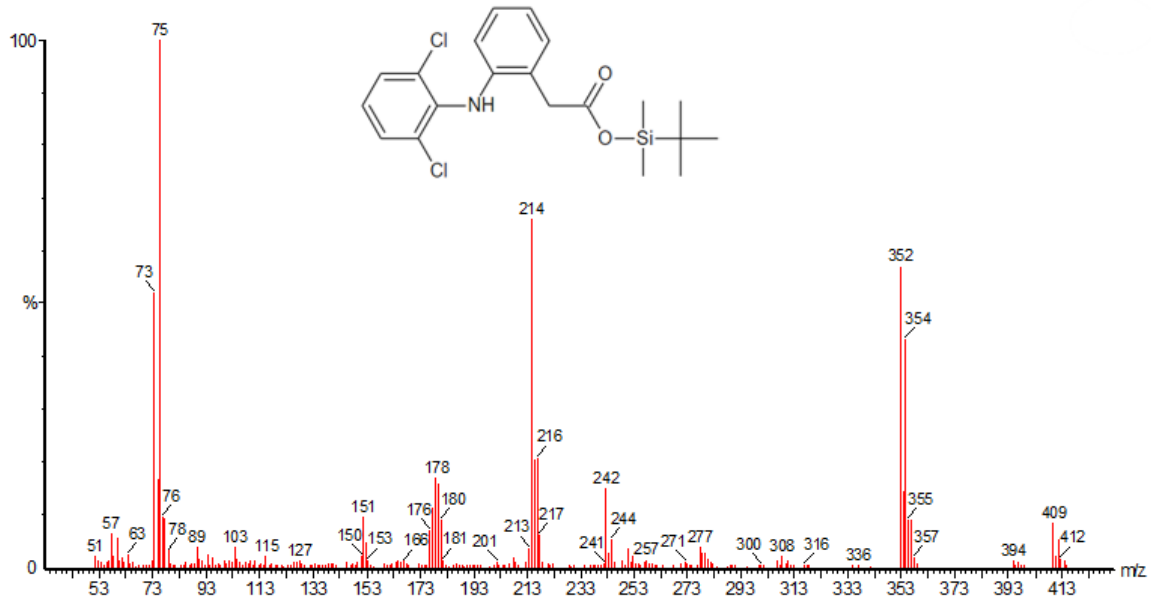


Figura 15. Espectro de masas de TBDMS-Diclofenaco.

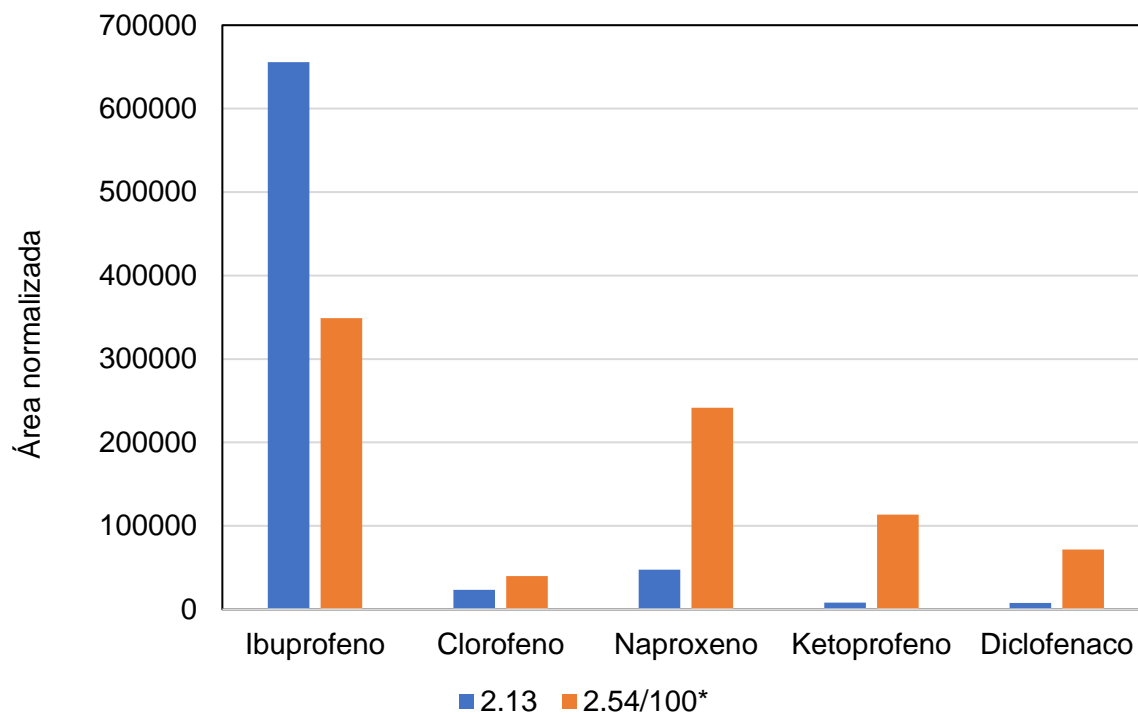
### 7.7.3 Efecto del pH en agua

Se evaluó el pH de la disolución de la extracción únicamente a pH 2.13 y 2.54 a partir de la metodología mencionada en el apartado 7.4.1. En la Tabla 7 se presentan los valores de área de cada analito y en la Figura 16 el perfil de extracción de los compuestos farmacéuticos en función del pH.

Tabla 7. Áreas de los analitos a pH 2.13 y 2.54

pH	Área	
	2.13	2.54
<b>Ibuprofeno</b>	655721	3489737
<b>Clorofeno</b>	23275	400517
<b>Naproxeno</b>	47479	2414794
<b>Ketoprofeno</b>	8044	1133378
<b>Diclofenaco</b>	7499	716037

## Determinación de antiinflamatorios y un desinfectante



**Figura 16.** Perfil de extracción en función del pH de la disolución estándar de fármacos a 1 mg L<sup>-1</sup>.

\* Escala normalizada: área total de cada analito/100, únicamente con fines de visualizar la comparación de áreas.

Como se muestra en la figura anterior, se obtuvo una mayor extracción a pH 2.54 que a 2.13. Referencias anteriores señalan que la mayor extracción de estos compuestos es alrededor de pH 3.0 a similares condiciones de extracción (Peña-Álvarez & Castillo-Alanís, 2015) y (Díaz & Peña-Alvarez, 2017) por lo que se seleccionó trabajar a pH 3.0.

Estos resultados preliminares muestran que la metodología desarrollada es adecuada para la determinación de los analitos en estudio. Por esta razón, es necesario concluir la optimización y la validación del método.

### 8. SEGUNDA PARTE: Determinación de antihipertensivos

#### 8.1 Identificación de los PPCPs por CG-MS

Para la identificación de los antihipertensivos (hidroclorotiazida, captopril, metoprolol y propranolol) se propuso una metodología con base en la SPME por inmersión seguida de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (SPME-GC-MS). Los antihipertensivos propuestos son compuestos no volátiles, ya que contienen grupos polares como tioles, aminas, ácidos carboxílicos y alcoholes (**Tabla 2**), imposibilitando una detección adecuada, por lo que es necesario llevar a cabo una reacción de derivatización mejorando su volatilidad y sus propiedades térmicas, permitiendo la detección del analito.

En la **Tabla 8** se muestran algunas metodologías reportadas en la literatura que permiten la determinación de los analitos de interés en diferentes matrices y distintas preparaciones de muestras utilizando CG y CL.

## Determinación de antihipertensivos

**Tabla 8.** Metodologías para la determinación de antihipertensivos mediante cromatografía de gases y líquidos.

<b>Analitos</b>	<b>Matriz</b>	<b>Método de extracción y Derivatización</b>	<b>Análisis Instrumental</b>	<b>Referencia</b>
<i>Hydroclorotiazida</i> <i>Captopril</i> <i>Metoprolol</i>	Tabletas comerciales	<b>Derivatización:</b> 50 µL de MTBSTF a 70 °C, durante 3 horas.	CG-FID	(Ayala Esquivel, 2014)
<i>Hydroclorotiazida</i> <i>Captopril</i> <i>Metoprolol</i>	Tabletas comerciales	<b>Derivatización:</b> 500 µL de una mezcla de reacción CH <sub>3</sub> I:acetona 1:10 V/V , 55 mg K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , la reacción se llevó a cabo en un microondas con 700 W potencia, durante 10 min. Se reconstituyó con 100 µL acetona.	CG-FID	(Ayala Esquivel, 2014)
<i>Metoprolol</i>	Plasma	<b>Extracción:</b> Se añadieron 3 mL de acetato de etilo:éter dietílico (2:1, V/V) al plasma, se agitó con vórtex durante 30 s, se centrifugó a 3000 xg (fuerza centrífuga relativa) durante 7 min. La capa orgánica se transfirió a otro tubo y se evaporó hasta sequedad a temperatura ambiente bajo gas nitrógeno. <b>Derivatización:</b> 100 µL de acetonitrilo:MSTFA (50:50, v/v) a temperatura ambiente durante 10 min.	CG-FID	(Yilmaz et al., 2009)
<i>Metoprolol</i> <i>Propanolol</i>	Soluciones estándar (estudios de derivatización)	<b>Derivatización:</b> 50 µL BSTFA + 1% TMCS:acetato de etilo 1:1 (V/V) a 60 °C, durante 30 min.	CG-MS	(Caban et al., 2011)

## Determinación de antihipertensivos

<p><i>Metoprolol</i> <i>Propanolol</i> <i>Hydroclorotiazida</i></p>	<p>Agua subterránea, agua de río, influente y efluente de PTAR.</p>	<p><b>Preparación de muestra:</b> Las muestras se filtraron a través de filtros de fibra de vidrio de 1 µm de Whatman seguidos de filtros de membrana de nailon de 0,45 µm de Teknokroma. Se añadió Na<sub>2</sub>EDTA al 0,1% (m/V) para formar complejos con elementos inorgánicos.</p> <p><b>Extracción:</b> La SPE en línea se realiza pasando 2,5 mL de la muestra en MeOH/H<sub>2</sub>O (25:75, V/V) a través de un cartucho HySphere Resin GP.</p>	<p>LC-MS/MS</p>	<p>(López-Serna et al., 2010)</p>
<p><i>Metoprolol</i> <i>Propanolol</i></p>	<p>Saliva</p>	<p><b>Extracción:</b> SPME-Inmersión, fibra CW-DVB con 32 µm de espesor, pH: 11, 0.225 g mL<sup>-1</sup> de NaCl, se agitó a 650 rpm a 30 °C durante 30 min.</p> <p><b>Derivatización:</b> HS-SPME 3.0 µL de MSTFA a 40°C durante 10 min.</p>	<p>CG-MS</p>	<p>(Liu et al., 2015)</p>
<p><i>Metoprolol</i></p>	<p>Pepino y tomate</p>	<p><b>Preparación de muestra:</b> Las frutas y las hojas se liofilizaron hasta obtener un polvo fino con un micromolino planetario.</p> <p><b>Extracción:</b> Se extrajeron con metanol usando un extractor de solvente acelerado (ASE). Las células empaquetadas se extrajeron en dos ciclos estáticos de 5 min con metanol al 100 % a 80 °C a presión constante de 10,34 MPa. Se evaporaron hasta sequedad y se reconstituyeron en 1 mL de acetonitrilo:agua (30:70).</p>	<p>LC-MS</p>	<p>(Goldstein et al., 2014)</p>

GC: Cromatografía de gases; FID: Detector de ionización de llama; MS: Espectrometría de masas; MSTFA: N-metil-N-(trimetilsilil)trifluoroacetamida; CW-DVB: Carbowax/Divinilbenceno; BSTFA: N,O -bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida; TMCS: Cloruro de trimetilsililo, HS: Espacio de cabeza; SPME: Microextracción en fase sólida.

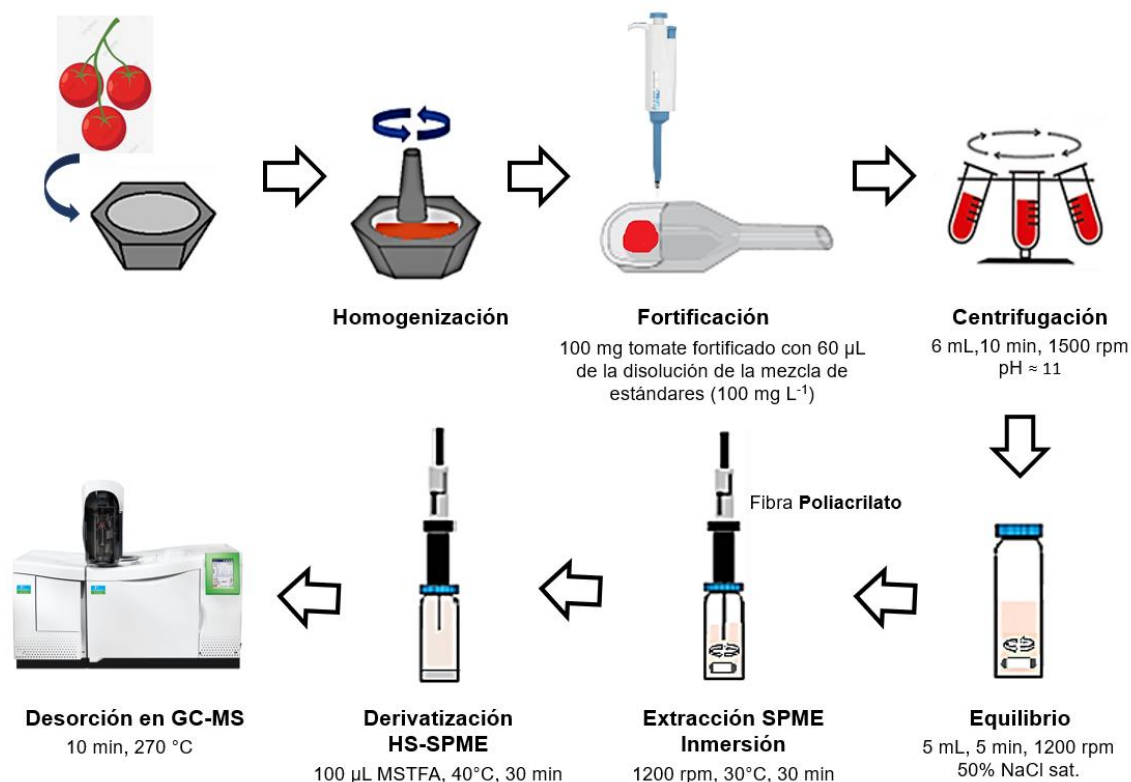
## Determinación de antihipertensivos

Con base en la revisión bibliográfica anterior y de la Tabla 5, la metodología propuesta se basó en el procedimiento de la referencia Liu *et al*, 2015, con algunas modificaciones. Se utilizó la fibra polar de poliacrilato para la extracción por SPME.

**Fortificación de la muestra.** Se toman un par de tomates cherry y se homogenizan en un mortero de ágata. Se toman 100 mg de tomate fresco y se fortifica con 60  $\mu\text{L}$  de una disolución estándar de los analitos a 100 mg  $\text{L}^{-1}$  dejando equilibrar durante 1 hora.

**Procedimiento:** Una vez pasado el tiempo, la matriz fortificada se traspasa a un tubo de centrifuga adicionando 6 mL de agua ajustándose a un  $\text{pH} \approx 11.0$ . Se centrifuga durante 10 min a 1500 rpm. Posteriormente, se transfieren 5 mL del sobrenadante a un vial de 11 mL adicionando 0.9 g de NaCl (50% saturación) sellando herméticamente con un tapón horadado con septum y se deja en equilibrio durante 5 min a 1200 rpm. Se realiza la extracción por SPME, en modo inmersión con una fibra de poliacrilato a 30°C agitando a 1200 rpm durante 30 min. Pasado el tiempo de extracción, se derivatiza por HS-SPME (por sus siglas en inglés), exponiendo la fibra a un vial con 100  $\mu\text{L}$  de MSTFA a 40°C durante 30 min. Finalmente, la desorción de los analitos derivatizados se efectúa exponiendo la fibra de SPME al inyector del GC-MS a 270°C durante 10 min. En la **Figura 18** se muestra el esquema analítico del procedimiento.

## Determinación de antihipertensivos



**Figura 18.** Procedimiento para la determinación de fármacos antihipertensivos en tomate cherry mediante SPME-GC-MS

### 8.2 Optimización por SPME-GC-MS

Para optimizar las condiciones de extracción en SPME garantizando el mejoramiento de su sensibilidad, eficiencia y selectividad, es importante estudiar y evaluar diversos factores que afectan la distribución de los analitos en la fibra como: tipo de fibra, tiempo de extracción, pH, agente derivatizante, tiempo de derivatización y fuerza iónica. También es importante estudiar factores que influyen en la optimización de la preparación de la muestra como: tamaño de muestra, tiempo y velocidad de centrifugación. Cada estudio se debe realizar por triplicado ( $n=3$ ).



## Determinación de antihipertensivos

### 8.2.1 pH en agua

Para evaluar la influencia del pH del agua en la extracción se propone realizar de la siguiente manera: en un vial de 11 mL se adicionan 5 mL de una disolución estándar de fármacos a  $100 \text{ mg L}^{-1}$  ajustando a un pH de 7.0, 8.0, 9.0, 10.0 y 11.0 con hidróxido de sodio por cada análisis. Se adicionan 0.9 g de NaCl (50% saturación) y se deja en equilibrio durante 5 min a 1200 rpm. Se realiza la extracción por SPME bajo las mismas condiciones mencionadas en la sección 8.1.

### 8.2.2 pH en matriz

Se debe evaluar la influencia del pH en la extracción de los analitos en la matriz. Los pH's que se consideraron a estudiar son: 7.0, 8.0, 9.0, 10.0 y 11.0 bajo las mismas condiciones de la sección 8.1.

### 8.2.3 Selección de fibra

Se propone evaluar tres fibras de diferente polaridad: Polidimetilsiloxano/Divinilbenceno (PDMS/DVB), Poliacrilato (PA) y Polietilenglicol (PEG), las primeras dos bajo las mismas condiciones de la sección 8.1. Para la fibra PEG el pH de extracción máximo a operar es de 9, así como la temperatura máxima en el inyector es a  $250 \text{ }^{\circ}\text{C}$ .

### 8.2.4 Tamaño de la muestra

Para evaluar la influencia del tamaño de muestra se propone evaluar: 50, 100 y 200 mg de tomate fresco fortificado con una disolución estándar de los analitos como se describió en la sección 8.1.

### 8.2.5 Tiempo de extracción

Se propone evaluar el tiempo de extracción a 15, 30 y 40 min realizando por SPME-inmersión bajo las mismas condiciones de la sección 8.1.

### 8.2.6 Fuerza iónica

Para estudiar el efecto de la fuerza iónica en la eficiencia de la extracción se propone evaluar la extracción adicionando 5, 25, 50 y 75% de cloruro de sodio (NaCl) bajo las mismas condiciones de la sección 8.1.

### 8.2.7 Agente derivatizante, tiempo y temperatura de derivatización

Se propone evaluar la reacción de derivatización por HS-SPME estudiando tres agentes derivatizantes empleando 100 µL de MSTFA, BSTFA y MTBSTFA a 40 °C durante 30 minutos. Una vez seleccionando el agente derivatizante más selectivo, se evalúan el tiempo y temperatura de reacción de derivatización por HS-SPME a 15, 30 y 40 minutos y 25, 40 y 55 °C, respectivamente, bajo las mismas condiciones de la sección 8.1.

### 8.2.8 Efecto matriz

Se llevan a cabo dos curvas de calibración, una de matriz fortificada y la otra, únicamente de los estándares en disolución, ambos bajo el mismo procedimiento indicado en la sección 8.2.1 y 8.2.2, respectivamente. Cada estudio se realiza por triplicado. Al igual que en el análisis anterior de la sección 7.4.6 se evalúa mediante pendientes.

## 8.3 Validación

Para demostrar que las características de desempeño del método son adecuadas para el uso previsto es necesario validar el método. Los parámetros de validación que se deben evaluar son bajo los mismos criterios de la sección 7.5: intervalo de trabajo (linealidad), límite de cuantificación, límite de detección, precisión (repetibilidad) y veracidad (recobro).

### 9. Conclusión

Se proponen dos procedimientos para la determinación simultánea de PPCP's de manera rápida, precisa y sencilla en tomate cherry mediante microextracción en fase sólida seguida de cromografía de gases acoplada a espectrometría de masas (SPME-GC-MS). Sin embargo, es necesario optimizar y validar las metodologías propuestas para ser aplicadas en muestras fortificadas y muestras comerciales.

Los procedimientos propuestos podrían ser una herramienta útil para evaluar la absorción y bioacumulación de contaminantes emergentes, incentivando su monitoreo y programas de regulación en el ambiente, en particular, en agua que proviene de las plantas de tratamiento de aguas residuales (PTAR), que posteriormente se convierten en fuente de suministro en los campos de cultivo, entre otros.

### 10. Referencias

- Albero, B., Sánchez-Brunete, C., Miguel, E., Aznar, R., & Tadeo, J. L. (2014). Determination of selected pharmaceutical compounds in biosolids by supported liquid extraction and gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1336, 52–58. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2014.02.020>
- Albero, B., Sánchez-Brunete, C., Miguel, E., & Tadeo, J. L. (2017). Application of matrix solid-phase dispersion followed by GC–MS/MS to the analysis of emerging contaminants in vegetables. *Food Chemistry*, 217, 660–667. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.09.017>
- American Heart Association. (2017). *Overviews of the classes of blood pressure medications*. American Heart Association. <https://www.heart.org/en/health-topics/high-blood-pressure/changes-you-can-make-to-manage-high-blood-pressure/types-of-blood-pressure-medications>
- Avilés, Martha; Sánchez, M. (2015). *Proyecto “Métodos analíticos para determinación de compuestos emergentes en agua” CLAVE: TC1502.1*. <http://repositorio.imta.mx/bitstream/handle/20.500.12013/1778/TC-1502.1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Ayala Esquivel, H. (2014). *Determinación simultánea de los antihipertensivos captopril-hidroclorotiazida y metoprolol-hidroclorotiazida en tabletas mediante cromatografía de gases Cg-Fid [Tesis de maestría]*. [https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/BE8IPSD6PMSKBX1TF3RXR7YT3CFFNTB1TV4Q9GY7T9SI79DPHT-20821?func=full-set-set&set\\_number=337379&set\\_entry=000015&format=999](https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/BE8IPSD6PMSKBX1TF3RXR7YT3CFFNTB1TV4Q9GY7T9SI79DPHT-20821?func=full-set-set&set_number=337379&set_entry=000015&format=999)
- Benedí, J. (2005). Antisépticos. *ELSEVIER*, 19(8), 58–61. <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-antisepticos-13078716>
- Blowes, D. W., Ptacek, C. J., Jambor, J. L., Weisener, C. G., Paktunc, D., Gould, W. D., & Johnson, D. B. (2013). The Geochemistry of Acid Mine Drainage. In *Treatise on Geochemistry: Second Edition* (Vol. 11, pp. 131–190). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-095975-7.00905-0>
- Boxall, A. B. A., Rudd, M. A., Brooks, B. W., Caldwell, D. J., Choi, K., Hickmann, S., Innes, E., Ostapyk, K., Staveley, J. P., Verslycke, T., Ankley, G. T., Beazley, K. F., Belanger, S. E., Berninger, J. P., Carriquiriborde, P., Coors, A., DeLeo, P. C., Dyer, S. D., Ericson, J. F., ... van der Kraak, G. (2012). Pharmaceuticals and personal care products in the environment: What are the big questions? In *Environmental Health Perspectives* (Vol. 120, Issue 9, pp. 1221–1229). Public Health Services, US Dept of Health and Human Services. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104477>
- Bragulat, E., & Antonio, M. T. (2001). Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial: fármacos antihipertensivos. *Medicina Integral ELSEVIER*, 37(5), 2015–2021. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-tratamiento-farmacologico-hipertension-arterial-farmacos-10022764>

## Referencias

- Caban, M., Stepnowski, P., Kwiatkowski, M., Migowska, N., & Kumirska, J. (2011). Determination of  $\beta$ -blockers and  $\beta$ -agonists using gas chromatography and gas chromatography-mass spectrometry - A comparative study of the derivatization step. *Journal of Chromatography A*, 1218(44), 8110–8122. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.08.093>
- Calderón-Preciado, D., Matamoros, V., & Bayona, J. M. (2011). Occurrence and potential crop uptake of emerging contaminants and related compounds in an agricultural irrigation network. *Science of the Total Environment*, 412–413, 14–19. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.09.057>
- Calza, P., & Fabbri, D. (2014). Advanced Mass Spectrometry-Based Techniques for the Identification and Structure Elucidation of Transformation Products of Emerging Contaminants. *Transformation Products of Emerging Contaminants in the Environment: Analysis, Processes, Occurrence, Effects and Risks.*, 325–350. <https://doi.org/10.1002/9781118339558.ch11>
- Chavoshani, A., Hashemi, M., Mehdi Amin, M., & C. Ameta, S. (2020). Personal care products as an endocrine disrupting compound in the aquatic environment. In *Micropollutants and Challenges* (pp. 91–144). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-818612-1.00003-9>
- Christou, A., Karaolia, P., Hapeshi, E., Michael, C., & Fatta-Kassinos, D. (2017). Long-term wastewater irrigation of vegetables in real agricultural systems: Concentration of pharmaceuticals in soil, uptake and bioaccumulation in tomato fruits and human health risk assessment. *Water Research*, 109, 24–34. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2016.11.033>
- Christou, A., Kyriacou, M. C., Georgiadou, E. C., Papamarkou, R., Hapeshi, E., Karaolia, P., Michael, C., Fotopoulos, V., & Fatta-Kassinos, D. (2019). Uptake and bioaccumulation of three widely prescribed pharmaceutically active compounds in tomato fruits and mediated effects on fruit quality attributes. *Science of the Total Environment*, 647, 1169–1178. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.08.053>
- Cortés, J. M., Larsson, E., & Jönsson, J. Å. (2013). Study of the uptake of non-steroid anti-inflammatory drugs in wheat and soybean after application of sewage sludge as a fertilizer. *Science of the Total Environment*, 449, 385–389. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.01.061>
- Dey, S., Bano, F., & Malik, A. (2019). Pharmaceuticals and personal care product (PPCP) contamination-a global discharge inventory. In *Pharmaceuticals and Personal Care Products: Waste Management and Treatment Technology Emerging Contaminants and Micro Pollutants* (pp. 1–26). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816189-0.00001-9>
- Díaz, A., & Peña-Alvarez, A. (2017). A Simple Method for the Simultaneous Determination of Pharmaceuticals and Personal Care Products in River Sediment by Ultrasound-Assisted Extraction Followed by Solid-Phase Microextraction Coupled with Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Journal of Chromatographic Science*, 55(9), 946–953. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmx058>
- Dodgen, L. K., Li, J., Parker, D., & Gan, J. J. (2013). Uptake and accumulation of four PPCP/EDCs in two leafy vegetables. *Environmental Pollution*, 182, 150–156. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2013.06.038>

## Referencias

- Dogan, A., Płotka-Wasyłka, J., Kempieńska-Kupczyk, D., Namieśnik, J., & Kot-Wasik, A. (2020). Detection, identification and determination of chiral pharmaceutical residues in wastewater: Problems and challenges. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, 122, 115710. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.115710>
- Ebele, A. J., Abou-Elwafa Abdallah, M., & Harrad, S. (2017). Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. In *Emerging Contaminants* (Vol. 3, Issue 1, pp. 1–16). KeAi Communications Co. <https://doi.org/10.1016/j.emcon.2016.12.004>
- Eurolab España. P.P. Morillas y colaboradores. (2016). *Guía Eurachem: La adecuación al uso de los métodos analíticos – Una Guía de laboratorio para la validación de métodos y temas relacionados* (1ra edición). <https://doi.org/10.1055/s-2006-961117>
- Evers, F. R. (2015). *Development of a Liquid Chromatography Ion Trap Mass Spectrometer Method for Clinical Drugs of Abuse Testing with Automated On-Line Extraction Using Turbulent Flow Chromatography*. <https://doi.org/10.13140/2.1.2125.1367>
- Farzam K, J. A. (n.d.). *Beta Blockers*. [Updated 2021 Jul 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Retrieved August 1, 2021, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532906/>
- Gavrilescu, M., Demnerová, K., Aamand, J., Agathos, S., & Fava, F. (2015). Emerging pollutants in the environment: Present and future challenges in biomonitoring, ecological risks and bioremediation. *New Biotechnology*, 32(1), 147–156. <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2014.01.001>
- Geissen, V., Mol, H., Klumpp, E., Umlauf, G., Nadal, M., van der Ploeg, M., van de Zee, S. E. A. T. M., & Ritsema, C. J. (2015). Emerging pollutants in the environment: A challenge for water resource management. *International Soil and Water Conservation Research*, 3(1), 57–65. <https://doi.org/10.1016/j.iswcr.2015.03.002>
- Ghlichloo I, G. v. (2021). *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)*. [Updated 2021 May 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/>
- Gibson, R., Becerril-Bravo, E., Silva-Castro, V., & Jiménez, B. (2007). Determination of acidic pharmaceuticals and potential endocrine disrupting compounds in wastewaters and spring waters by selective elution and analysis by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1169(1–2), 31–39. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2007.08.056>
- Godoy, A. A., Kummrow, F., & Pamplin, P. A. Z. (2015). Occurrence, ecotoxicological effects and risk assessment of antihypertensive pharmaceutical residues in the aquatic environment - A review. In *Chemosphere* (Vol. 138, pp. 281–291). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.06.024>
- Goldstein, M., Shenker, M., & Chefetz, B. (2014). Insights into the uptake processes of wastewater-borne pharmaceuticals by vegetables. *Environmental Science and Technology*, 48(10), 5593–5600. <https://doi.org/10.1021/es5008615>
- Green, G. A. (2001). Understanding NSAIDs: From Aspirin to COX-2. In *clinical CORNERSTONE. SPORTS MEDICINE n* (Vol. 3, Issue 5). [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1098-3597\(01\)90069-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1098-3597(01)90069-9)

## Referencias

- Harikishore Kumar Reddy, D. (2017). Water Pollution Control Technologies. In *Encyclopedia of Sustainable Technologies* (pp. 3–22). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409548-9.10163-0>
- HAROLD M. MCNAIR JAMES M. MILLER. (2009). *BASIC GAS CHROMATOGRAPHY* (Inc. John Wiley & Sons, Ed.; Second Edi).
- Iancu, V. I., Radu, G. L., & Scutariu, R. (2019). A new analytical method for the determination of beta-blockers and one metabolite in the influents and effluents of three urban wastewater treatment plants. *Analytical Methods*, 11(36), 4668–4680. <https://doi.org/10.1039/c9ay01597c>
- Izadi, P., Izadi, P., Salem, R., Papry, S. A., Magdoui, S., Pulicharla, R., & Brar, S. K. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the environment: Where were we and how far we have come? In *Environmental Pollution* (Vol. 267). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115370>
- Jayampathi, T., Atugoda, T., & Jayasinghe, C. (2019). Uptake and accumulation of pharmaceuticals and personal care products in leafy vegetables. In *Pharmaceuticals and Personal Care Products: Waste Management and Treatment Technology Emerging Contaminants and Micro Pollutants* (pp. 87–113). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816189-0.00004-4>
- Khalil H, Z. R. (2021). *Antihypertensive Medications*. [Updated 2021 May 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554579/>
- Kitson, F. G., Larsen, B. S., & McEwen, C. N. (1996). What Is GC/MS? *Gas Chromatography and Mass Spectrometry*, 3–23. <https://doi.org/10.1016/B978-012483385-2/50002-6>
- Klaschka, U. (2015). Naturally toxic: natural substances used in personal care products. *Environmental Sciences Europe*, 27(1). <https://doi.org/10.1186/s12302-014-0033-2>
- Kovacs, E. D., Silaghi-Dumitrescu, L., Kovacs, M. H., & Roman, C. (2021). Determination of the Uptake of Ibuprofen, Ketoprofen, and Diclofenac by Tomatoes, Radishes, and Lettuce by Gas Chromatography–Mass Spectrometry (GC–MS). *Analytical Letters*, 54(1–2), 314–330. <https://doi.org/10.1080/00032719.2020.1779278>
- Kwon, H., Lehotay, S. J., & Geis-Asteggiate, L. (2012). Variability of matrix effects in liquid and gas chromatography-mass spectrometry analysis of pesticide residues after QuEChERS sample preparation of different food crops. *Journal of Chromatography A*, 1270, 235–245. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2012.10.059>
- Lacey, C., McMahon, G., Bones, J., Barron, L., Morrissey, A., & Tobin, J. M. (2008). An LC-MS method for the determination of pharmaceutical compounds in wastewater treatment plant influent and effluent samples. *Talanta*, 75(4), 1089–1097. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.01.011>
- Liu, W., Yan, Z., Huang, X., Chen, J., Lu, M., Zhang, L., & Chen, G. (2015). Simultaneous determination of blockers and agonists by on-fiber derivatization in self-made solid-phase microextraction coating fiber. *Talanta*, 132, 915–921. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2014.07.064>

## Referencias

- López-Serna, R., Pérez, S., Ginebreda, A., Petrović, M., & Barceló, D. (2010). Fully automated determination of 74 pharmaceuticals in environmental and waste waters by online solid phase extraction-liquid chromatography- electrospray-tandem mass spectrometry. *Talanta*, *83*(2), 410–424. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2010.09.046>
- Malchi, T., Maor, Y., Tadmor, G., Shenker, M., & Chefetz, B. (2014). Irrigation of root vegetables with treated wastewater: Evaluating uptake of pharmaceuticals and the associated human health risks. *Environmental Science and Technology*, *48*(16), 9325–9333. <https://doi.org/10.1021/es5017894>
- Martínez Bueno, M. J., Agüera, A., Gómez, M. J., Hernando, M. D., García-Reyes, J. F., & Fernández-Alba, A. R. (2007). Application of liquid chromatography/quadrupole-linear ion trap mass spectrometry and time-of-flight mass spectrometry to the determination of pharmaceuticals and related contaminants in wastewater. *Analytical Chemistry*, *79*(24), 9372–9384. <https://doi.org/10.1021/ac0715672>
- Maszkowska, J., Stolte, S., Kumirska, J., Łukaszewicz, P., Mioduszevska, K., Puckowski, A., Caban, M., Wagil, M., Stepnowski, P., & Białk-Bielińska, A. (2014). Beta-blockers in the environment: Part II. Ecotoxicity study. *Science of the Total Environment*, *493*, 1122–1126. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.06.039>
- Mcdonnell, G., Russell, A. D., Operations, L., & Louis, S. (1999). Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance. In *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS* (Vol. 12, Issue 1). <https://journals.asm.org/journal/cmvr>
- Meng, Y., Liu, W., Liu, X., Zhang, J., Peng, M., & Zhang, T. (2021). A review on analytical methods for pharmaceutical and personal care products and their transformation products. In *Journal of Environmental Sciences (China)* (Vol. 101, pp. 260–281). Chinese Academy of Sciences. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2020.08.025>
- Michelson, D. C. H. (2010). QUANTITATIVE CHEMICAL ANALYSIS. In W. H. F. and Company (Ed.), *Journal of agricultural and food chemistry* (Eighth Edi). W. H. Freeman and Company. <https://doi.org/10.1021/jf103070m>
- Miège, C., Choubert, J. M., Ribeiro, L., Eusèbe, M., & Coquery, M. (2009). Fate of pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment plants - Conception of a database and first results. *Environmental Pollution*, *157*(5), 1721–1726. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2008.11.045>
- NHS. (2019). NSAIDs. NHS. <https://www.nhs.uk/conditions/nsaids/>
- Pal, A., Gin, K. Y. H., Lin, A. Y. C., & Reinhard, M. (2010). Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: Review of recent occurrences, sources, fate and effects. *Science of the Total Environment*, *408*(24), 6062–6069. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.09.026>
- Pawliszyn, J. (2012). Theory of Solid-Phase Microextraction. In *Handbook of Solid Phase Microextraction*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416017-0.00002-4>
- Peña-Álvarez, A., & Castillo-Alanís, A. (2015). Identificación y cuantificación de contaminantes emergentes en aguas residuales por microextracción en fase sólida-cromatografía de gases-



## Referencias

- espectrometría de masas (MEFS-CG-EM). *TIP Revista Especializada En Ciencias Químico-Biológicas*, 18(1), 29–42. <https://doi.org/10.1016/j.recqb.2015.05.003>
- Pérez-Lemus, N., López-Serna, R., Pérez-Elvira, S. I., & Barrado, E. (2019). Analytical methodologies for the determination of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in sewage sludge: A critical review. In *Analytica Chimica Acta* (Vol. 1083, pp. 19–40). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.06.044>
- Phillips, W. J., & Currier, B. L. (2004). Analgesic Pharmacology: II. Specific Analgesics. *American Academy of Orthopaedic Surgeons.*, 12(4), 221–233. <https://doi.org/10.5435/00124635-200407000-00003>. PMID: 15473674.
- Popek, E. (2018). Environmental Chemical Pollutants. In *Sampling and Analysis of Environmental Chemical Pollutants*. (Second Edi, pp. 13–69). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-803202-2.00002-1>
- Ricard Boqué, Y. V. H. (2009). The Limit of Detection. *LCGC Europe-02-01-2009*, 22(2), 82–85. <https://www.chromatographyonline.com/view/limit-detection>
- Riemenschneider, C., Al-Raggad, M., Moeder, M., Seiwert, B., Salameh, E., & Reemtsma, T. (2016). Pharmaceuticals, Their Metabolites, and Other Polar Pollutants in Field-Grown Vegetables Irrigated with Treated Municipal Wastewater. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(29), 5784–5792. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b01696>
- Rienzie, R., Sendanayake, L. R., & Adassooriya, N. M. (2020). Nanotechnology applications for removal of disinfection by-products from water. In *Disinfection By-products in Drinking Water* (pp. 253–277). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-102977-0.00012-3>
- Sabourin, L., Duenk, P., Bonte-Gelok, S., Payne, M., Lapen, D. R., & Topp, E. (2012). Uptake of pharmaceuticals, hormones and parabens into vegetables grown in soil fertilized with municipal biosolids. *Science of the Total Environment*, 431, 233–236. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.05.017>
- Scheurer, M., Ramil, M., Metcalfe, C. D., Groh, S., & Ternes, T. A. (2010). The challenge of analyzing beta-blocker drugs in sludge and wastewater. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 396(2), 845–856. <https://doi.org/10.1007/s00216-009-3225-7>
- Semple, Kirk. T., Doick, K. J., Jones, K. C., Burauel, P., Craven, A., & Harms, H. (2004). Peer Reviewed: Defining Bioavailability and Bioaccessibility of Contaminated Soil and Sediment is Complicated. *Environmental Science and Technology*, 38(12). <https://doi.org/10.1021/ES040548W>
- Sereshti, H., Duman, O., Tunç, S., Nouri, N., & Khorram, P. (2020). Nanosorbent-based solid phase microextraction techniques for the monitoring of emerging organic contaminants in water and wastewater samples. In *Microchimica Acta* (Vol. 187, Issue 9). Springer. <https://doi.org/10.1007/s00604-020-04527-w>
- Smith, R. W. (2013). Mass Spectrometry. *Encyclopedia of Forensic Sciences: Second Edition*, 603–608. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-382165-2.00250-6>

## Referencias

- Sparkman, O. D., Penton, Z. E., & Kitson, F. G. (2011a). Gas Chromatography. In *Gas Chromatography and Mass Spectrometry: A Practical Guide* (2019 editi, pp. 15–83). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-373628-4.00002-2>
- Sparkman, O. D., Penton, Z. E., & Kitson, F. G. (2011b). Mass Spectrometry Instrumentation. In *Gas Chromatography and Mass Spectrometry: A Practical Guide* (2019 editi, pp. 89–148). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-373628-4.00004-6>
- Spietelun, A., Kloskowski, A., Chrzanowski, W., & Namieśnik, J. (2013). Understanding solid-phase microextraction: Key factors influencing the extraction process and trends in improving the technique. *Chemical Reviews*, 113(3), 1667–1685. <https://doi.org/10.1021/cr300148j>
- Tang, S., Zhang, H., & Lee, H. K. (2016). Advances in Sample Extraction. *Analytical Chemistry*, 88(1), 228–249. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5b04040>
- Tang, Y., Yin, M., Yang, W., Li, H., Zhong, Y., Mo, L., Liang, Y., Ma, X., & Sun, X. (2019). Emerging pollutants in water environment: Occurrence, monitoring, fate, and risk assessment. *Water Environment Research*, 91(10), 984–991. <https://doi.org/10.1002/wer.1163>
- Tyumina, E. A., Bazhutin, G. A., Cartagena Gómez, A. d. P., & Ivshina, I. B. (2020). Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs as Emerging Contaminants. In *Microbiology (Russian Federation)* (Vol. 89, Issue 2, pp. 148–163). Pleiades Publishing. <https://doi.org/10.1134/S0026261720020125>
- Ukaogo, P. O., Ewuzie, U., & Onwuka, C. v. (2020). Environmental pollution: causes, effects, and the remedies. In *Microorganisms for Sustainable Environment and Health*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-819001-2.00021-8>
- UNESCO. (2015). *Emerging Pollutants in Water and Wastewater*. <https://en.unesco.org/emergingpollutantsinwaterandwastewater>
- UNODC. (2010). *Directrices para la validación de métodos analíticos y la calibración del equipo utilizado para el análisis de drogas ilícitas en materiales incautados y especímenes biológicos*. 69. [http://srjstaff.santarosa.edu/~oraola/Assets/APHA\\_SM\\_20.pdf](http://srjstaff.santarosa.edu/~oraola/Assets/APHA_SM_20.pdf)
- Verlicchi, P., al Aukidy, M., Galletti, A., Petrovic, M., & Barceló, D. (2012). Hospital effluent: Investigation of the concentrations and distribution of pharmaceuticals and environmental risk assessment. *Science of the Total Environment*, 430, 109–118. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.04.055>
- WHO. (2021). *Hypertension*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- Wu, C., Sponberg, A. L., Witter, J. D., Fang, M., & Czajkowski, K. P. (2010). Uptake of pharmaceutical and personal care products by soybean plants from soils applied with biosolids and irrigated with contaminated water. *Environmental Science and Technology*, 44(16), 6157–6161. <https://doi.org/10.1021/es1011115>
- Wu, X., Conkle, J. L., & Gan, J. (2012). Multi-residue determination of pharmaceutical and personal care products in vegetables. *Journal of Chromatography A*, 1254, 78–86. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2012.07.041>

## Referencias

- Wu, X., Dodgen, L. K., Conkle, J. L., & Gan, J. (2015). Plant uptake of pharmaceutical and personal care products from recycled water and biosolids: A review. In *Science of the Total Environment* (Vol. 536, pp. 655–666). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.07.129>
- Wu, X., Ernst, F., Conkle, J. L., & Gan, J. (2013). Comparative uptake and translocation of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) by common vegetables. *Environment International*, 60, 15–22. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.07.015>
- Yilmaz, B., Arslan, S., & Akba, V. (2009). Gas chromatography-mass spectrometry method for determination of metoprolol in the patients with hypertension. *Talanta*, 80(1), 346–351. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2009.06.079>
- Zhang, Y., Duan, L., Wang, B., Liu, C. S., Jia, Y., Zhai, N., Blaney, L., & Yu, G. (2020). Efficient multiresidue determination method for 168 pharmaceuticals and metabolites: Optimization and application to raw wastewater, wastewater effluent, and surface water in Beijing, China. *Environmental Pollution*, 261, 114113. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114113>