



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

Análisis de compuestos farmacéuticos y productos de cuidado personal en lodos de depuradora

Autor: Ángela Gil Matilla

Tutor/es: Enrique Barrado y Nereida Pérez Lemus

Valladolid, Julio 2020

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría agradecer a mis tutores, Enrique Barrado y Nereida Pérez Lemus, por su ayuda y orientación en la dirección del trabajo, enfocándolo de la mejor manera posible a pesar de las circunstancias e inconvenientes que se han presentado.

Gracias a la Universidad y profesores que me han acompañado en esta experiencia y enseñado sus conocimientos, de los cuales muchos de ellos han sido de gran utilidad para la realización de este trabajo. También agradecer a todos aquellos investigadores y colaboradores que han hecho posibles los artículos en los que se basa dicho trabajo.

Gracias a mis amigos y familia, los cuales han supuesto en todo momento un apoyo moral muy importante, sin el cual hubiese sido muy complejo superar los obstáculos que se me han presentado a lo largo de esta experiencia universitaria.

Por último, pero no por ello menos importante, gracias a mis padres que, sin su apoyo, cariño, comprensión y ayuda, nada de esto hubiera sido posible.

ÍNDICE

Acrónimos	3
RESUMEN	5
ABSTRACT	7
1. Objetivos	9
2. Introducción	11
2.1. Productos farmacéuticos	12
2.1.1. Analgésicos	13
2.1.2. Anticonvulsivantes	13
2.1.3. Hipolipemiantes	14
2.1.4. Antibióticos	15
2.1.5. Compuestos citostáticos	15
2.2. Productos de cuidado personal	17
2.2.1. Biocidas	18
2.2.2. Conservantes	19
2.2.3. Fragancias	20
2.2.4. Tensoactivos	21
2.2.5. Filtros UV orgánicos	22
3. Clasificación de lodos de depuradora	25
4. Tratamiento y preparación de muestras	29
4.1. Conservación y extracción de muestra	29
4.2. Etapa de limpieza	35
5. Análisis de muestras de lodo de depuradora	41
6. Conclusiones	57
7. Bibliografía	59
8. Anexo	65

Acrónimos

- ADN: Ácido desoxirribonucleico
- ARN: Ácido ribonucleico
- CEs: Contaminantes emergentes
- CID: collision-induced decoupling
- EDARs: Estaciones depuradoras de aguas residuales
- HDL: High-density lipoproteins
- LDL: Low-density lipoproteins
- LOD: Limit of detection
- LOQ: Limit of quantification
- PPCPs: Pharmaceutical and personal care products
- Q: Quadrupole
- QqQ: Triple quadrupole
- SRM: Selected reaction monitoring
- TOF: Time of flight
- UV: Ultraviolet
- VLDL: Very low-density lipoproteins
- WWTPs: Wastewater Treatment Plants

- Analytes:

- | | | |
|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| • 5-FU: 5-fluorouracil | • EtP: Ethylparaben | • SHS: Sodium hexadecyl sulfate |
| • ASA: Acetylsalicylic acid | • GEM: Gemcitabine | • SMX: Sulfamethoxazole |
| • BPA: Bisphenol A | • IBP: Ibuprofen | • SOS: Sodium octadecyl sulfate |
| • CA: Clofibric acid | • MeP: Methylparaben | • SA: Salicylic acid |
| • CAF: Caffeine | • MET: Methotrexate | • TAM: Tamoxifen |
| • CBZ: Carbamazepine | • MORPH: Morphine | • TCB: Triclocarban |
| • COD: Codeine | • NPX: Naproxen | • TCS: Triclosan |
| • CP: Cyclophosphamide | • PAR: Paracetamol | • VINB: Vinblastine |
| • DCF: Diclofenac | • PFC: Perfluoroalkyl compounds | • VINC: Vincristine |
| • DOX: Doxycycline | • PrP: Propylparaben | |
| • ENR: Enrofloxacin | | |
| • ETO: Etoposide | | |

- Extraction techniques:

- MAE: Microwave assisted extraction.
- MSPD: Matrix solid phase dispersion.
- PLE: Pressurized liquid extraction.
- SPLE: Selective pressurized liquid extraction
- UAE: Ultrasound assisted extraction.
- VA-MSPD: Vortex-assisted matrix solid phase dispersion.

- Clean-up techniques:

- d-SPE: Dispersive solid phase extraction
- SPE: Solid phase extraction

- Solvents:

- ACN: Acetonitrile
- MeOH: Methanol
- isoPrOH: Isopropanol (Isopropyl alcohol)

- Analysis techniques:

- UHPLC-MS/MS: Ultra high performance liquid chromatography - tandem mass spectrometry.
- HPLC-MS/MS: High performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry.
- LC-MS/MS: Liquid chromatography - tandem mass spectrometry.
- LC-QTOF-MS: Liquid chromatography - quadrupole time of flight - mass spectrometry.
- GC-MS: Gas chromatography – mass spectrometry.

RESUMEN

Los compuestos farmacéuticos y productos de cuidado personal (PPCPs) son conocidos como “**contaminantes emergentes**” debido a su escasa regulación y presencia a bajas concentraciones (ng L^{-1} o $\mu\text{g L}^{-1}$) en diversas matrices medioambientales. La mayoría de los PPCPs no son bioacumulativos ni tampoco volátiles, sin embargo, algunos de los productos de cuidado personal como las fragancias sí que lo son, además de tóxicas y persistentes. Estos contaminantes al ser introducidos de forma continua en el medio ambiente, a pesar incluso de una vida corta, se convierten en contaminantes persistentes. En la actualidad, son de gran interés debido a su acumulación en la cadena trófica, pudiendo causar graves consecuencias en la salud si se superan los límites de toxicidad de dichas sustancias en los organismos. Los lodos de depuradora son la matriz objeto de estudio seleccionada en este trabajo debido a su aplicación como abono en la agricultura, reduciendo el empleo de fertilizantes de origen químico. Sin embargo, los “**contaminantes emergentes**” presentes en dichos lodos de depuradora pasarían a ser un riesgo ya que pueden llegar al ser humano, mediante la cadena trófica.

En este Trabajo Fin de Grado se ha realizado una revisión de publicaciones encontradas en la base de datos Scopus correspondientes a los últimos años (2019-2020) con el fin de conocer las diferentes metodologías empleadas en la determinación de un grupo de “**contaminantes emergentes**” como son los PPCPs en muestras de lodos de depuradora. En la primera parte del presente trabajo, se explica qué son los PPCPs, cuál es su origen y se realiza una clasificación según su función y uso en los productos consumidos diariamente. Además, se comentan los diversos tipos de lodo que se pueden encontrar en las Estaciones Depuradoras de Aguas Residuales (EDARs) en función de los tratamientos aplicados y para finalizar se expone un caso de interés y de mucha actualidad como es un estudio de genomas de COVID-19 en aguas residuales en Barcelona (España).

Posteriormente, se obtiene información sobre la recogida y conservación de la muestra de la EDAR junto con el tipo de pre-tratamiento de la misma. Este pre-tratamiento consiste en una etapa de extracción con la que se separan los analitos de interés del resto de la matriz y una posterior etapa de limpieza para eliminar interferentes que han sido extraídos junto con los analitos. Entre las técnicas de extracción empleadas en las publicaciones revisadas se encuentran las técnicas de ultrasonidos y microondas y entre las técnicas de limpieza, se encuentra la extracción en fase sólida. En la última parte de este trabajo, se trata las técnicas de

análisis como la cromatografía líquida y de gases acopladas a espectrometría de masas, finalizando con las conclusiones pertinentes.

ABSTRACT

Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) are known as "**emerging contaminants**" due to their poor regulation and presence at low concentrations (ng L^{-1} or $\mu\text{g L}^{-1}$) in various environmental matrices. Most PPCPs are neither bio-accumulative nor volatile, however, some personal care products such as fragrances are bio-accumulative and volatile as well as toxic and persistent. These pollutants when introduced into the environment continuously, despite a short life, become persistent pollutants. They are currently of great interest because of their accumulation in the food chain, which can cause serious health consequences if the toxicity limits of these substances in organisms are exceeded. Sewage sludge is the matrix selected for study in this work due to its application as a fertilizer in agriculture, reducing the use of fertilizers of chemical origin. However, "**emerging contaminants**" present in such sewage sludge would become a risk since they can reach humans through the food chain.

In this End of Degree Project, a review of publications found in the Scopus database corresponding to the last years (2019-2020) has been carried out in order to know the different methodologies used in the determination of a group of "**emerging contaminants**" such as PPCPs in sewage sludge samples. In the first part of the present work, it is explained what PPCPs are, which is their origin and a classification is made according to their function and use in the products consumed daily. In addition, the different types of sludge that can be found in Wastewater Treatment Plants (WWTPs) according to the treatments applied are discussed. Finally, a very interesting and current case is presented such as a study of the genomes of COVID-19 in wastewater in Barcelona (Spain).

Subsequently, information is obtained on the collection and conservation of the WWTP sample together with the type of sample pre-treatment. This pre-treatment consists of an extraction stage with which the analytes of interest are separated from the rest of the matrix and a subsequent clean-up stage to eliminate interferences that have been extracted together with the analytes. Among the extraction techniques used in the publications reviewed are ultrasound and microwave techniques and among the clean-up techniques include solid phase extraction.

In the last part of this work, analytical techniques such as liquid and gas chromatography coupled to mass spectrometry are discussed, concluding with the relevant conclusions.

1. Objetivos

Este Trabajo de Fin de Grado se ha planteado sobre la base de los siguientes objetivos:

- Generar una revisión bibliográfica de artículos en la base de datos Scopus de los últimos años (2019-2020) basada en las siguientes palabras clave: “Pharmaceuticals”, “PPCPs”, “Sludge” y “Chromatography”. Una vez realizada la revisión bibliográfica, seleccionar aquellos artículos que conlleven la determinación de PPCPs en lodos de depuradora.
- Adquirir información sobre los PPCPs, cuáles son sus usos y aplicaciones, así como una clasificación de los mismos.
- Detallar los métodos de preparación de muestras de lodos de depuradora.
- Precisar y examinar las técnicas de análisis de PPCPs en muestras de lodos de depuradora.
- Compilar las conclusiones pertinentes respecto a los métodos de preparación de muestra y las técnicas de análisis empleadas para la determinación de PPCPs en muestras de lodos de depuradora.

2. Introducción

Una gran cantidad de productos químicos se elaboran diariamente para satisfacer la creciente demanda de la población mundial, ocasionando un aumento descontrolado en las emisiones de contaminantes orgánicos al medio ambiente (Rocha-Gutiérrez et al., 2015). Las acciones humanas directas o indirectas sobre el entorno que nos rodea provocan la degradación del medio ambiente. En los últimos años, el desarrollo de métodos de análisis más sensibles ha permitido alertar de la presencia de contaminantes, potencialmente peligrosos, denominados “contaminantes emergentes” (CEs). Se consideran CEs porque no se encuentran todavía regulados o están siendo sometidos a procesos de regulación (Becerril Bravo, 2009).

Estos contaminantes son de diverso origen y naturaleza química, cuya presencia y consecuencias en el medio ambiente han pasado desapercibidas hasta hace relativamente poco tiempo. Una gran variedad de CEs se incluyen en productos de uso diario como son los productos farmacéuticos (tanto para uso humano como veterinario), los productos de higiene personal (perfumes, protectores solares, repelentes de insectos, cremas...), los productos de consumo doméstico (surfactantes o tenso activos en detergentes) o de origen agrícola (pesticidas, plaguicidas...) e industrial, que han sido vertidos al medio ambiente (Virkyute, 2010). La principal característica de estos contaminantes es que no necesitan estar permanentemente en el medio ambiente para causar efectos nocivos tanto en el medio ambiente como en la salud humana, ya que sus velocidades de transformación y eliminación son equilibradas por su sucesiva introducción en el medio ambiente (Molina et al., 2014).

En la actualidad existe un gran interés por conocer el efecto de los CEs debido a que se han alcanzado niveles de contaminación elevados en los últimos años y se desea un control efectivo y completo al respecto. Los CEs se tratan de compuestos cuyo vertido supone un problema sanitario y ambiental ya que se encuentran distribuidos en el ambiente, detectándose en fuentes de abastecimiento de agua, aguas subterráneas e incluso aguas potables (Gil et al., 2012). Algunos de estos compuestos son solubles en agua y son capaces de introducirse en todas las etapas del ciclo del agua. Además, la eliminación de dichos contaminantes en las aguas residuales no se realiza de forma adecuada y eficiente debido a que las Estaciones Depuradoras de Aguas Residuales (EDARs) no están diseñadas para eliminar dichos contaminantes presentes a bajas concentraciones (ng L^{-1} a $\mu\text{g L}^{-1}$) siendo, por tanto, una fuente principal de contaminación, puesto que el agua depurada y tratada se vuelve a reutilizar (López Serna et al., 2018).

Dentro de la variedad de CE, la atención se centrará en los productos farmacéuticos y los productos de cuidado personal, conocidos como PPCPs (“Pharmaceuticals and personal care products”). Los PPCPs engloban una amplia variedad de sustancias químicas como son los medicamentos terapéuticos o veterinarios, las fragancias y los cosméticos, empleados en el cuidado estético, en el bienestar y salud personal, así como en la industria agroalimentaria para mejorar la salud y crecimiento de los animales.

La seguridad ambiental de dichos productos se evalúa en función de las propiedades ecológicas de sus componentes. El destino ambiental (agua, suelo, aire) de las sustancias químicas depende de las propiedades físico-químicas (solubilidad en agua, poder de adsorción, volatilidad, degradabilidad...) (Aspects, 2009).

A continuación, se muestra una clasificación de PPCPs en función de los contaminantes de interés analizados en diferentes trabajos obtenidos de la revisión bibliográfica realizada en los últimos años (2019-2020).

2.1. Productos farmacéuticos

Los compuestos farmacéuticos se usan ampliamente en medicina, tanto en la humana como veterinaria, así como en la acuicultura. El consumo de medicamentos es diferente entre los diversos países, debido a los diferentes sistemas sanitarios de cada país. Las fuentes principales de contaminación por productos farmacéuticos son:

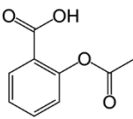
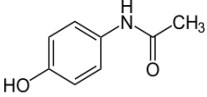
- A través de la excreción humana, ya que no todos los fármacos son adsorbidos por el organismo al completo.
- La eliminación de los fármacos no consumidos.
- El uso veterinario y agrícola.

El uso generalizado de los productos farmacéuticos da lugar a una descarga continua al medio ambiente y pueden llegar a quedarse retenidos en el entorno o incluso acumularse pudiendo afectar al ecosistema y a los seres humanos a través de la cadena trófica debido a las propiedades que presentan estos compuestos, sus metabolitos y productos de degradación (Aspects, 2009). Además, son un riesgo ambiental debido a su persistencia y distribución en el agua, suelo, aire y alimentos. A continuación, se describen los productos farmacéuticos más empleados (Tejada et al., 2014).

2.1.1. Analgésicos

Son el grupo de fármacos de mayor consumo a nivel mundial y de mayor automedicación. Estos compuestos se usan comúnmente en el tratamiento de inflamaciones, dolor y fiebre. Algunos analgésicos o metabolitos se han encontrado en aguas residuales: diclofenaco, ácido acetilsalicílico, naproxeno, ibuprofeno, paracetamol...

Tabla 2.1: Ejemplos de algunos analgésicos

Compuesto	Estructura	Fórmula molecular	Peso molecular (g/mol)	Función / Uso	Referencia
Ácido acetilsalicílico (ASA)		C ₉ H ₈ O ₄	180,16	Antipirético, analgésico y antiinflamatorio	Cerqueira et al., 2019
Paracetamol (PAR)		C ₈ H ₉ NO ₂	151,163	Analgésico y antipirético	Bisognin et al., 2019

2.1.2. Anticonvulsivantes

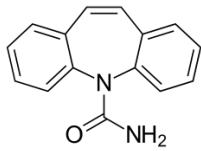
Los medicamentos anticonvulsivantes, conocidos también como antiepilépticos, son sustancias que previenen o disminuyen la frecuencia y la severidad de las crisis epilépticas. La epilepsia se caracteriza por presentar crisis epilépticas (descargas súbitas, sincrónicas y descontroladas de neuronas). Las descargas pueden ser focales o dispersas.

Tienen una amplia variedad de efectos, pudiendo actuar de forma directa o indirecta sobre el origen y la propagación de las crisis. La mayor parte de los medicamentos anticonvulsivos tienen poco efecto sobre el foco epiléptico. Su efecto consiste en evitar la propagación de la descarga a estructuras vecinas normales.

La clasificación de dichos medicamentos puede hacerse según la cronología de su desarrollo, algunos ejemplos son (López González, 2016):

- Primera generación: fenobarbital, fenitoína, etosuximida.
- Segunda generación: carbamazepina, valproato, benzodiazepinas.
- Tercera generación: gabapentina, lamotrigina, vigabatrina.

Tabla 2.2: Ejemplo de anticonvulsivante

Compuesto	Estructura	Fórmula molecular	Peso molecular (g/mol)	Función / Uso	Referencia
Carbamazepina		C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O	236,27	Anticonvulsivo y estabilizador del estado de ánimo	Malvar et al., 2020

2.1.3. Hipolipemiantes

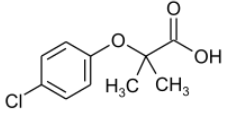
Los fármacos hipolipemiantes son un grupo heterogéneo que, actuando por diversos mecanismos (tanto cuantitativas como cualitativas), modifican las diferentes fracciones lipídicas mejorando su perfil y conduciendo a una reducción de las enfermedades cardiovasculares. Su empleo va siempre acompañado por la mejora y un correcto mantenimiento de los estilos de vida saludables, así como la valoración y tratamiento, si procede, de otros factores de riesgo cardiovascular. Estos medicamentos son de gran importancia debido al exceso de algunos tipos de lípidos (colesterol o triglicéridos) o lipoproteínas, lo que conlleva a ser uno de los principales factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares y una de las principales causas de muerte en los países desarrollados. Inicialmente son empleados en monoterapia, pero se pueden combinar con el fin de complementarse en conseguir el objetivo fijado.

Los fármacos hipolipemiantes de mayor elección son las estatinas (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina) debido a que presentan mayores beneficios (Serrano A., 2010).

Entre los más conocidos, se pueden encontrar derivados del ácido clofíbrico como el benzofibrato, el fenofibrato, el gemfibrozilo o el clofibrato cuyo medicamento es el más antiguo y experimentado. Estos medicamentos reducen fundamentalmente los niveles de triglicéridos, y consecuentemente VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) (Hipolipemiantes, n.d.).

Los fármacos hipolipemiantes de mayor elección son las estatinas (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina) debido a que presentan mayores beneficios (Serrano A., 2010). Estos medicamentos producen una reducción rápida e intensa de colesterol y LDL (lipoproteínas de baja densidad), un descenso moderado de triglicéridos y hasta un ligero ascenso de HDL (lipoproteínas de alta densidad) (Hipolipemiantes, n.d.).

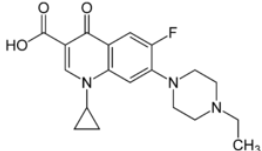
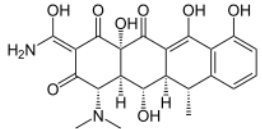
Tabla 2.3: Ejemplo de hipolipemiente

Compuesto	Estructura	Fórmula molecular	Peso molecular (g/mol)	Función / Uso	Referencia
Ácido clofíbrico (CA)		$C_{10}H_{11}ClO_3$	214,65	Compuesto del cual derivan los fibratos	Pérez-Lemus et al., 2020

2.1.4. Antibióticos

Este grupo de fármacos que más preocupación ha despertado y, por lo tanto, ha sido objeto de estudio como CEs. Se trata de medicamentos potentes que combaten infecciones bacterianas. Actúan matando las bacterias o impidiendo su reproducción y evolución en el organismo. Los antibióticos más diagnosticados en la medicina humana son la amoxicilina y el sulfametoxazol. Entre los antibióticos presentes en los cuerpos de agua se encuentran: tetraciclinas, aminoglicósidos, macrólidos, β -lactámicos y vancomicina, entre otros.

Tabla 2.4: Ejemplos de algunos antibióticos

Compuesto	Estructura	Fórmula molecular	Peso molecular (g/mol)	Función / Uso	Referencia
Enrofloxacin (ENR)		$C_{19}H_{22}FN_3O_3$	359,4	Activo contra bacterias gram-positivas y gram-negativas	Bisognin et al., 2019
Doxiciclina (DOX)		$C_{22}H_{24}N_2O_8$	444,4	Activo contra bacterias gram-positivas y gram-negativas	Bisognin et al., 2019

2.1.5. Compuestos citostáticos

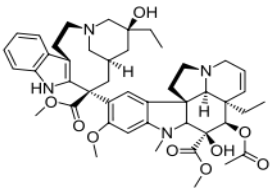
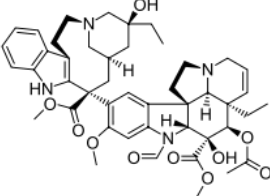
Son fármacos diseñados y utilizados para causar la disfunción celular, ya que son capaces de inhibir el crecimiento desordenado de células, alterar la división celular y destruir las células que se multiplican de forma rápidamente. Este efecto no solo se limita únicamente a las células

cancerosas, sino que también ejercen su acción sobre tejidos de reproducción celular rápida, como la piel, mucosas de la médula ósea, intestino y otros. Estos medicamentos se usan para el tratamiento de enfermedades neoplásicas, como terapia única o asociados a otras medidas (cirugía, radioterapia, inmunoterapia u hormonoterapia).

Según sus efectos farmacológicos se pueden clasificar (Martínez et al., 2002):

- Agentes alquilantes: alteran las proteínas y bloquean la función del ADN. Algunos ejemplos son: ciclofosfamida, mecloretamina, melfalán, tiotepa...
- Anti-metabolitos: inhiben la síntesis de bases nitrogenadas y del ADN, por bloqueo enzimático. Se usan para el tratamiento de tumores, enfermedades autoinmunes y en el caso de trasplantes para impedir el rechazo. Algunos ejemplos son: metotrexato, citarabina, 5-fluoracilo...
- Antibióticos antitumorales: actúan sobre el ADN/ARN inhibiendo su duplicación. Algunos ejemplos son: bleomicina, adimicina, mitomicina...
- Alcaloides de la vinca: son un conjunto de agentes anti-mitóticos y anti-microtúbulos. Estas sustancias actúan sobre la tubulina, previniendo que se formen microtúbulos, los cuales son necesarios para generar el huso mitótico, lo que es fundamental en la división celular. Son muy tóxicos, no se deben manejar fuera del ambiente hospitalario. Algunos ejemplos son vincristina, vinblastina, etopósido, vindesina...
- Agentes varios: grupo de sustancias cuya clasificación es difícil, pueden ser los derivados del platino: cisplatino, carboplatino, asparaginasa...

Tabla 2.5: Ejemplos de algunos compuestos citostáticos

Compuesto	Estructura	Fórmula molecular	Peso molecular (g/mol)	Función / Uso	Referencia
Vinblastina (VINB)		$C_{46}H_{58}N_4O_9$	810,97	Droga antimitótica Tratamiento de ciertas clases de cáncer	Santana-Viera et al., 2020
Vincristina (VINC)		$C_{46}H_{56}N_4O_{10}$	824,96	Tratamiento de ciertas clases de cáncer	Santana-Viera et al., 2020

2.2. Productos de cuidado personal

Otro tipo de PPCPs son los productos de cuidado personal. Estos productos son altamente empleados y no se ejerce ningún control de consumo, lo que hace que sean contaminantes persistentes en el medio ambiente.

Son de uso directo sobre el cuerpo humano, con el fin de alterar el olor, aspecto y tacto, además de su cuidado. Los productos de cuidado personal considerados como CEs debido a sus componentes: perfumes y fragancias, jabones, pastas de dientes, productos de cosmética, agentes de protección solar, productos para el afeitado y depilatorios, repelentes de insectos (Gil et al., 2012).

Una importante diferencia con respecto a los productos farmacéuticos es que, al ser aplicados externamente, no hay cambios metabólicos, siendo el compuesto original y no un metabolito o producto intermedio que se libera como contaminante. Esto implica una menor complejidad analítica en el análisis de dichos compuestos, aunque es posible su transformación en el medio ambiente (Pal et al., 2014). En conclusión, el comportamiento ambiental y el impacto de los productos farmacéuticos no es comparable, en general, con los de los productos de cuidado personal.

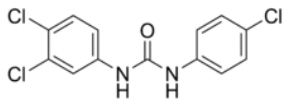
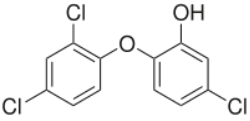
La fuente principal de contaminación de estos productos mencionados es humana. Después del uso de dichos productos, mediante las acciones de aclarado (champús, geles, pasta dental, jabones...) y lavado (cremas, fragancias, cosméticos...) sobre el organismo humano, los compuestos que forman dichos productos pasan a formar parte de aguas de desecho, que posteriormente van a las EDARs y como resultado, pueden acabar en el medio acuático (Aspects, 2009). A continuación, se muestra una clasificación de los productos de cuidado personal según la función que ejercen (Delgado, 2017).

2.2.1. Biocidas

Son las sustancias que tienen como objetivo destruir, contrarrestar, neutralizar, impedir la acción o ejercer un control sobre cualquier organismo nocivo. Ejemplos son los antisépticos y desinfectantes, utilizados para la realización de higienes exigentes (heridas de la piel) y su aplicación normalmente es local.

Un biocida importante es el triclosán, un agente antimicrobiano de amplio espectro cuya actividad depende de la concentración y formulación. El triclosán se usa con fines de higiene personal y desinfección y se encuentra en una amplia gama de productos de cuidado personal como jabón de manos, pasta de dientes, desodorantes, gel de ducha, loción para manos, enjuague bucal (Bhargava & Leonard, 1996). Además, se trata de un compuesto hidrofóbico, quedando retenido en los lodos de las EDARs (Andrade et al., 2015).

Tabla 2.6: Ejemplos de algunos biocidas

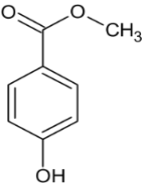
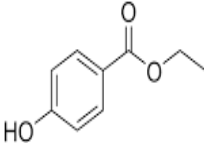
Compuesto	Estructura	Fórmula molecular	Peso molecular (g/mol)	Función / Uso	Referencia
Triclocarbán (TCB)		$C_{13}H_9Cl_3N_2O$	315,58	Antibacteriano	Abril et al., 2020 Black et al., 2019
Triclosán (TCS)		$C_{12}H_7Cl_3O_2$	289,54	Antibacteriano y fungicida	Abril et al., 2020 Black et al., 2019 Pérez-Lemus et al., 2020

2.2.2. Conservantes

Estos compuestos tienen como función prevenir el crecimiento microbiano y la oxidación. Se usan en productos comerciales como medicamentos, geles, cremas, comestibles... Los conservantes más empleados son el grupo de los parabenos, principalmente, el metilparabeno y el propilparabeno, normalmente utilizados juntos por sus efectos conservantes sinérgicos (Nieto et al., 2009).

Estos compuestos son incoloros e inodoros, sin provocar decoloración ni endurecimiento sobre el material sobre el que se aplican. Estos compuestos se han encontrado a bajas concentraciones en los efluentes de las EDARs (Molins-Delgado et al., 2016) y en sus lodos (Liao et al., 2013). Estos compuestos son absorbidos por el cuerpo humano y, en algunos casos, son clasificados como disruptores endocrinos, ya que alteran el sistema endocrino del organismo (Nowak et al., 2018).

Tabla 2.7: Ejemplos de algunos parabenos

Compuesto	Estructura	Fórmula molecular	Peso molecular (g/mol)	Función/Uso	Referencia
Metilparabeno (MeP)		$C_8H_8O_3$	152,15	Conservante	Abril et al., 2020 Pérez-Lemus et al., 2020
Etilparabeno (EtP)		$C_9H_{10}O_3$	166,17	Conservante	Abril et al., 2020 Black et al., 2019 Pérez-Lemus et al., 2020

2.2.3. Fragancias

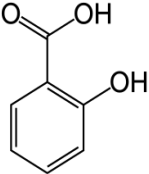
La función de estos compuestos es agregar un olor agradable al producto que lo contiene con el fin de dotar de dicho aroma a personas y bienes. Los seres humanos estamos en contacto con dichas sustancias por medio de la piel, ya que es donde aplicamos los productos tales como perfumes, geles, jabones... Estas sustancias se pueden encontrar en los efluentes y lodos de las EDARs. Los almizcles sintéticos son compuestos orgánicos volátiles utilizados como fragancias y compuestos fijadores en perfumes, lociones, desodorantes, jabones, suavizantes... (Ramos et al., 2019).

Según su estructura química se pueden dividir en cuatro grupos (Vallecillos et al., 2015):

- Almizcles nitro: Son derivados del nitrato y benceno con grupos adicionales como alquilo, ceto o metoxi. Estos compuestos fueron los primeros en producirse, aunque surgieron problemas respecto a su toxicología.
- Almizcles policíclicos: Se sintetizaron con el fin de sustituir los almizcles nitro y son las fragancias más utilizadas en la actualidad.
- Almizcles macrocíclicos: Se pueden encontrar en la naturaleza o pueden ser sintetizados, aunque no se utilizan tanto debido a su elevado coste sintético.

- Almizcles alicíclicos o lineales: Su estructura es diferente a los anteriores en que se modifican los ésteres de alquilo.

Tabla 2.8: Ejemplo de un compuesto contenido en productos para el cuidado de la piel

Compuesto	Estructura	Fórmula molecular	Peso molecular (g/mol)	Función/Uso	Referencia
Ácido salicílico (SA)		$C_7H_6O_3$	138,121	Cuidado de la piel	Cerqueira et al., 2019 Pérez-Lemus et al., 2020

2.2.4. Tensoactivos

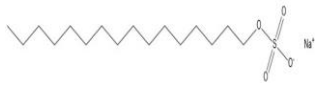
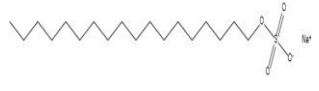
Los tensoactivos, también llamados surfactantes, son sustancias que poseen características lipofóbicas (repelen al solvente) y lipofílicas (atraen al solvente). Cuando el disolvente es el agua, estos términos se conocen como características hidrofóbicas e hidrofílicas. Esto implica que la fase hidrofílica es soluble en agua, mientras que la fase hidrofóbica no lo es. Debido a esto se forman conglomerados de moléculas de tensoactivo, conocidos como micelas. Estas sustancias son muy usadas industrialmente debido a que presentan propiedades como: detergentes, espumantes, solubilizantes, emulsionantes, humectantes y dispersantes (Morales Quintana & Mecánica, 2009).

La clasificación se basa en el poder de disociación del tensoactivo en presencia de un electrolito y de sus propiedades fisicoquímicas. Un tipo de clasificación es el siguiente: iónicos (aniónicos, catiónicos y anfóteros) y no iónicos (Lipof et al., n.d.).

- Aniónicos: en disolución se ionizan, quedando el grupo hidrófobo cargado negativamente. Están formados por una cadena alquílica lineal o ramificada de átomos de carbono, y en el extremo polar de la molécula se encuentra un anión. Representantes de este grupo son los derivados del ion sulfato o de sulfonatos, como son los compuestos que se han encontrado en el artículo de Abril et al.

- **Catiónicos:** en disolución se ionizan, quedando cargado positivamente el grupo hidrófobo de la molécula. En general, son compuesto cuaternarios de amonio o una amina grasa en medio ácido. Un ejemplo es el bromuro de cetil amonio.
- **Anfóteros:** actúa en función del medio que los rodee. En medio básico, adquieren un comportamiento aniónico y en medio ácido son catiónicos. Un ejemplo es la alquildimetil betaína.
- **No iónicos:** son aquellos que se solubilizan sin ionizarse, mediante un efecto combinado de grupos solubilizantes débiles (hidrófilos) tales como el grupo éter o hidroxilo. Como representantes están los alcoholes grasos o fenoles, a los que se les agregan una o más moléculas de óxido de etileno. Algunos ejemplos son el nonilfenol etoxilado o el nonanol etoxilado.

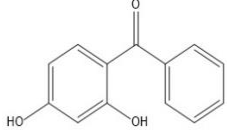
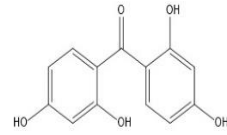
Tabla 2.9: Algunos ejemplos de tensoactivos

Compuesto	Estructura	Fórmula molecular	Peso molecular (g/mol)	Función/Usó	Referencia
Hexadecilsulfato sódico (SHS)		$C_{16}H_{33}NaO_4S$	344,49	Tensoactivo aniónico	Abril et al., 2020
Octadecilsulfato sódico (SOS)		$C_{18}H_{37}NaO_4S$	372,54	Tensoactivo aniónico	Abril et al., 2020

2.2.5. Filtros UV orgánicos

Son un grupo de compuestos cuya función es proteger de la radiación nociva solar. Se utilizan en productos de cuidado personal pero también se han extendido a pinturas, fotografía, pigmentos, textiles... Muchos estudios han demostrado que se tratan de disruptores endocrinos (Krause et al., 2012). Además de ser empleados en los productos de protección solar, los filtros UV se utilizan en muchos productos de cuidado personal (cremas, maquillaje, cuidado de labios...) con el fin añadido de evitar la degradación de dichos productos por la luz (Manová et al., 2013).

Tabla 2.10: Ejemplos de Filtros UV

Compuesto	Estructura	Fórmula molecular	Peso molecular (g/mol)	Función/ Uso	Referencia
Benzofenona-1 (2,4-dihidroxibenzofenona)		$C_{13}H_{10}O_3$	214,22	Filtro UV Derivado de benzofenona	Abril et al., 2020 Black et al., 2019
Benzofenona-2 (2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona)		$C_{13}H_{10}O_5$	246,22	Filtro UV Derivado de benzofenona	Abril et al., 2020

El resto de PPCPs encontrados en los artículos revisados se encuentran en tablas contenidas en el **Anexo**.

Por último, las aguas residuales y los lodos de depuradoras son muestras biológicas muy interesantes para el análisis de múltiples sustancias presentes en las mismas, como metales, pesticidas, hidrocarburos aromáticos policíclicos, microorganismos (bacterias, virus...), etc. Un tema de actualidad es la detección de genomas de SARS-Cov-2, conocido comúnmente como COVID-19 (coronavirus), al llevar a cabo el análisis de aguas residuales en Barcelona (España). Aunque el COVID-19 sea una enfermedad respiratoria, se ha demostrado que hay grandes cantidades de genoma del coronavirus en las heces pasando posteriormente a formar parte de las aguas residuales y lodos de depuradoras (Chavarria-Miró et al., 2020).

En dicho estudio (Chavarria-Miró et al., 2020) se analizaron muestras de aguas residuales recolectadas meses antes al diagnóstico del primer caso de COVID-19 (febrero, 2020) y durante los meses en los que estaba impuesto el Estado de Alarma (a partir de Abril). Dichos análisis revelaron la aparición de genoma en Enero de 2020, un mes antes del primer caso de coronavirus en la península española (25 de febrero), lo que implica un adelanto de la cronología de la llegada del coronavirus. Con esto cabe destacar que la epidemiología basada en aguas residuales y lodos (en un futuro próximo) se trata de una potencial herramienta de alerta anticipada de la circulación del virus entre la población, especialmente teniendo en cuenta la presencia de personas asintomáticas y pre-sintomáticas que son capaces de transmitirlo, pudiendo así tomar medidas en la sociedad con mayor antelación.

3. Clasificación de lodos de depuradora

Los lodos de la depuradora son una mezcla de agua y sólidos separada del agua residual, que se genera como resultado de las diferentes etapas de depuración de las aguas residuales. Se caracterizan por ser un residuo prácticamente líquido (más de un 95% de agua). Su composición depende de la carga de contaminación del agua residual inicial y de las características de los tratamientos aplicados en las aguas residuales.

Los lodos son tratados en las propias EDARs, con el fin de reducir su contenido en agua, en patógenos y contaminantes, así como asegurar la estabilidad de la materia orgánica. Los tratamientos biológicos usados más frecuentes son: digestión anaerobia, estabilización aerobia y compostaje (entre otros muchos tratamientos). En algunos casos, estos lodos son tratados en instalaciones específicas de tratamiento de residuos, fuera de las depuradoras. Una vez tratados, los lodos pueden ser sometidos a otros tratamientos asegurando un destino final adecuado y ambientalmente seguro. A continuación, se adjunta un esquema con la generación y tratamiento de los lodos (Fig. 1)

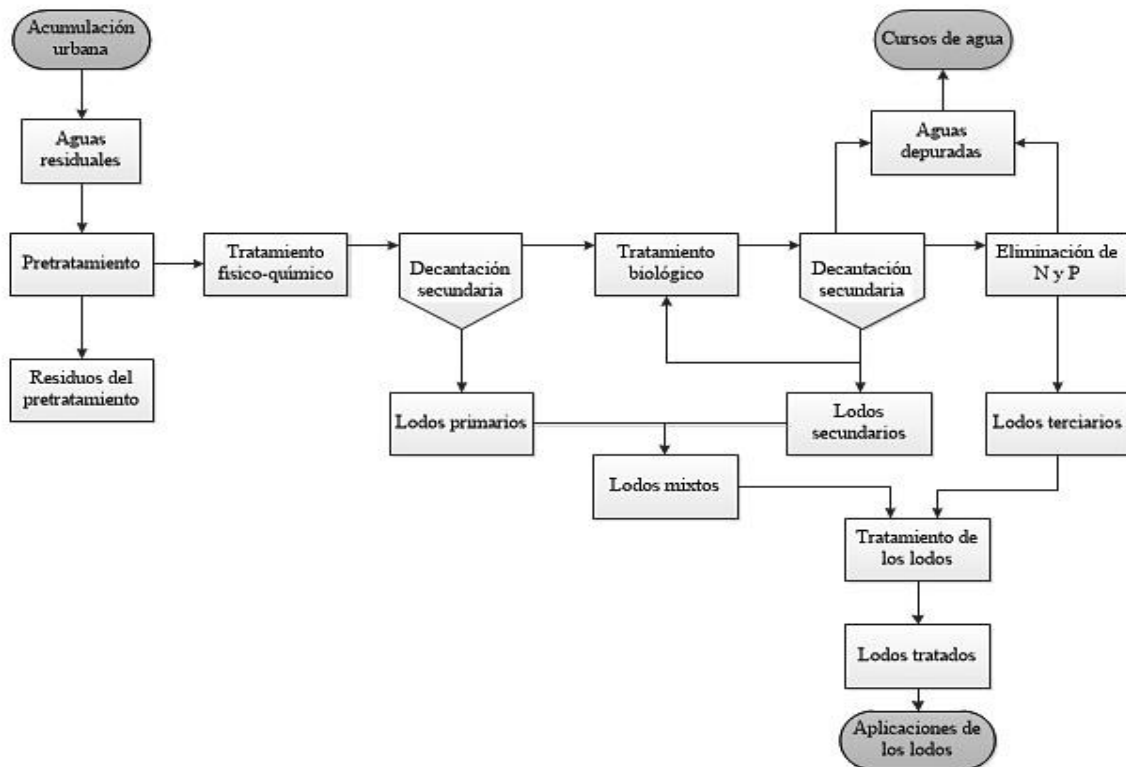


Figura 1. Esquema tratamientos en EDARs.

Nota. Adquirido de “Generación y tratamiento de los lodos”, por el Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico n.d, (<https://www.miteco.gob.es/en/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/prevencion-y-gestion-residuos/flujo/lodos-depuradora/>)

Una de las clasificaciones de los lodos se basa en la etapa del tratamiento del agua residual que los haya generado (Molina & Bermudez, 2016; Lenntech Water Treatment solutions, n.d.).

- Lodo crudo: es el lodo que no ha sido tratado ni estabilizado.
- Lodo primario: es inevitable en cualquier proceso, por lo que se encuentra presente en todas las EDARs (Consultoría Agrícola y Medioambiental, 2006). Se produce en los procesos de tratamiento primario de las aguas residuales y se caracteriza por ser un fluido denso con un porcentaje en agua que varía entre el 92% y 96%. La composición del lodo depende de las características de las aguas residuales recogidas. En general, contiene materia orgánica, vegetales, frutas, papel, etc.
- Lodo activado: se produce tras un tratamiento biológico y se encuentra en forma de flóculos que contienen biomasa viva y muerta, además de zonas orgánicas y minerales. La sedimentación de los flóculos es de gran importancia para el funcionamiento de la planta de tratamiento biológico. Los flóculos deben ser eliminados para separar la biomasa del agua limpia, y el volumen necesario de lodo activado puede ser bombeado de nuevo (lodo activado de retorno). Posee un bajo contenido en sólidos, haciendo que sea un lodo más difícil de deshidratar.
- Lodo secundario: es el lodo obtenido tras la decantación producida después del proceso biológico. En el proceso de tratamiento, es recomendable alcanzar una vida del lodo constante, para ello, el exceso debe de eliminarse (este exceso es el lodo secundario). El lodo secundario es rico en lodo activado.
- Lodo mixto: es el lodo obtenido de la mezcla del lodo primario y secundario.
- Lodo terciario: es aquel que se produce a través de procesos de tratamientos posteriores a la decantación del tratamiento biológico, con adición de agentes floculantes como el hidróxido de calcio (cal hidratada), poliacrilamidas, poliaminas...

Tanto los lodos mixtos como los lodos terciarios son tratados posteriormente con el fin de reutilizarlos en aplicaciones como fertilizantes en la agricultura, sustituyendo a los productos químicos o en la producción de ladrillos.

Otro tipo de clasificación se encuentra basada en el tipo de tratamiento en la línea de lodos (Puset, 2020).

- Lodo espesado: este lodo se produce tras el espesamiento. Este tipo de tratamiento tiene como finalidad la reducción del volumen de lodo a tratar, eliminando el contenido de agua y aumentando de esta manera la concentración en sólidos.

El objetivo principal es el incremento de la eficacia y la optimización económica de los procesos posteriores. Los principales procesos de espesamiento son por gravedad o flotación y el espesamiento mecánico (centrifugación, tambor rotativo, mesas espesadoras)

- Lodo estabilizado (también conocido como digerido): es el lodo que se genera tras un proceso de estabilización. Este proceso permite una reducción de la materia orgánica presente en el lodo con el fin de reducir patógenos, eliminar olores y reducir o eliminar la capacidad de putrefacción de la materia orgánica.

Los procesos de estabilización se dividen en dos grupos:

- Estabilización biológica: en este grupo se encuentran la estabilización aeróbica, estabilización aeróbica termófila, compostaje y estabilización anaeróbica.
 - Estabilización química: dentro de este grupo se encuentran la estabilización con cal y la oxidación con cloro.
- Lodo deshidratado: este lodo se obtiene tras el proceso de deshidratación. La deshidratación es una operación física que se realiza con el fin de reducir el volumen y el contenido de humedad del lodo.

Sus objetivos principales son:

- Aumentar el contenido de materia seca
- Disminuir los costes de transporte por reducción de volumen
- Mejorar el manejo y transporte
- Evitar olores
- Aumentar el poder calorífico por disminución de la humedad.

Hay sistemas de deshidratación tanto naturales como mecánicos, siendo estos últimos los que prevalecen. Entre los sistemas mecánicos podemos encontrar centrífugas, filtros de prensa de correa y filtros de prensa.

Para tener un control de la evolución de los PPCPs en las EDARs, lo ideal es realizar un muestreo de los distintos tipos de lodos en los diversos puntos de tratamiento de aguas residuales y de la línea de lodos (Pérez-Lemus et al., 2019).

En la revisión realizada, se muestran los tipos de lodo utilizados para el análisis de los contaminantes emergentes: lodos crudos (Cerqueira et al., 2019; Santana-Viera et al., 2020), lodos biológicos (Bisognin et al., 2019), lodos primarios (Abril et al., 2020; Yadav et al., 2019). Lodos secundarios, mixtos, deshidratados y digeridos anaeróbicamente, deshidratados y lodos de compostaje (Abril et al., 2020), lodos residuales tratados y peletizados (Black et al., 2019). Y por último, lodos mixtos digeridos, biosólidos deshidratados por centrifugación, lodos estabilizados en laguna y biosólidos (Yadav et al., 2019), compost y lodo digerido (Malvar et al., 2020).

4. Tratamiento y preparación de muestras

El pre-tratamiento de las muestras generalmente suele estar constituido por dos etapas como son la extracción y la limpieza. Aunque en ciertos casos la etapa de limpieza no es necesaria.

4.1. Conservación y extracción de muestra

La recogida y conservación de las muestras de lodo procedentes de las EDARs por parte de los algunos de los estudios revisados se muestran a continuación.

En el caso de Santana-Viera et al. (2020), recogieron muestras de lodo fresco después de añadir un polielectrolito que deshidrata parcialmente la muestra. Las muestras de lodo fueron tomadas de las principales EDARs en Las Palmas de Gran Canaria durante un periodo comprendido entre julio de 2016 y abril de 2018, llevándose a cabo la recogida cada tres meses. Estas muestras se almacenaron en botellas de vidrio y se congelaron a -20°C . Una vez congeladas las muestras, se liofilizaron y, posteriormente, se molieron y tamizaron en el momento del análisis de las muestras.

Por otro lado, autores como Bisognin et al. (2019) recogieron diferentes muestras de lodos biológicos, para ello se llevaron a cabo tres campañas de recolección de muestras (13 de noviembre de 2017, 5 de marzo de 2018 y 23 de abril de 2018). Las muestras fueron almacenadas en cajas térmicas a $\pm 4^{\circ}\text{C}$ hasta la llegada al laboratorio donde posteriormente se almacenaron a -20°C durante siete días hasta su análisis. En cambio, Abril et al. (2020) recogieron muestras de diferentes tipos de lodo como primario, secundario, mixto, digerido anaeróticamente deshidratado, digerido aeróticamente deshidratado y lodo de compostaje. Las muestras fueron recolectadas mensualmente y se recogieron 2 L de lodo primario, secundario y mixto, y 1 kg de lodo digerido anaeróticamente deshidratado, digerido aeróticamente deshidratado y de compostaje. En este caso, las muestras se recogieron en botellas de vidrio, se liofilizaron y almacenaron a -18°C hasta su análisis.

La conclusión a la que se puede llegar es que las muestras recogidas tienen que ser congeladas y liofilizadas para poder eliminar el contenido de agua que contienen las propias muestras y almacenadas a una temperatura de -20°C hasta su análisis.

El pre-tratamiento de la muestra conlleva en primer lugar una etapa de extracción. Con esta etapa se pretende separar los analitos de interés de la muestra para un análisis posterior más sencillo, ya que los lodos son muestras sólidas complejas que contienen muchas especies

capaces de interferir con los analitos a la hora de realizar su análisis. Hay diferentes técnicas empleadas para conseguir una extracción satisfactoria. La técnica más empleada por diferentes trabajos consultados fue la técnica de ultrasonidos. Esta técnica de extracción se basa en el paso de energía ultrasónica en forma de ondas a través de un disolvente líquido que contiene las partículas sólidas de muestra. La energía sónica se convierte en energía mecánica en forma de ondas de choques. La extracción se lleva a cabo usando un sistema de sonda ultrasónica o un baño ultrasónico.

Esta técnica usa pulsos de alta frecuencia para generar puntos calientes locales a escala macroscópica mediante la producción de burbujas cavitacionales. La extracción de los analitos se produce cuando las burbujas de cavitación explotan en la superficie de la matriz, pasando los analitos al disolvente y generando el extracto. Una etapa de filtración es necesaria para separar el extracto del sólido.

Las condiciones a optimizar para una conseguir una buena extracción dependen de la materia prima, disolvente empleado, potencia y tiempo. Entre las grandes ventajas que presenta esta técnica es que resulta ser un método relativamente barato en comparación con otros métodos y tiene bajos requisitos instrumentales, presenta una gran simplicidad, tiempos de extracción cortos y el empleo de pequeñas cantidades de disolvente respecto a otros métodos, lo que conlleva a que sea una técnica amiga del medioambiente (Hu et al., 2012; Louie et al., 2020).

Autores como Abril et al. (2020), Black et al. (2019) o Yadav et al. (2019) emplearon esta técnica y pudieron analizar PPCPs de diferentes clases como tensoactivos (hexadecilsulfato sódico, octadecilsulfato sódico), plastificantes (bisfenol A), conservantes (metilparabeno, etilparabeno), filtros UV (derivados de la benzofenona), biocidas (triclosán y triclocarbán) y productos farmacéuticos (codeína, morfina, carbamazepina).

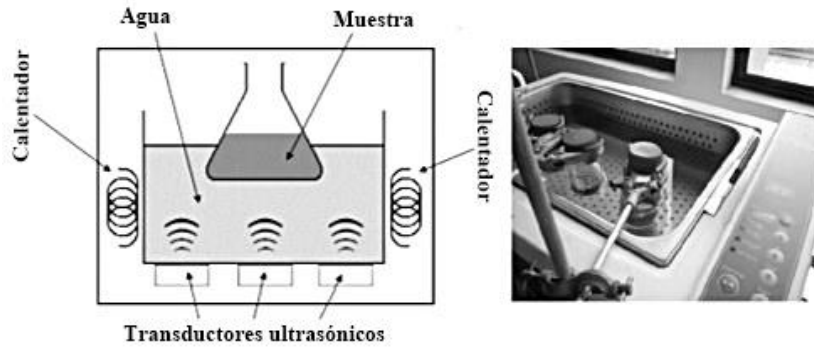


Figura 2. Equipo de extracción asistida por ultrasonidos.

Nota. Adaptado de “Extracción asistida por ultrasonido y la extracción con disolventes de aceite de semilla de papaya: Crítalización y comportamiento térmico, el grado de saturación, color y estabilidad oxidativa”, 2016, (<https://app.emaze.com/@ACITRQFO#1>)

Hay otras técnicas más modernas empleadas para la extracción como son la extracción asistida por microondas (MAE) o la extracción de líquido presurizado (PLE).

MAE es una técnica de extracción considerada amiga del medio ambiente debido a que presenta ventajas importantes como la reducción del tiempo de extracción (ya que las radiaciones de microondas calientan directamente la muestra), la disminución del volumen de disolventes utilizados, así como, la reducción de muestras y energía, consiguiendo reducir la generación de residuos.

Además, entre las ventajas significativas, se encuentra que es una técnica automatizada. Los sistemas de microondas llevan incorporados un muestreador automático para ejecutar secuencias de extracción de varias muestras, lo cual que permite acelerar bastante la optimización del método, ya que cada extracción se puede realizar bajo unas condiciones determinadas. Entre los parámetros a optimizar se encuentran presión y temperatura (generalmente entre 60°C y 120°C) aplicadas, potencia, humedad, tipo y volumen del disolvente, además de las características y tamaño de la muestra. Esta técnica combina el uso de extracciones de disolvente convencionales con energía de microondas, que se utiliza para calentar los disolventes en contacto con las muestras, logrando el fraccionamiento de los analitos de la muestra en el disolvente.

Entre los inconvenientes de MAE, se encuentran el elevado coste del equipo además de que únicamente los disolventes o materiales con dipolos permanentes pueden calentarse bajo microondas, aunque el empleo de mezclas de disolventes (con y sin dipolos) extiende las

aplicaciones a un mayor rango de analitos. En los últimos años, el uso de MAE para extraer CE de matrices ambientales ha aumentado el interés debido a la alta eficacia y bajo consumo de tiempo y disolventes. Sin embargo, debido a los bajos niveles de concentración de los contaminantes en las muestras de interés, generalmente es necesario un pre-tratamiento de enriquecimiento para poder extraer y aislar los analitos de interés (Llompart et al., 2019).

En resumen, esta técnica ofrece una mejor eficiencia, rendimiento, automatización, reducción del consumo de disolventes y tiempo de extracción. Se está volviendo una técnica cada vez más popular en la extracción de productos naturales debido a todas estas ventajas. Autores como Santana-Viera et al. (2020) emplearon esta técnica de extracción con la ventaja de que no fuera necesario realizar una etapa de limpieza previa al análisis. En cambio, Pérez-Lemus et al. (2020) sí que realizaron una etapa de limpieza que consistió en una limpieza in-situ con alúmina activada.

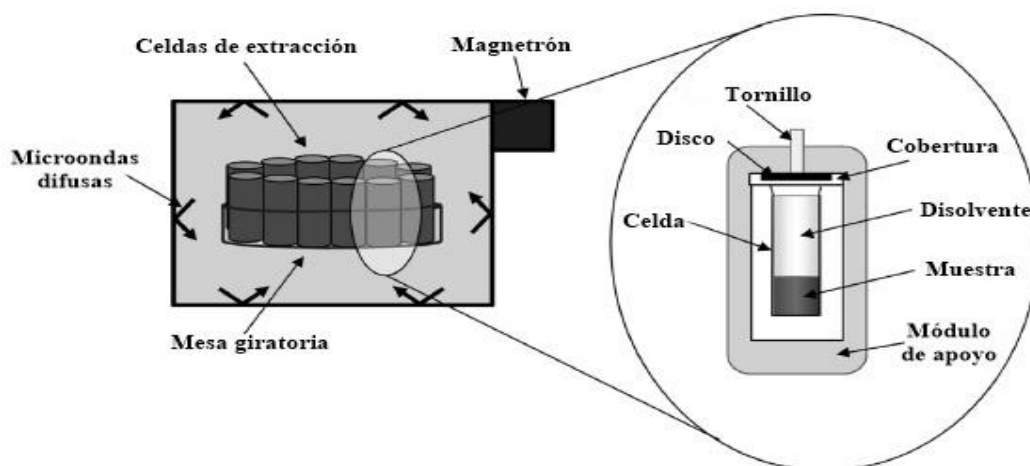


Figura 3. Esquema de un equipo MAE.

Nota. Adaptado de "Microwave-assisted extraction of pharmaceuticals, personal care products and industrial contaminants in the environment", por Llompart et al., 2019, *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 116,136-150

Por otro lado, otros autores como Malvar et al. (2020) emplearon para realizar la extracción la técnica PLE, también una técnica amiga del medio ambiente. Se considera una técnica de extracción sólido-líquido verde como el caso de MAE y de alto rendimiento para la extracción sostenible de compuestos bioactivos de fuentes naturales y la determinación de una gran cantidad de analitos en alimentos y muestras ambientales.

La manera de trabajar es similar a la técnica de extracción tradicional Soxhlet, aunque presenta ventajas como el empleo de mucha menos cantidad de disolvente y menores tiempos de extracción. La presurización de la celda mantiene a los disolventes en estado líquido en su región supercrítica, donde poseen propiedades de extracción elevadas debido a su mayor poder de solvatación y menor viscosidad.

PLE implica dispersar primero la muestra con un material inerte (arena, óxido de aluminio, sulfato de sodio, tierra de diatomeas, etc.) con el fin de evitar agregados en la muestra y obtener una mayor superficie de exposición al disolvente. Se trata de una técnica muy eficaz a la hora de extraer los analitos de interés, sin embargo, extrae otros compuestos presentes en la muestra, lo que implica la realización de una etapa de limpieza posterior a la extracción. Una manera de evitar dicha etapa de limpieza es emplear la extracción selectiva con disolventes presurizados (SPLE), donde se emplea un sorbente en la celda de modo que se realiza simultáneamente la extracción y la limpieza. El sorbente puede ser incluido en la celda, dispersado con la muestra y el material inerte, similar a la dispersión de matriz en fase sólida (MSPD) o en una capa después de la muestra como en la extracción en fase sólida (SPE). En la figura 4 se muestra la disposición de una celda de extracción (Álvarez-Rivera et al., 2020; Moral, 2014-2015).

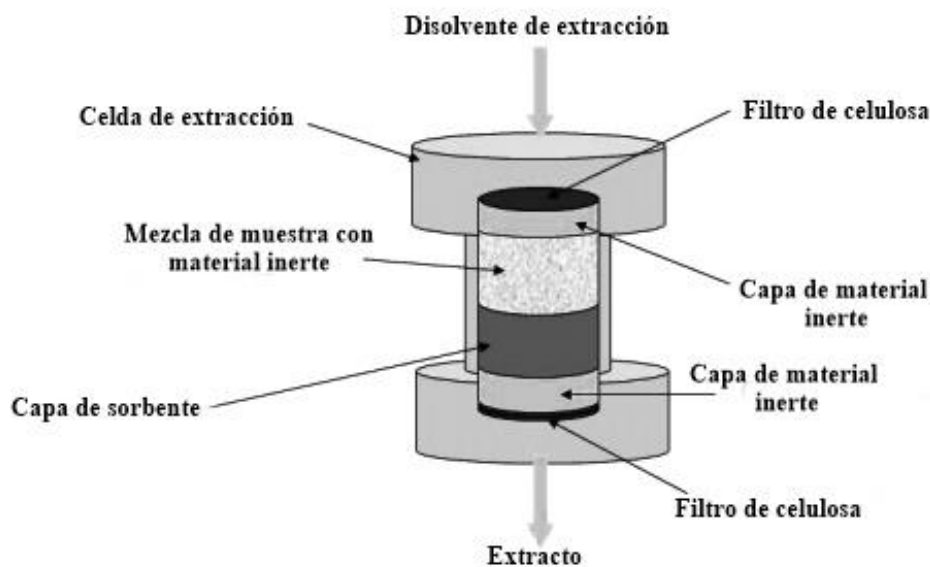


Figura 4. Celda de extracción PLE.

Nota. Adaptado de “Métodos analíticos para la determinación de compuestos disruptores endocrinos”, por M.P. Martínez Moral, 2014, Universidad de la Rioja, (<https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=44392>)

PLE presenta ventajas como que es una técnica más rápida y se obtienen mayores rendimientos que con otros procedimientos de extracción convencionales. Además, es automatizable y permite extraer muestras secuencialmente. En el caso de SPLE, presenta la ventaja del posible acoplamiento on-line con alguna técnica separativa ya que no requiere de una etapa de limpieza posterior a la extracción. También presenta inconvenientes como el elevado precio del equipo, el empleo de temperaturas elevadas y las extracciones que se llevan a cabo son poco selectivas (Linares et al., 2003).

Autores como Cerqueira et al. (2019) emplearon una técnica de extracción más moderna como es la dispersión de matriz en fase sólida asistida por vórtice (VA-MSPD). Una de las ventajas que presenta es la ausencia de una etapa de limpieza previa al análisis de las muestras. Es una técnica eficiente para la preparación de muestras biológicas, alimentarias y medioambientales, tanto sólidas, como semisólidas o viscosas.

En un procedimiento convencional como MSPD, la muestra es mezclada con un sorbente y la mezcla homogénea resultante se transfiere y empaqueta en una columna de extracción. Posteriormente, se añade el disolvente por la columna para llevar a cabo el lavado y elución de los analitos. En algunos casos, se puede usar un co-sorbente para limpiar aún más el eluyente. Esta técnica permite suprimir los pasos de centrifugación y/o filtración repetidas, y los procedimientos de re-extracción que ocurren con el método de extracción con disolvente clásico. Además, evita la realización de una extracción con disolvente por separado como ocurre en la SPE. Todo ello, reduce la cantidad de disolvente empleado y el tiempo de manipulación requerido.

MSPD se puede modificar combinándolo con otras metodologías de extracción para mejorar los rendimientos. Una modificación es VA-MSPD, donde se sustituye el paso de la elución por el vórtice, consiguiendo reducir el consumo de disolvente y tiempo de análisis (Tu & Chen, 2018).

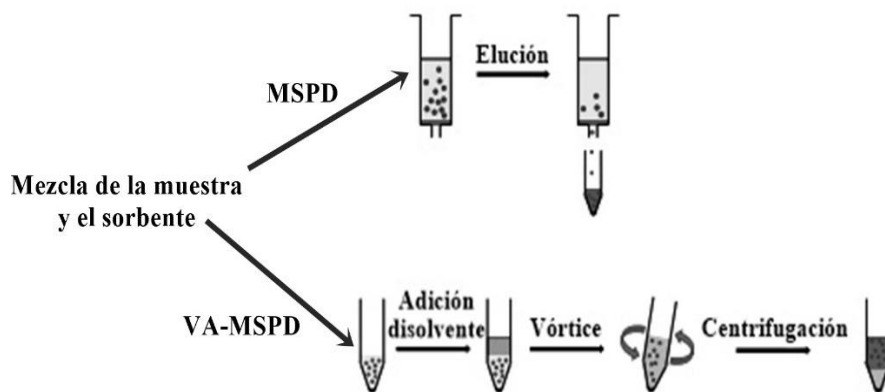


Figura 5. Comparación MSPD convencional y la modificación VA-MSPD.

Nota. Adaptado de "A review on the recent progress in matrix solid phase dispersion", por Tu & Chen, 2018, *Molecules* Oct 25;23(11):2767

4.2. Etapa de limpieza

En la mayoría de los casos, se necesita una etapa de limpieza posterior a la extracción, ya que algunas técnicas de extracción no son lo suficientemente selectivas como para extraer únicamente los compuestos de interés, sino que también extraen otros compuestos presentes en la muestra. Estos últimos compuestos mencionados se conocen como interferentes, ya que interfieren y complican el análisis de los compuestos de interés de una muestra.

Autores como Cerqueira et al. (2019), Malvar et al. (2020) y Santana-Viera et al. (2020) no emplearon una etapa de limpieza previa al análisis porque las técnicas de extracción utilizadas (VA-MSPD, SPLE y MAE respectivamente) son lo bastante selectivas como para realizar el análisis seguido de la extracción.

Por el contrario, Abril et al. (2020), Bisognin et al. (2019), Black et al. (2019), Pérez-Lemus et al. (2020) y Yadav et al. (2019) necesitaron de una etapa de limpieza previa al análisis debido a la pobre selectividad de las técnicas de extracción empleadas o para mejorar los resultados (UAE empleada por Abril et al. (2020), Black et al. (2019) y Yadav et al. (2019), MAE por Pérez-Lemus et al. (2020) y Bisognin et al. (2019) empleó un método de extracción basado en Rizzetti et al. (2018)).

Black et al. (2019) y Yadav et al. (2019) utilizaron la extracción en fase sólida (SPE) como etapa de limpieza. Esta técnica permite concentrar y separar analitos de una matriz compleja mediante una fase sólida estacionaria. Se elimina la matriz interferente que no ha quedado

retenida y, posteriormente, los analitos se analizan con la técnica analítica adecuada (SCP Science, n.d.).

La SPE presenta varias etapas dependiendo si lo que se desea retener en el sorbente (fase estacionaria) es el analito o los interferentes. Dichas etapas son mostradas en la **tabla 4.1** y también en la **Figura 6** se puede observar un esquema representativo de las diferentes etapas en la SPE.

Tabla 4.1: Etapas de la SPE.

Retención de los analitos en la fase estacionaria	Retención de los interferentes en la fase estacionaria
1. Acondicionamiento	1. Acondicionamiento
2. Paso de la muestra / Retención de los analitos	2. Paso de la muestra / Retención de los interferentes
3. Lavado	3. Lavado
-	4. Elución / Desorción

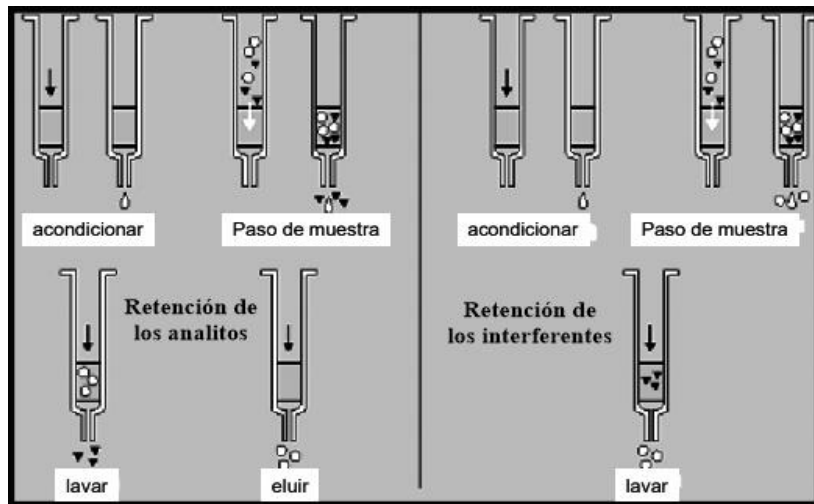


Figura 6. Etapas SPE para la retención de los analitos (izquierda) o retención de los interferentes (derecha).

Nota. Adaptado de "Extracción con disolventes. Aplicación" por Nalda & Nozal, 2017-2018.

En función de las propiedades físico-químicas (polaridad y solubilidad) de los compuestos que se desean retener, se escoge el mecanismo de retención (adsorción, reparto en fase inversa, reparto en fase normal y cambio iónico) más adecuado y el tipo de sorbente.

La **tabla 4.2** presenta algunos tipos de sorbentes y fases empleados en la SPE.

Tabla 4.2: Tipos de sorbente según los mecanismos

Soporte	Fase	Mecanismo de retención
Sílica	C18 (octadecil)	Reparto en fase inversa
	C8 (octil)	
	PH (fenil)	
Sílica	CN (cianobutil)	Reparto en fase inversa o fase normal
Sílica	NH ₂ (aminopropil)	Reparto en fase normal o intercambio iónico
Sílica	SCX (ácido fenilsulfónico)	Intercambio iónico
	SAX (Cloropropilamonio)	
Sílica	-	Adsorción
Alúmina	-	
Florisil	-	

Una vez seleccionada la fase estacionaria y el mecanismo de retención en función de los analitos de interés, se procede a realizar la extracción. En la fase de activación se hace pasar un disolvente orgánico de polaridad intermedia (MeOH, isoPrOH u otro) con el fin de eliminar el aire y solvatar los puntos activos del soporte para una interacción más efectiva con los analitos/interferentes. Posteriormente, se pasa un disolvente de composición similar a la muestra (agua o tampón para el mecanismo de reparto en fase inversa, hexano o cloroformo para la adsorción o reparto en fase normal y un tampón para el mecanismo de intercambio iónico) con el objetivo de eliminar el disolvente orgánico que pudo quedar retenido y equilibrar el sorbente para una mejor retención.

Habitualmente, antes de pasar la muestra se necesita un pre-tratamiento de la misma que consiste en una dilución con un disolvente débil para favorecer la retención. Al mismo tiempo,

el disolvente seleccionado debe minimizar la retención de aquellos compuestos que no interesan. Entre los disolventes empleados se encuentran, por ejemplo, agua para el reparto en fase inversa, hexano para la adsorción y el reparto en fase normal y un tampón con baja fuerza iónica y pH ajustado para el intercambio iónico.

Estas dos etapas son iguales tanto para retener los analitos de interés como los interferentes. La diferencia se encuentra en la etapa de lavado, con la que se pretende eliminar los interferentes que hayan podido quedar en el sorbente (si lo que se desea retener son los analitos) o bien provocar la elución de los analitos que hayan quedado retenidos (si lo que se desea retener son los interferentes). La selección del disolvente de lavado es crítica y debe ser un disolvente más fuerte que el diluyente (usado en el pre-tratamiento de la muestra) y menos fuerte que el disolvente que se utilice para la etapa de elución. Además, debe ser miscible con ambos disolventes, ya que de no ser así se debe introducir una etapa de secado. Los disolventes que se suelen emplear son: una mezcla de agua y disolvente orgánico (entre el 5% y 50%) para el mecanismo de reparto en fase inversa, el mismo disolvente usado para la preparación de muestra con un pequeño porcentaje de disolvente orgánico para el mecanismo de reparto en fase normal y adsorción, y un tampón de fuerza iónica baja-intermedia para el mecanismo de intercambio iónico.

En el caso de que se quisieran retener los interferentes en el sorbente, ya se habría realizado la extracción de los analitos de interés. Si lo que se desea retener son los analitos, es necesario una etapa de elución con el fin de eluir los analitos del sorbente. El disolvente empleado debe ser fuerte, ya que tiene que ser capaz de romper la interacción analito-sorbente, siendo además, compatible con la técnica de análisis posterior, si no habría que eliminarlo. Normalmente, se suelen emplear mezclas de disolventes: MeOH, ACN con ácido fuerte en el caso del mecanismo de reparto en fase inversa, disolvente orgánico polar con un ácido para el mecanismo de reparto en fase normal y adsorción y una mezcla de un disolvente orgánico polar con un ácido o base y/o sal para el mecanismo de intercambio iónico (Nalda & Nozal, 2017-2018).

Algunas ventajas que presenta la SPE son el caso del tamaño de muestra, ya que puede ser grande o pequeño, la pequeña cantidad de volumen de elución, las pocas limitaciones en la utilización de disolventes, el poco consumo de disolventes y las pocas posibilidades de contaminación (Teknocroma, n.d.)

En el caso de Abril et al. (2020), emplearon la extracción dispersiva en fase sólida (d-SPE). Esta técnica es una alternativa a la técnica convencional SPE. Se basa en la adición de un sorbente sólido (sílice o polímero) en muestras líquidas seguido de una dispersión que favorece el contacto entre el sorbente y los analitos para el aislamiento, la extracción y la limpieza de diversos analitos en matrices complejas. Una vez que se completa el proceso de dispersión, el sorbente con los analitos retenidos se separa por un proceso mecánico (centrifugación o filtración) y los analitos retenidos se pueden eluir con la adición de disolventes orgánicos adecuados. Los sorbentes más utilizados se basan principalmente en sílice incrustada con varios grupos funcionales como etilediamina-N-propilo, octadecil (C18), etilensilano (C2), aminopropilo (NH₂). El sorbente puede ser modificado mediante la adición de compuestos que modifiquen su afinidad, asegurando así una mayor selectividad hacia los analitos de interés. La selección del sorbente es uno de los pasos críticos de este método, siendo necesario el conocimiento de las características químicas y físicas que permiten que la interacción sorbente-analitos sea máxima, siendo una extracción selectiva.

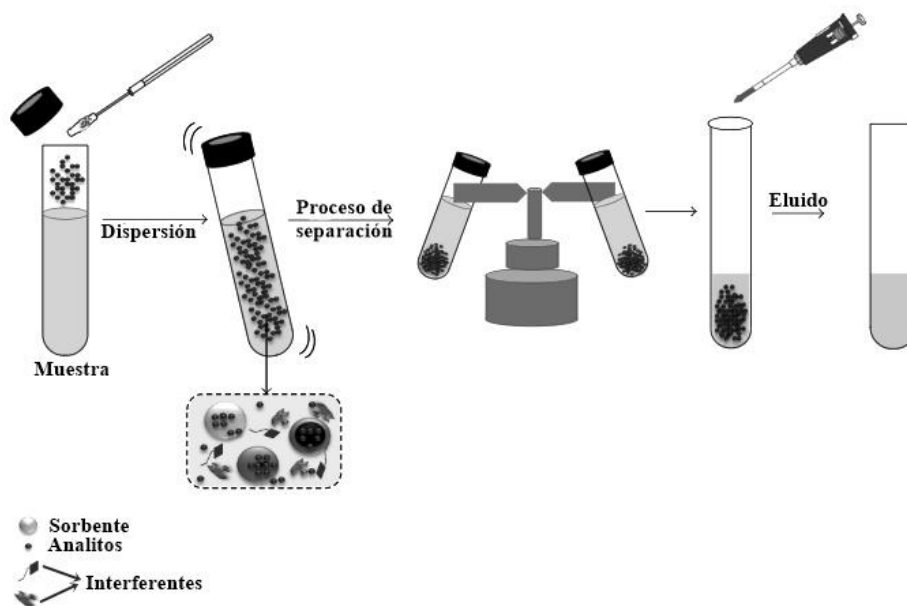


Figura 7. Esquema de la metodología de d-SPE.

Nota. Adaptado de "Dispersive Solid Phase Extraction for the Analysis of Veterinary Drugs Applied to Food Samples: A Review", por Islas et al., 2017. International Journal of Analytical Chemistry,

2, 1-16

Las ventajas que presenta la d-SPE es que se considera una técnica simple, adaptable, de fácil manejo, selectiva, robusta, versátil y de bajo coste en comparación con técnicas clásicas. Su propiedad más interesante es la reducción del tiempo de tratamiento de la muestra, permitiendo así analizar más muestras en menos tiempo y requiere de poca cantidad de disolvente.

Las técnicas que se basan en esta extracción tan sencilla permiten disminuir pasos adicionales como la precipitación, centrifugación y la filtración, haciendo que la manipulación de la muestra sea menor. Debido a todo esto, se ha aceptado y aplicado como una técnica de limpieza, utilizándose para la extracción, aislamiento y limpieza de compuestos presentes en matrices complejas. Además, se puede combinar con técnicas instrumentales para la determinación y cuantificación de dichos compuestos (Islas et al., 2017).

5. Análisis de muestras de lodo de depuradora

En la revisión realizada, se ha observado un amplio rango de compuestos analizados. Algunos autores como Cerqueira et al. (2019) se centraron, únicamente, en analizar el ácido acetilsalicílico y ácido salicílico. Otros como Yadav et al. (2019) también se focalizaron en analizar dos analitos de interés como la morfina y la codeína (analgésicos).

En cambio, otros autores analizaron un mayor número de analitos como el caso de Bisognin et al. (2019) que analizaron un analgésico (paracetamol) y antibióticos (enrofloxacina, doxiciclina, ciprofloxacina, ofloxacino, etc.). En el caso de Malvar et al. (2020), analizaron dos parabenos (metilparabeno, propilparabeno), un anticonvulsivante (carbamazepina), antiinflamatorios no esteroideos como el diclofenaco e ibuprofeno, un antibiótico (sulfametoxazol), un alcaloide (cafeína) y todos sus derivados. Santana-Viera et al. (2020) se centraron en analizar únicamente compuestos citostáticos (vinblastina, vincristina, etopósido, entre otros). En el caso de los autores Pérez-Lemus et al. (2020) llegaron a analizar diferentes PPCPs como antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco), parabenos (metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno), un hipolipemiente (ácido clofbrico), un biocida (triclosán), un plastificante (bisphenol A) y otros como el ácido salicílico.

Por otro lado, autores como Abril et al. (2020) analizaron hasta 23 disruptores endocrinos de diferentes clases como 6 compuestos perfluoroalquilo (ácido perfluorooctanosulfónico, ácido perfluoropentanoico, etc.), 4 alquilsulfatos de sodio (dodecilsulfato sódico, tetradecilsulfato sódico, etc.), 6 filtros UV (todos ellos derivados de la benzofenona) y 2 biocidas (triclosán y triclocarbán). Y otros como Black et al. (2019) analizaron 22 compuestos orgánicos activos endocrinos como algunos antibióticos (ciprofloxacina, ofloxacino), biocidas (triclocarbán y triclosán), un parabeno (etilparabeno), filtros UV (benzofenona-1 y la benzofenona-3) y un plastificante (bisfenol A), entre todos ellos.

La mayoría de los compuestos fueron analizados por cromatografía de líquidos, empleando tanto la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) como la cromatografía líquida de ultra alta presión (UHPLC) con acoplamiento a la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) o a la espectrometría de masas de tiempo de vuelo cuadrupolar (QTOF/MS). En la propia revisión, también se empleó la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS) para el análisis de PPCPs.

HPLC es una técnica analítica versátil ampliamente utilizada para el análisis de muchos compuestos orgánicos e iónicos. Se encuentra basada en la separación física de una muestra entre dos fases: una fase sólida y una fase líquida. La muestra se divide en sus componentes en base a la distribución (a través de particiones, adsorción u otras interacciones) entre la fase móvil (disolvente que fluye) y una fase estacionaria (sorbente sólido empacado dentro de una columna). Utiliza columnas de pequeñas partículas a través de las cuales la fase móvil es bombeada a alta presión. A destacar que la muestra debe ser soluble para poder ser analizada por dicha técnica.

Presenta distintos modos de separación: reparto (fase normal e inversa), adsorción, intercambio iónico y exclusión por tamaños. Además de estos modos principales hay otros (afinidad, quiral, interacción hidrofílica, fluido supercrítico, electro-cromatografía, etc.).

A continuación, se muestran unas figuras de los principales modos de separación

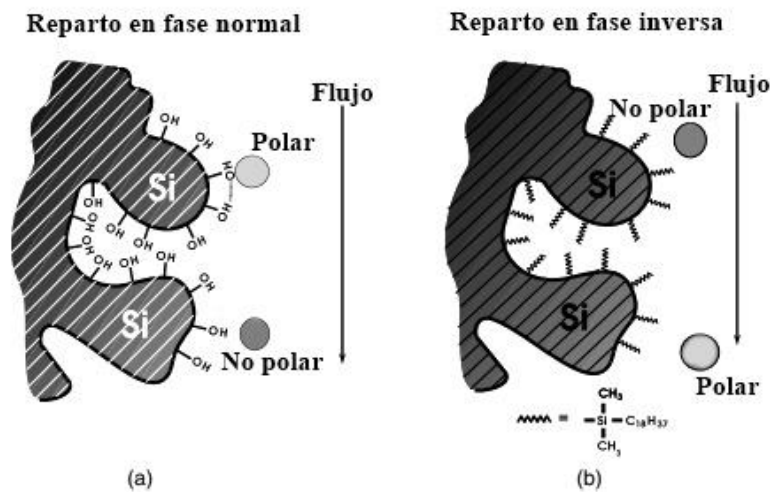


Figura 8. Esquema que representa los modos de separación (a) cromatografía en fase normal y (b) cromatografía en fase inversa.

Nota. Adaptado de "HPLC and UHPLC for practicing scientists", por M.W. Dong, 2019, Wiley

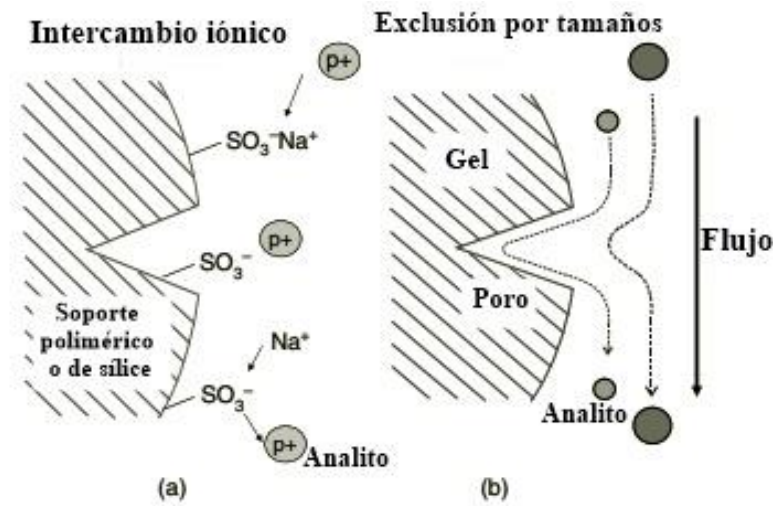


Figura 9. Esquema que representa los modos de separación (a) intercambio iónico y (b) exclusión por tamaños.

Nota. Adaptado de "HPLC and UHPLC for practicing scientists", por M.W. Dong, 2019, Wiley

Algunas ventajas que presenta la HPLC es que es aplicable a diferentes tipos de analitos, permite el análisis de mezclas complejas multicomponentes. El análisis cuantitativo resulta preciso y reproducible. También, se puede acoplar a la espectrometría de masas (HPLC-MS) y tiene un alto poder de separación con detección sensible. Además, puede ser automatizado usando muestreadores automáticos y sistemas de datos para un análisis desatendido. Sin embargo, presenta algunas limitaciones como la falta de un detector universal ideal, una menor eficiencia de separación que el caso de la cromatografía de gases (GC) y todavía es difícil para pruebas regulatorias o de control de calidad (CIB-CSIC, n.d).

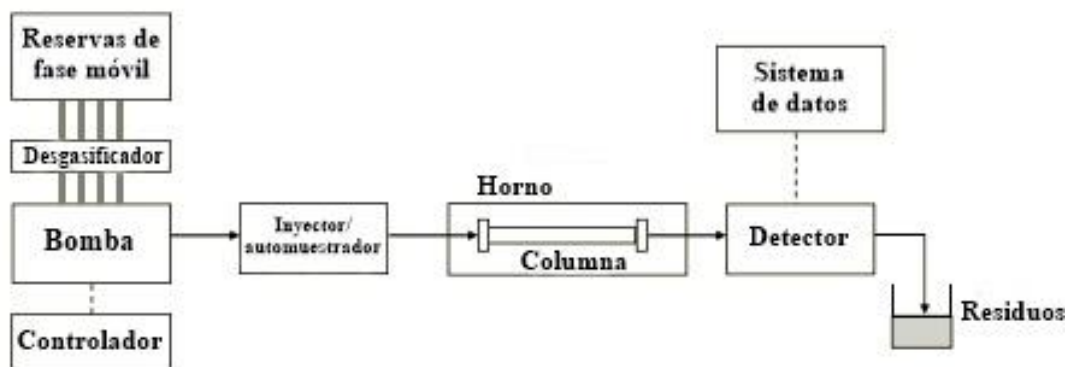


Figura 10. Esquema de un sistema HPLC que muestra todos los módulos o componentes principales.

Nota. Adaptado de "HPLC and UHPLC for practicing scientists", por M.W. Dong, 2019, Wiley

UHPLC es el desarrollo más reciente e importante en HPLC, siendo útil en el desarrollo de métodos y adecuada para el análisis regulatorio. Emplea presiones muy altas (15000-22000 psi) junto con columnas llenas de partículas, facilitando así las separaciones, siendo más rápidas y eficientes. Puede aumentar el rendimiento de las muestras por 3-5 veces más que la HPLC convencional manteniendo una resolución similar. Esta técnica de separación tiene en común teorías y aplicaciones con la HPLC. Todos los sistemas actuales tienen una menor dispersión del sistema debido al uso de inyectores mejorados, tubos de conexión más estrechos, menores volúmenes de permanencia en el sistema, mayor sensibilidad de la masa y una respuesta más rápida del detector/adquisidor de datos. Otras características que presenta el sistema UHPLC son la capacidad de inyectar con precisión pequeños volúmenes de muestra, ahorrando disolventes y la compatibilidad para ejecutar los métodos existentes para HPLC (Dong et al., 2019).

GC es probablemente la técnica de más amplia utilización, ninguna otra técnica puede proporcionar su capacidad de separación y sensibilidad a la hora de analizar compuestos volátiles. En esta técnica, las muestras son separadas en fase gaseosa, lo que implica unos límites de utilización marcados por la estabilidad térmica de los compuestos a separar. Se suele emplear para la separación de compuestos con un peso molecular menor a 1000 u.m.a. La temperatura máxima de trabajo suele ser aproximadamente de 400°C (MNCN-CSIC, n.d.-a).

En la GC, la influencia de la temperatura es crítica, presentando limitaciones en varios casos: compuestos poco volátiles (peso molecular superior a 300 u.m.a), compuestos sensibles al incremento de la temperatura (algunos compuestos de interés biológico) y compuestos que se encuentren en forma iónica (suelen ser poco volátiles). Debido a todo esto, esta técnica se emplea para separar compuestos volátiles o semivolátiles y térmicamente estables a temperaturas de hasta 350-400°C (Gutiérrez & Droguet, 2002).

La GC dispone de detectores más universales (también los hay selectivos) y de una instrumentación más sencilla y económica. Además, en la mayoría de las veces, los métodos empleados son más simples, rápidos y sensibles que los empleados en la LC.

Una cantidad de la muestra a separar es inyectada en una fase móvil, la cual es un gas inerte. Los modos de inyección tradicionales de la GC son: un modo de inyección para columnas empacadas y tres modos de inyección para columnas capilares (split, splitless y on column). Los modos split y splitless inyectan y vaporizan la muestra en una cámara de vaporización. El sistema split separa y elimina la mayor parte de la muestra, enviando una pequeña fracción a la columna, mientras que el sistema splitless dirige a la columna toda la muestra inyectada. Con el sistema on column la muestra es introducida directamente en la columna capilar y una vez se haya inyectado la muestra se inicia el programa de calentamiento.

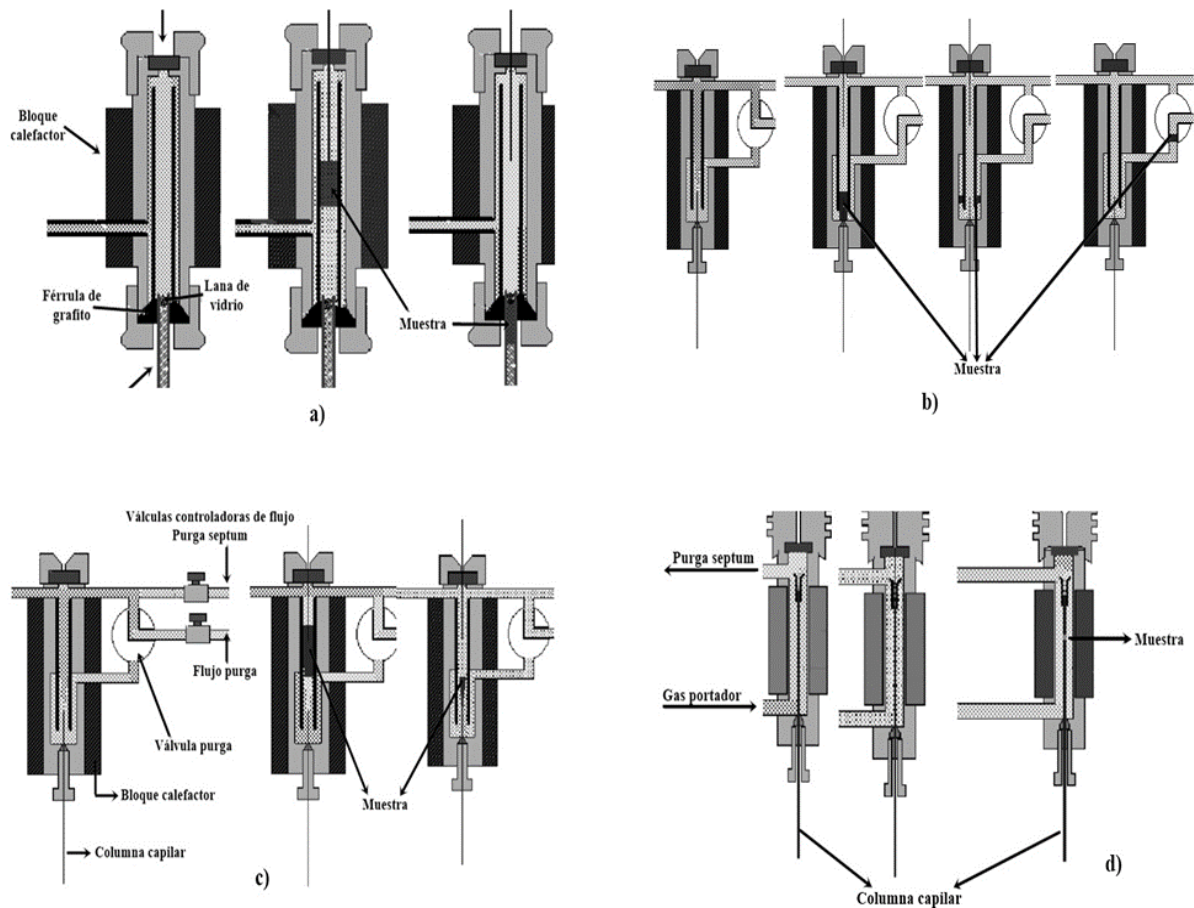


Figura 11. Esquema de los distintos sistemas de inyección: a) columnas empaquetadas, b) split, c) splitless y d) on column.

Nota. Adquirido de "Cromatografía de gases", por Nalda & Nozal, 2017-2018.

La fase móvil se conoce como gas portador y debe elegirse considerando el tipo de detector, debe ser inerte, seco, puro y no soluble en la fase estacionaria. Los gases portadores más empleados son: nitrógeno, helio, argón, dióxido de carbono e hidrógeno. La muestra es arrastrada por el gas portador hacia una columna (donde se encuentra la fase estacionaria) donde ocurre la separación. Hay columnas empaquetadas o capilares, siendo estas últimas las más empleadas. La columna se encuentra dentro de un horno con el cual se pueden realizar separaciones isotérmicas (la temperatura es constante) o de temperatura programada (la temperatura varía a lo largo de la separación).

La fase estacionaria de las columnas puede ser sólida o líquida. Algunas fases estacionarias sólidas pueden ser sólidos adsorbentes (sílice, alúmina y zeolitas), polímeros porosos, polímeros acrílicos entrecruzados o copolímeros (estireno-divinilbenceno, etilvinilbenceno-divinilbenceno y acrilonitrilo-divinilbenceno). En el caso de fase estacionaria líquida, ésta se

debe inmovilizar sobre la superficie de un sólido inerte. Algunas fases estacionarias líquidas son polisiloxanos, polietilenglicoles y ésteres.

En la **Figura 12** se muestra un esquema de un equipo GC. Los componentes fundamentales son: fuente de gas portador, sistema de inyección, horno, columna cromatográfica, sistema de detección y sistema de registro.

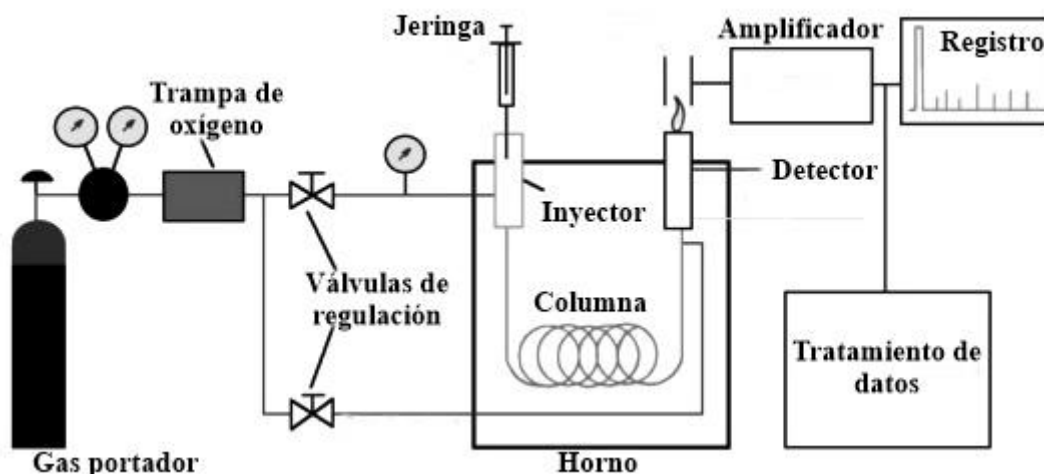


Figura 12. Esquema de un equipo GC.

Nota. Adquirido de "Cromatografía de gases", por MNCN-CSIC, n.d, (https://www.mncn.csic.es/docs/repositorio/es_ES/investigacion/cromatografia/cromatografia_de_gases.pdf)

La espectrometría de masas es una técnica de identificación, determinación y cuantificación de amplia utilización por sí sola o en combinación con otras técnicas, pudiendo ofrecer una enorme cantidad de información. La espectrometría de masas acoplada a la GC puede ser un detector universal si se registran todos los iones generados o bien un detector más selectivo si se seleccionan unos iones determinados, siendo una técnica combinada que permite la separación e identificación de mezclas complejas. Una de las ventajas de ambas técnicas es que necesitan muy poca cantidad de muestra y trabajan en fase gaseosa, haciéndolas bastante compatibles. Sin embargo, un problema es a la hora de realizar el acoplamiento ya que el efluente de la columna sale a presión atmosférica y el espectrómetro de masas trabaja a alto vacío. (Gutiérrez & Drognet, 2002; Nalda & Nozal, 2017-2018).

Por otro lado, en casi todos los artículos analizados, la espectrometría de masas se emplea en combinación con la cromatografía líquida (HPLC o UHPLC). Dicho acoplamiento origina una potente técnica que combina el poder de separación de la técnica cromatográfica con la gran selectividad, sensibilidad y precisión en la determinación de la masa molecular de la espectrometría de masas, proporcionando información cualitativa y cuantitativa.

La espectrometría de masas se basa en la obtención de iones a partir de moléculas orgánicas en fase gaseosa. Los componentes de la muestra una vez separados por LC o GC pasan al espectrómetro de masas a través de una interconexión donde son ionizados. Una vez obtenidos estos iones, son acelerados hacia un analizador y se separan de acuerdo con su relación masa/carga (m/z) mediante la aplicación de campos eléctricos, magnéticos o simplemente determinando el tiempo de llegada a un detector. Finalmente se detectan con el dispositivo adecuado. El espectrómetro de masas debe vaporizar compuestos de diferentes volatilidades, una vez volatilizada la muestra, debe ser capaz de generar iones a partir de las moléculas neutras en fase gas. Generados los iones, debe separarlos en función de su relación m/z . Por último, debe detectar los iones formados y registrar la información correctamente.

Como consecuencia, el espectro de masas es una información bidimensional que representa la abundancia de los diferentes tipos de iones presentes en la muestra en función de la relación m/z de cada uno de ellos. A continuación, se muestran los espectros de masas correspondientes al propilparabeno (**Figura 13**) y al diclofenaco (**Figura 14**).

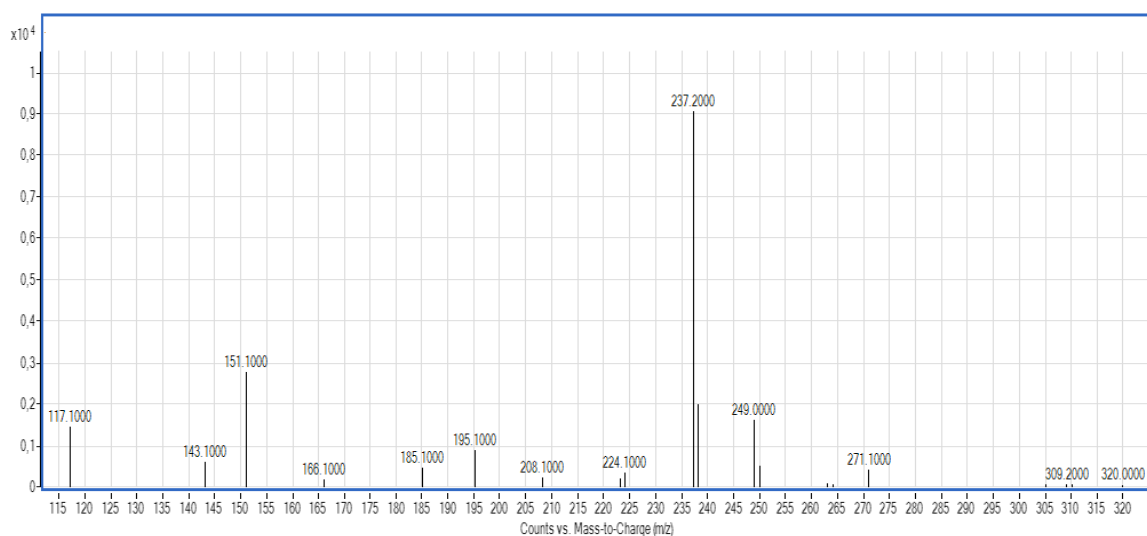


Figura 13. Espectro de masas del propilparabeno.

Nota. Adaptado de "Análisis de contaminantes emergentes en efluentes de la EDAR de Valladolid" por N. Pérez Lemus, 2018

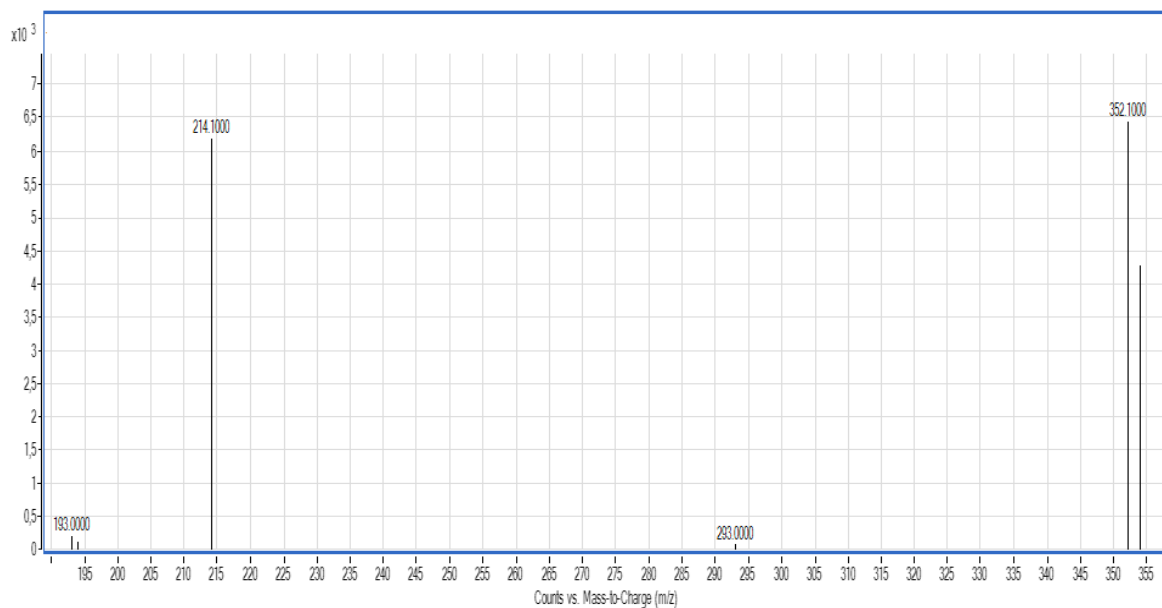


Figura 14. Espectro de masas del diclofenaco.

Nota. Adaptado de "Análisis de contaminantes emergentes en efluentes de la EDAR de Valladolid", por N. Pérez Lemus, 2018

En la **Figura 15** se muestra un esquema de los principales componentes de un espectrómetro de masas. Es necesario que el sistema de entrada, la fuente de iones, el analizador y el detector se encuentren en un ambiente de alto vacío (10^{-5} - 10^{-8} torr) para que los procesos que tienen lugar puedan llevarse a cabo con éxito, de forma que el recorrido de los iones formados sea acorde con la longitud de la trayectoria que deben recorrer hasta el detector sin que se produzcan colisiones entre las especies químicas presentes (MNCN-CSIC, n.d.-b; MNCN-CSIC, n.d.-c).

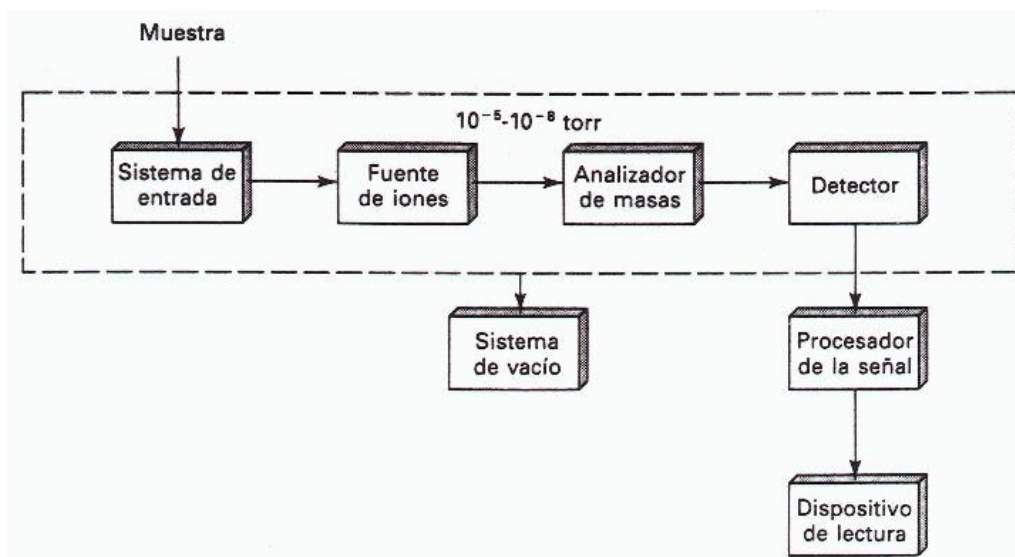


Figura 15. Esquema de un sistema HPLC que muestra todos los módulos o componentes principales.

Nota. Adaptado de "Nuevas Tecnologías y Contaminación de Atmósferas para PYMEs" Requena et al., n.d., Universidad de Murcia (<https://www.um.es/LEQ/Atmosferas/Ch-VI-1/C61s4p1.htm>)

La mayoría de los artículos revisados usan la espectrometría de masas en tándem (MS/MS). El acoplar dos espectrómetros de masas aumenta el potencial y las posibilidades que ofrece la técnica LC-MS. Esta técnica ofrece una gran selectividad, ya que permite seleccionar y aislar un ión en la celda de colisión, eliminando el resto de iones o fragmentos interferentes. La fragmentación en este caso se produce por colisión del ión seleccionado con un gas inerte, recibiendo el nombre de disociación inducida por colisión (CID).

En la mayoría de los artículos revisados se emplearon analizadores de triple cuadrupolo (QqQ), donde se acoplaban dos cuadrupolos (Q) mediante uno que hacía de celda de colisión (q). La función del primer cuadrupolo (Q_1) es la selección del ion precursor, el cual pasa a la celda de colisión (q) y se produce su fragmentación. Los iones producto generados son separados en el

segundo cuadrupolo (Q_2). Además, según como operen los cuadrupolos hay diferentes modos de adquisición (Nalda, 2019-2020):

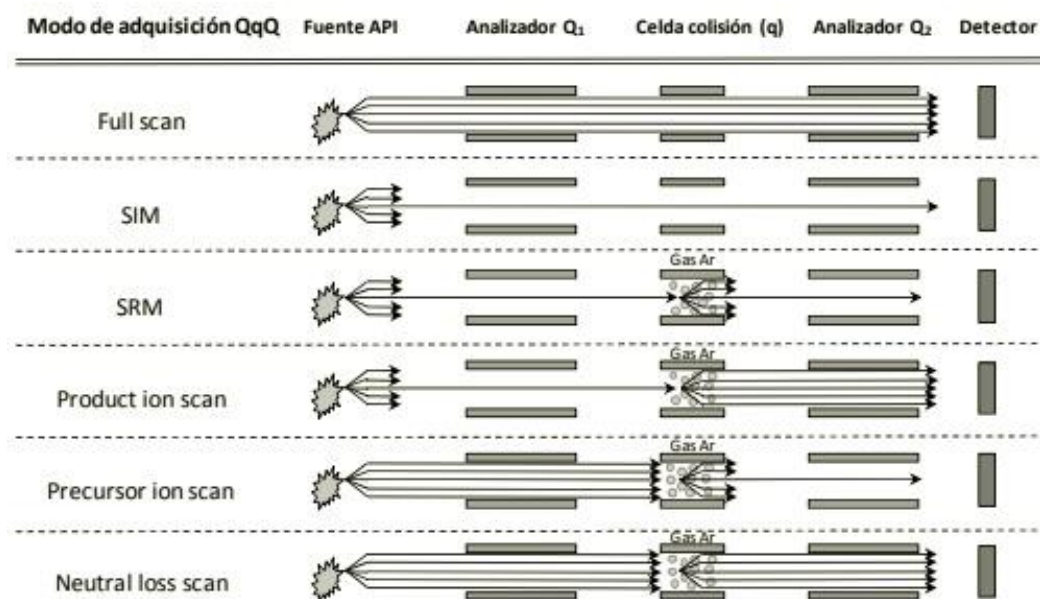


Figura 16. Esquema de los distintos modos de adquisición de un QqQ.

Nota. Adaptado de "Espectrometría de masas", por Nalda, 2019-2020.

Por el contrario, Black et al. (2019) emplearon como analizador el cuadrupolo-tiempo de vuelta (Q-TOF). El acoplamiento entre los dos tipos de analizadores permite otras opciones diferentes a las del QqQ. En este analizador se obtiene un modo de adquisición full scan de todas las moléculas ionizadas en la interfase mediante la medida del analizador TOF, aunque se pueden extraer los iones que interesen. Por otro lado, si el cuadrupolo selecciona un ion precursor, el cual se fragmenta, el Q-TOF realiza un barrido de iones producto, permitiendo obtener las relaciones m/z de todos los iones producto. Sin embargo, presenta inconvenientes, como que no puede realizar un barrido de los iones precursores y tampoco puede emplear los modos de adquisición SRM y de pérdidas neutras (neutral loss scan). Cabe destacar que la sensibilidad del TOF es mayor y obtiene la relación m/z con gran exactitud, permitiendo así determinar masas exactas y con ello, establecer la fórmula química.

Es necesaria una presión constante de gas inerte en la celda de colisión para mejorar la resolución. Esto permite alternar rápidamente entre el modo TOF y Q-TOF en una misma secuencia. Se puede llevar a cabo la fragmentación de los iones en la interfase (celda de colisión) o en la fuente de ionización. La fragmentación de los iones en la celda de colisión permite obtener iones fragmento de forma más robusta y con una mayor exactitud en la masa

(Grimault Brea, 2009; Nalda, 2019-2020). En las **Figuras 17 y 18** se muestran ambos tipos de adquisición y fragmentación de iones.

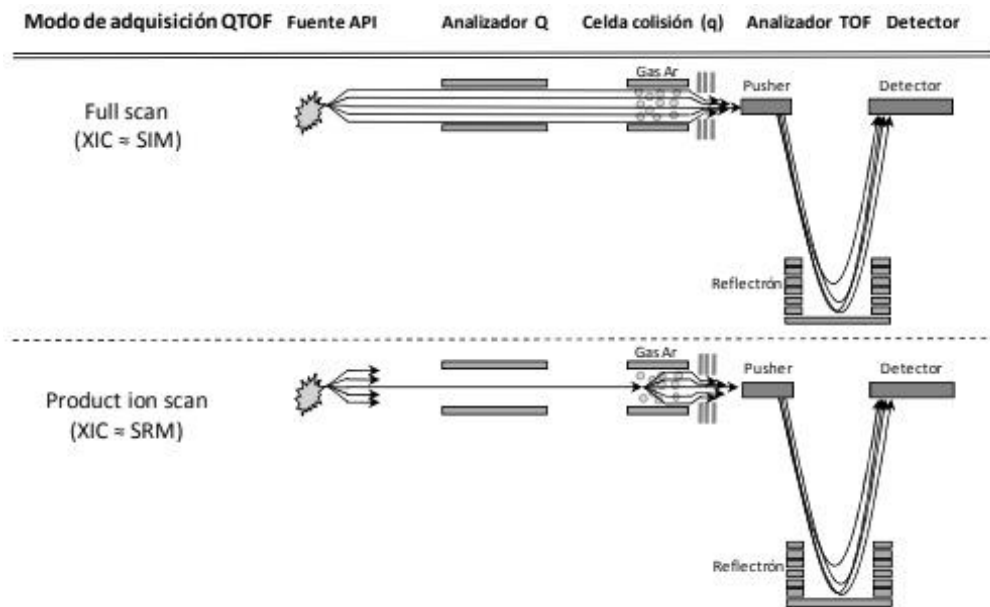


Figura 17. Esquema de los distintos modos de adquisición de un QTOF.

Nota. Adaptado de "Espectrometría de masas", por Nalda, 2019-2020.

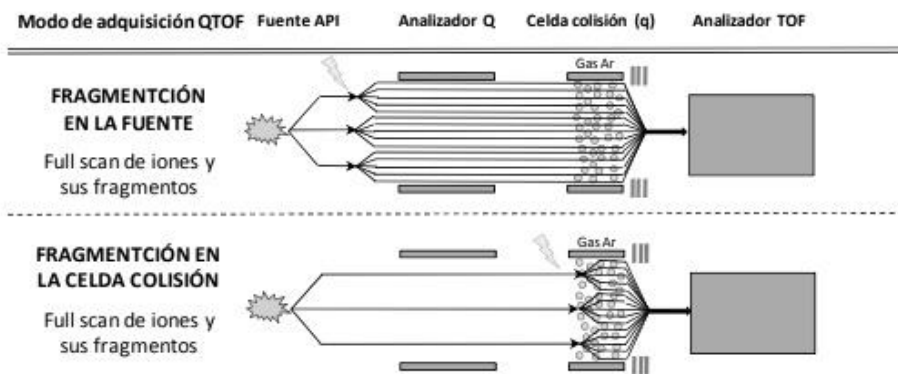


Figura 18. Esquema de los distintos modos de fragmentación de un QTOF.

Nota. Adaptado de "Nuevas aportaciones de LC-MS con analizadores de triple cuadrupolo y tiempo de vuelo en el análisis de residuos de plaguicidas y metabolitos en alimentos de origen vegetal (Figura I.9)" por S. Grimault Brea, 2009,

(https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/384554/Tesis_Grimault_Susana_Nuevas_aportaciones_LC-MS.pdf?sequence=1)

En la **Figura 19** se muestra un ejemplo de un cromatograma obtenido con LC-MS/MS de dos compuestos: ácido acetilsalicílico (ASA) y ácido salicílico (SA). Se puede observar cómo hay mayor cantidad de ASA que SA en la muestra, debido a la mayor intensidad de pico, ya que la

intensidad está relacionada con la concentración. Por otro lado, el SA (tiempo de retención de 1,75 min) eluye antes que el ASA (tiempo de retención de 2,3 min). Se puede concluir también que el análisis cromatográfico ha sido rápido debido a los bajos tiempos de retención.

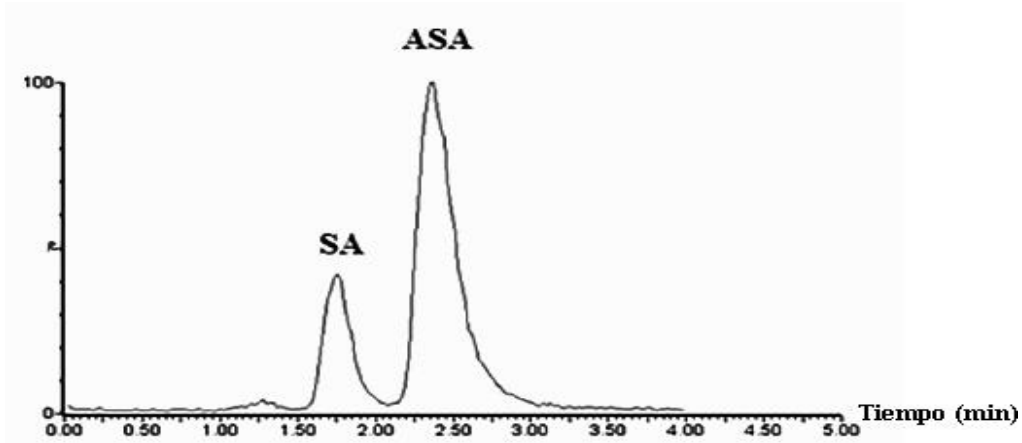


Figura 19. Cromatograma de dos PPCPs (SA y ASA) obtenido con LC-MS/MS.

Nota. Adaptado de "Golden mussel shell and water in matrix solid phase dispersion: A suitable combination for the extraction of acetylsalicylic and salicylic acids from sewage sludge", por Cerqueira et al., 2019. *Microchemical Journal*, 148 (March), 102–107.

Otro ejemplo con una mayor cantidad de contaminantes de interés se muestra en la **Figura 20**.

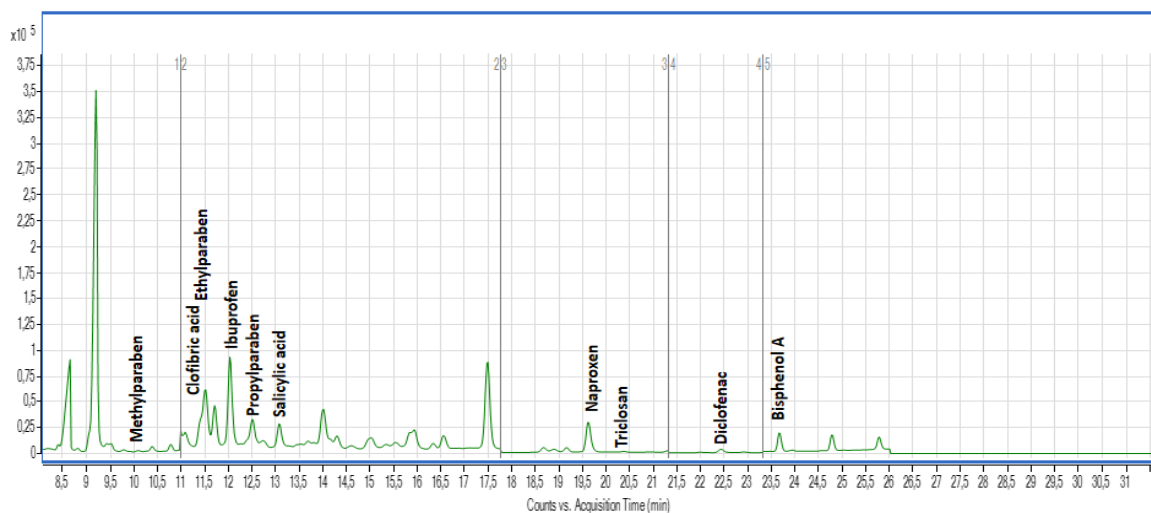


Figura 20. Cromatograma de varios PPCPs obtenido con GC-MS.

Nota. Adaptado de "Análisis de contaminantes emergentes en efluentes de la EDAR de Valladolid", por N. Pérez Lemus, 2018

La **Tabla 5.1** muestra un resumen de la información contenida en los artículos revisados. En la misma se muestran los analitos analizados por los autores, las técnicas de extracción y limpieza empleadas, así como las técnicas de análisis utilizadas. Además, los métodos de cuantificación utilizados, límites de detección y cuantificación (LOD y LOQ), recuperaciones y precisiones obtenidos en los diferentes estudios.

Table 5.1: Determination of PPCPs in different types of sludge

Analytes	Sludge sample	Extraction technique	Clean-up	Analysis	Quantification method	LOD (ng/g)	LOQ (ng/g)	Recovery (%)	Precision (RSD%)	Reference
8 cytostatic compounds (5-FU, CP, ETO, GEM, MET, TAM, VINB, VINC)	Fresh sludge	MAE	-	UHPLC-MS/MS	Matrix-matched calibration	0,42-79,8	-	65-122	15%	(Santana-Viera et al., 2020)
Pharmaceuticals of human and veterinary prescription, and hormones	Biological sludge	Solid-liquid extraction method by Rizzetti et al. (2018).	Solvent EMR-Lipid®	UHPLC-MS/MS	-	-	<1 mg kg ⁻¹	-	-	(Bisognin et al., 2019)
23 endocrine disrupting compounds: 6 PFC, 4 sodium alkyl-sulfates, 1 plasticiser (BPA), 4 parabens, 6 UV-filters and 2 biocides (TCS and TCB)	Primary sludge, secondary sludge, mixed sludge, anaerobically-digested and dehydrated sludge, aerobically-digested and dehydrated sludge and compost sludge	UAE	d-SPE	HPLC-MS/MS	Matrix-matched calibration	-	-	-	-	(Abril et al., 2020)
Acetylsalicylic acid (ASA) y salicylic acid (SA)	Sewage sludge	VA-MSPD	-	LC-MS/MS	Matrix-matched calibration	-	100	68-120	<20%	(Cerqueira et al., 2019)

Continued (Table 5.1)

22 endocrine active organic compounds (EACs)	Treated and pelletized sewage sludge	UAE	SPE (Oasis HLB cartridges)	LC-QTOF-MS	Internal calibration Isotopically marked internal patterns	-	1-50 (100 2-phenyl-phenol)	32-104	<20%	(Black et al., 2019)
2 pharmaceuticals: Codeine (COD) and morphine (MORPH)	Primary sludge, mixed digested sludge, centrifuge-dewatered biosolids, lagoon-stabilized sludge and biosolids	UAE	SPE (UCTTM XRDAH cartridges)	HPLC-MS/MS	Internal standard calibration. Deuterium-labeled standards	1.6-3.2	5.0-9.6	93-116 (MeOH+AcH) 61-186 (MeOH+FA)	-	(Yadav et al., 2019)
Metabolites of MeP and PrP, CAF, CBZ, DCF, IBP and SMX and their parent compounds	Compost and digested sludge	SPLE	-	HPLC-MS/MS	-	-	0.12-14.4	80-112%	<11%	(Malvar et al., 2020)
5 pharmaceuticals (IBP, CA, SA, NPX, DCF) and 5 personal care products (MeP, EtP, PrP, TCS, BPA)	Thickened mixed sludge	MAE	In-situ clean-up. Activated alumina (100 mg)	GC-MS	Internal standard calibration. Isotopically labeled standards	<20	<100	30-70%	<11%	(Pérez-Lemus et al., 2020)

6. Conclusiones

Los estudios revisados sobre la determinación de “**contaminantes emergentes**” en muestras de lodos de depuradora, se centraron, dentro de la variedad de PPCPs, en fármacos más que en productos de cuidado personal debido a que una gran mayoría de ellos, son continuamente liberados al medio ambiente, convirtiéndolos en agentes contaminantes. Autores como Bisognin et al., (2019), Malvar et al., (2020), Santana-Viera et al., (2020) y Yadav et al., (2019), en sus diferentes estudios, se enfocaron en productos farmacéuticos. Por otro lado, Abril et al., (2020) analizaron productos de cuidado e higiene personal. En cambio, autores como Black et al., (2019), Cerqueira et al., (2019) y Pérez-Lemus et al., (2020) se centraron en la determinación tanto de fármacos como productos de cuidado personal.

En el pre-tratamiento de la muestra, la extracción es una etapa necesaria para conseguir separar los analitos de interés de la matriz. En algunos de los estudios revisados, MAE y PLE, como técnicas más modernas, o incluso, MSPD como una técnica alternativa, se emplearon para la extracción de los compuestos de interés. Sin embargo, la técnica de extracción más popular en los estudios revisados correspondió a UAE para la determinación de PPCPs en muestras de lodo de depuradora. La reducción del tamaño de muestra utilizado, así como el volumen de disolventes empleado son algunas de las ventajas que presentan estas técnicas de extracción frente a las más tradicionales. Generalmente, después de la extracción es necesaria una etapa de limpieza ya que la propia etapa de extracción no es completamente selectiva. De esta manera, se eliminan aquellos compuestos que no interesan y que han sido extraídos junto con los analitos de interés. La técnica más empleada es la SPE ya que presenta ciertas ventajas como el tamaño de muestra (grande o pequeño), la poca cantidad de volumen de elución, las pocas limitaciones en la utilización y consumo de disolvente o, también, la poca contaminación que puede llegar a generar.

Para la determinación de PPCPs en muestras de lodo de depuradora, HPLC acoplada a MS/MS fue la técnica principalmente seleccionada. Sin embargo, un estudio también empleó GC acoplada a MS para la determinación de PPCPs. En GC, la influencia de la temperatura es crítica, presentando limitaciones en ciertos compuestos y no siendo todos susceptibles para su análisis por dicha técnica. Para que se puedan analizar dichos compuestos, es necesario una etapa de derivatización que transforma un compuesto químico en un producto distinto pero que posee una estructura química similar y es estable térmicamente en el rango de operación.

En la actualidad, se han desarrollado métodos analíticos más sensibles que permiten determinar y cuantificar “**contaminantes emergentes**”, especialmente, en muestras medioambientales, donde su presencia es extremadamente baja. Además, los nuevos métodos y procesos que se están desarrollando permiten reducir o incluso eliminar el uso de sustancias extremadamente nocivas, de esta manera, se sigue haciendo química, pero de forma sostenible y cuidando nuestra salud y la de nuestro planeta.

Finalmente, y relacionado con la situación actual, debemos destacar la importancia del control y análisis de las aguas residuales y los lodos de depuradora, pues según algunos autores han detectado la presencia del virus COVID-19 en fechas muy anteriores a las de las alarmas, si bien este trabajo debe ser todavía confirmado por otros autores, dada la complejidad de la muestra.

7. Bibliografía

- Abril, C., Santos, J. L., Martín, J., Aparicio, I., & Alonso, E. (2020). Occurrence, fate and environmental risk of anionic surfactants, bisphenol A, perfluorinated compounds and personal care products in sludge stabilization treatments. *Science of the Total Environment*, 711(xxxx). <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135048>
- Andrade, N. A., Lozano, N., McConnell, L. L., Torrents, A., Rice, C. P., & Ramirez, M. (2015). Long-term trends of PBDEs, triclosan, and triclocarban in biosolids from a wastewater treatment plant in the Mid-Atlantic region of the US. *Journal of Hazardous Materials*, 282, 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2014.09.028>
- Aspects, L. (2009). Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment Letter to the Editor ENVIRONMENTAL SAFETY ASPECTS OF PERSONAL CARE PRODUCTS —. *Environmental Toxicology*, 28(12), 2485–2489.
- Bhargava, H. N., & Leonard, P. A. (1996). Triclosan: Applications and safety. *American Journal of Infection Control*, 24(3), 209–218. [https://doi.org/10.1016/S0196-6553\(96\)90017-6](https://doi.org/10.1016/S0196-6553(96)90017-6)
- Bisognin, R. P., Wolff, D. B., Carissimi, E., Prestes, O. D., & Zanella, R. (2019). Occurrence and fate of pharmaceuticals in effluent and sludge from a wastewater treatment plant in Brazil. *Environmental Technology (United Kingdom)*, 0(0), 1–25. <https://doi.org/10.1080/09593330.2019.1701561>
- Black, G. P., Anumol, T., & Young, T. M. (2019). Analyzing a broader spectrum of endocrine active organic contaminants in sewage sludge with high resolution LC-QTOF-MS suspect screening and QSAR toxicity prediction. *Environmental Science: Processes and Impacts*, 21(7), 1099–1114. <https://doi.org/10.1039/c9em00144a>
- Brea, S. G. (2009). *Nuevas aportaciones de LC-MS con analizadores de triple cuadrupolo y tiempo de vuelo en el análisis de residuos de plaguicidas y metabolitos en alimentos de origen vegetal*. https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/384554/Tesis_Grimalt_Susana_Nuevas_aportaciones_LC-MS.pdf?sequence=1
- Cerqueira, M. B. R., Kupski, L., Caldas, S. S., & Primel, E. G. (2019). Golden mussel shell and water in matrix solid phase dispersion: A suitable combination for the extraction of acetylsalicylic and salicylic acids from sewage sludge. *Microchemical Journal*, 148(March), 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.04.046>
- Chavarria-Miró, G., Anfruns-Estrada, E., Guix, S., Paraira, M., Galofré, B., Sánchez, G., Pintó, R., & Bosch, A. (2020). Sentinel surveillance of SARS-CoV-2 in wastewater anticipates the occurrence of COVID-19 cases. *MedRxiv*, 2020.06.13.20129627. <https://doi.org/10.1101/2020.06.13.20129627>
- Cience, S. (n.d.). *Extracción en fase sólida*. www.scpscience.com
- CSIC. (n.d.-a). *Espectrometría de masas*. https://www.mncn.csic.es/docs/repositorio/es_ES/investigacion/cromatografia/espectrometria_de_masas.pdf

- CSIC. (n.d.-b). *Introducción LC-MS*. https://www.cib.csic.es/sites/default/files/inline-files/Generalidades_1.pdf
- CSIC, M. (n.d.-c). *Cromatografía de gases*. https://www.mncn.csic.es/docs/repositorio/es_ES/investigacion/cromatografia/cromatografia_de_gases.pdf
- Delgado, D. M. (2017). *Productos de cuidado personal y medioambiente : presencia , destino y efectos*. <https://upcommons.upc.edu/handle/2117/115992>
- Dong, M., Rea, J., & Zhang, T. (2019). HPLC and UHPLC for practicing scientists. In *HPLC and UHPLC for Practicing Scientists*. <https://doi.org/10.1002/9781119313786.ch12>
- Gutiérrez, M. C., & Droguet, M. (2002). La cromatografía de gases y la espectrometría de masas: Identificación de compuestos causantes de mal olor. *Boletín Intexter*. <https://upcommons.upc.edu/bitstream/handle/2099/2733/5CROMGASES.pdf>
- Hu, B., He, M., Mussatto, S. I., Herrero, M., Ibáñez, E., Verzera, A., Concurso, C., Pingret, D., Chemat, F., Zhang, K., Wong, J. W., Jiang, P., Zhang, W., Zygler, A., Namieśnik, J., Twarużek, M., Grajewski, J., & Brenner, I. (Joe). (2012). *Ultrasound Assisted Extraction*.
- Islas, G., Ibarra, I. S., Hernandez, P., Miranda, J. M., & Cepeda, A. (2017). Dispersive Solid Phase Extraction for the Analysis of Veterinary Drugs Applied to Food Samples: A Review. *International Journal of Analytical Chemistry*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8215271>
- Janet Gil, M., María Soto, A., Iván Usma, J., & Darío Gutiérrez, O. (2012). *Emerging contaminants in waters: effects and possible treatments* *Contaminantes emergentes em águas, efeitos e possíveis tratamentos*. 7(2), 52–73. <http://www.scielo.org.co/pdf/pml/v7n2/v7n2a05.pdf>
- José, M. I., & Becerril, E. (2009). *Contaminantes emergentes en el agua*. 10.
- Krause, M., Klit, A., Blomberg Jensen, M., Sjøeborg, T., Frederiksen, H., Schlumpf, M., Lichtensteiger, W., Skakkebaek, N. E., & Drzewiecki, K. T. (2012). Sunscreens: Are they beneficial for health? An overview of endocrine disrupting properties of UV-filters. *International Journal of Andrology*, 35(3), 424–436. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2012.01280.x>
- Liao, C., Lee, S., Moon, H. B., Yamashita, N., & Kannan, K. (2013). Parabens in sediment and sewage sludge from the United States, Japan, and Korea: Spatial distribution and temporal trends. *Environmental Science and Technology*, 47(19), 10895–10902. <https://doi.org/10.1021/es402574k>
- Linares, M. I. B., Gutiérrez, A. F., Carretero, A. S., & Román, D. A. (2003). Uso de técnicas separativas acopladas a la espectrometría de masas de alta resolución para estudios metabolómicos de nutraceuticos y matrices vegetales. In *Universidad de*.
- Lipof, G., Hidrofilicos, G., Tensoactivos, A., Tensoactivos, A., Tensoactivos, A., & La, T. (n.d.). *Tensoactivos*. 1–8.

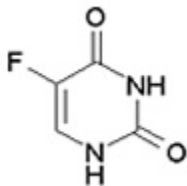
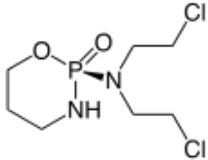
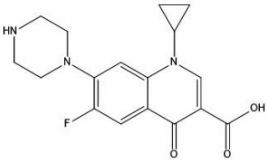
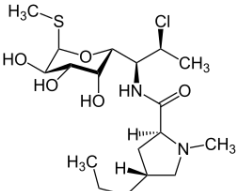
- Llompart, M., Celeiro, M., & Dagnac, T. (2019). Microwave-assisted extraction of pharmaceuticals, personal care products and industrial contaminants in the environment. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, *116*, 136–150. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.04.029>
- Lodos, L. A. P. D. E. L. O. S. (2006). *Usos De Los Lodos De Edar*. 2–4.
- López González, R. (2016). Epilepsia, tratamiento farmacológico y su monitoreo epilepsy, pharmacological treatment and monitoring. *Revista Cúpula*, *30*(2), 44–53.
- Louie, K. B., Northen, T. R., Jitan, S. Al, Yousef, L. F., Pino, I. P.-F., Castro, M. D. L. de, García, J. L. L., Duarte, K., Duarte, A. C., Bendicho, C., Lavilla, I., Roohinejad, S., Greiner, R., Chemat, L. V., VianFarid, M., Bendicho, C., & Lavilla, I. (2020). *Ultrasound Extraction*.
- Malvar, J. L., Santos, J. L., Martín, J., Aparicio, I., & Alonso, E. (2020). Simultaneous pressurized liquid extraction and clean-up for the determination of metabolites in complex environmental solid matrices. *Microchemical Journal*, *152*(October 2019), 104370. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.104370>
- Manová, E., von Goetz, N., Hauri, U., Bogdal, C., & Hungerbühler, K. (2013). Organic UV filters in personal care products in Switzerland: A survey of occurrence and concentrations. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, *216*(4), 508–514. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2012.08.003>
- Martínez, M. T. ;, García, F. ;, Hernández, M. J., Saura, M., Garrigós, J. T. ;, García, M. T. ;, & Hernández, F. ; (2002). Los citostáticos. *Nº 1 Noviembre*, 1–16. <https://digitum.um.es/xmlui/bitstream/10201/23868/1/687-3203-4-PB.pdf>
- Molina, J. R., Reyes, J. F. G., Díaz, A. M., Fernández-Alba, A. R., López, A. A., Ramos, M. J. G., Guil, M. D. H., Peral, M. M., Ramos, M. del M. G., & López, S. H. (n.d.). *Protocolo de técnicas de muestreo y técnicas analíticas de contaminantes emergentes y prioritarios*. (C. Tragua (ed.)).
- Molina, L. L. G., & Bermudez, Á. M. M. (2016). Caracterización fisicoquímica de los lodos provenientes de una planta de tratamiento de agua residual industrial de una empresa de café del departamento de Caldas. *TFG Universidad Católica de Manizales*, *9*(2), 10. <https://doi.org/10.5151/cidi2017-060>
- Molins-Delgado, D., Díaz-Cruz, M. S., & Barceló, D. (2016). Ecological risk assessment associated to the removal of endocrine-disrupting parabens and benzophenone-4 in wastewater treatment. *Journal of Hazardous Materials*, *310*, 143–151. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.02.030>
- Moral, M. P. M. (n.d.). Métodos analíticos para la determinación de compuestos disruptores endocrinos. In *Universidad de la Rioja*. <https://doi.org/10.1637/9795-960211-digest.1>
- Morales Quintana, L. A., & Mecánica, M. en I. (2009). *Estudio del proceso de transferencia de calor convectivo en nanofluidos*. <http://manglar.uninorte.edu.co/handle/10584/113>
- Nalda, M. J. del N. (n.d.). *Espectrometría De Masas*. http://www.ibt.unam.mx/computo/pdfs/met/Spec_Masas.pdf

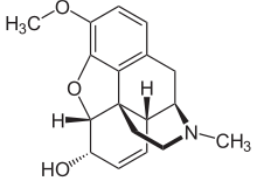
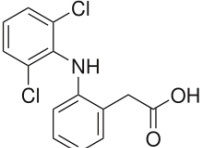
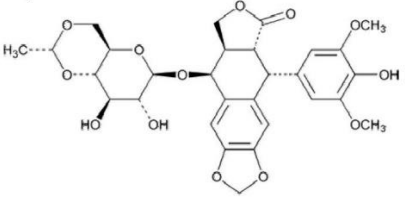
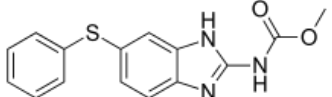
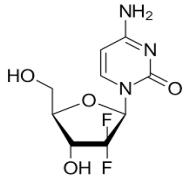
- Nalda, M. J. del N., & Nozal, J. B. del. (n.d.-a). *Cromatografía de gases*. http://es.slideshare.net/genesis1414/cromatografia-de-gases-presentacion?next_slideshow=1
- Nalda, M. J. del N., & Nozal, J. B. del. (n.d.-b). *Extracción con disolventes. Aplicación*.
- Nieto, A., Borrull, F., Marcé, R. M., & Pocurull, E. (2009). Determination of personal care products in sewage sludge by pressurized liquid extraction and ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1216(30), 5619–5625. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.05.061>
- Nowak, K., Ratajczak-Wrona, W., Górska, M., & Jabłońska, E. (2018). Parabens and their effects on the endocrine system. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 474(December 2017), 238–251. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.03.014>
- Pal, A., He, Y., Jekel, M., Reinhard, M., & Gin, K. Y. H. (2014). Emerging contaminants of public health significance as water quality indicator compounds in the urban water cycle. *Environment International*, 71, 46–62. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.05.025>
- 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. *Analytica Chimica Acta*, 1083, 19–40. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.06.044>
- Pérez-Lemus, N., López-Serna, R., Pérez-Elvira, S. I., & Barrado, E. (2020). Sample pre-treatment and analytical methodology for the simultaneous determination of pharmaceuticals and personal care products in sewage sludge. *Elsevier*.
- Procesos y tecnologías para el tratamiento de lodos*. (n.d.-a). Retrieved June 3, 2020, from <https://blog.condorchem.com/tratamiento-de-lodos/>
- Procesos y tecnologías para el tratamiento de lodos*. (n.d.-b). Retrieved June 2, 2020, from <https://blog.condorchem.com/tratamiento-de-lodos/>
- Ramos, S., Homem, V., & Santos, L. (2019). Simultaneous determination of synthetic musks and UV-filters in water matrices by dispersive liquid-liquid microextraction followed by gas chromatography tandem mass-spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1590, 47–57. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.01.013>
- Rebeca, A., Serna, L., Elvira, S. P., Bolado, S., Irusta, R., Ortiz, S., Paramo, S. M., Hernando, N., Guzmán, D. A. G., Lemus, N. P., Curbelo, A. D., & Muñoz, R. (n.d.). *Tratamiento de contaminantes emergentes en sistemas de tratamiento de aguas residuales y lodos*. https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/308120/NDLCG_TESIS.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Requena, A., Quintanilla, R., Bolarín, J. M., Vázquez, A., Bastida, A., Zúñiga, J., & Tomás, L. M. (n.d.). “*Nuevas Tecnologías y Contaminación de Atmósferas para PYMEs*.” Retrieved June 16, 2020, from <https://www.um.es/LEQ/Atmosferas/Ch-VI-1/C61s4p1.htm>

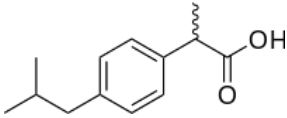
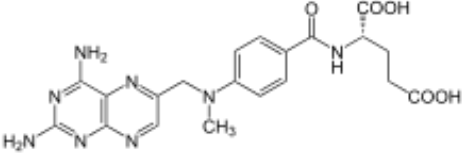
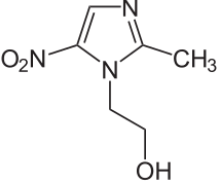
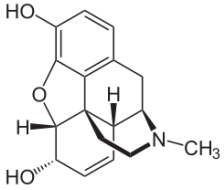
- Rizzetti, T. M., de Souza, M. P., Prestes, O. D., Adaime, M. B., & Zanella, R. (2018). Optimization of sample preparation by central composite design for multi-class determination of veterinary drugs in bovine muscle, kidney and liver by ultra-high-performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometry. *Food Chemistry*, 246(November 2017), 404–413. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.11.049>
- Rocha-Gutiérrez, B. A., Peralta-Pérez, M. D. R., & Zavala-Díaz de la Serna, F. J. (2015). Revisión global de los contaminantes emergentes pbde y el caso particular de México. *Revista Internacional de Contaminacion Ambiental*, 31(3), 311–320.
- Santana-Viera, S., Tuček, J., Torres-Padrón, M. E., Sosa-Ferrera, Z., Santana-Rodríguez, J. J., & Halko, R. (2020). Cytostatic compounds in sludge and sediment: extraction and determination by a combination of microwave-assisted extraction and UHPLC–MS/MS. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. <https://doi.org/10.1007/s00216-020-02600-0>
- Serrano A. (2010). Indicaciones de los hipolipemiantes. *Sistema Nacional de Salud*, 34.
- Tejada, C., Quiñonez, E., & Peña, M. (2014). Contaminantes Emergentes en Aguas: Metabolitos de Fármacos. Una Revisión. *Revista Facultad de Ciencias Básicas*, 10(1), 80. <https://doi.org/10.18359/rfcb.341>
- Teknocroma. (n.d.). *Extracción en Fase Sólida*. teknokroma.es/UserFiles/Filtracion/682.pdf
- Tipo de lodos. (n.d.). Retrieved June 3, 2020, from <https://www.lenntech.es/tipo-de-lodos.htm>
- Tu, X., & Chen, W. (2018). A review on the recent progress in matrix solid phase dispersion. *Molecules*, 23(11), 1–13. <https://doi.org/10.3390/molecules23112767>
- Vallecillos, L., Borrull, F., & Pocurull, E. (2015). Recent approaches for the determination of synthetic musk fragrances in environmental samples. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, 72, 80–92. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2015.03.022>
- Yadav, M. K., Gerber, C., Saint, C. P., Van den Akker, B., & Short, M. D. (2019). Understanding the Removal and Fate of Selected Drugs of Abuse in Sludge and Biosolids from Australian Wastewater Treatment Operations. *Engineering*, 5(5), 872–879. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2019.07.012>

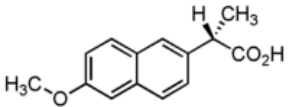
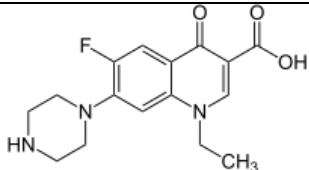
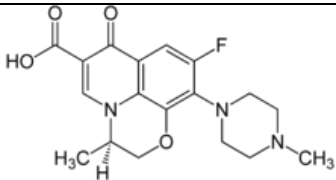
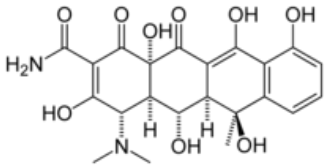
8. Anexo

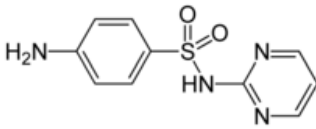
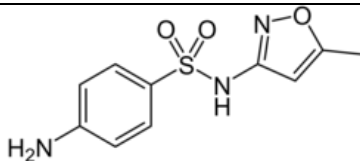
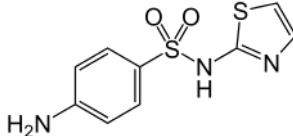
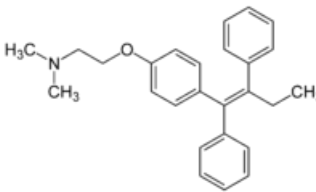
Tabla A1: Productos farmacéuticos analizados en diferentes estudios revisados

Productos farmacéuticos					
Compuesto	Estructura	Fórmula molecular	Peso molecular (g/mol)	Función / Uso	Referencia
5-Fluorouracilo		$C_4H_3FN_2O_2$	130,08	Antimetabolito usado en el tratamiento del cáncer	Santana-Viera et al., 2020
Ciclofosfamida		$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$	261,09	Antineoplásico e inmunodepresor	Santana-Viera et al., 2020
Ciprofloxacino		$C_{17}H_{18}FN_3O_3$	331,35	Antibiótico, activo contra bacterias gram-positivas y gram-negativas	Bisognin et al., 2019 Black et al., 2019
Clindamicina		$C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$	424,98	Antibiótico, activo contra cocos gram-positivos aerobios y bacilos gram-negativos anaerobios)	Bisognin et al., 2019

Productos farmacéuticos (continuación de la tabla A1)					
Compuesto	Estructura	Fórmula molecular	Peso molecular (g/mol)	Función / Uso	Referencia
Codeína		$C_{18}H_{21}NO_3$	299,36	Analgésico, sedante y antitusígeno. Considerado como narcótico también	(Yadav et al., 2019)
Diclofenaco		$C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$	296,15	Antiinflamatorio y analgésico	(Malvar et al., 2020) (Pérez-Lemus et al., 2020)
Etopósido		$C_{29}H_{32}O_{13}$	588,56	Inhibir la multiplicación de las células tumorales	(Santana-Viera et al., 2020)
Fenbendazol		$C_{15}H_{13}N_3O_2S$	299,35	Utilizado contra los parásitos gastrointestinales	(Bisognin et al., 2019)
Gemcitabina		$C_9H_{11}F_2N_3O_4$	263,20	Agente quimioterápico para el tratamiento de distintos tipos de cáncer	(Santana-Viera et al., 2020)

Productos farmacéuticos (continuación de la tabla A1)					
Compuesto	Estructura	Fórmula molecular	Peso molecular (g/mol)	Función / Uso	Referencia
Ibuprofeno		$C_{13}H_{18}O_2$	206,29	Antiinflamatorio no esteroideo, utilizado como antipirético, analgésico y antiinflamatorio.	(Malvar et al., 2020) (Pérez-Lemus et al., 2020)
Metotrexato		$C_{20}H_{22}N_8O_5$	454,44	Tratamiento del cáncer y de enfermedades autoinmunes	(Santana-Viera et al., 2020)
Metronidazol		$C_6H_9N_3O_3$	171,16	Antiparasitario. Tratamiento de las infecciones provocadas por protozoarios y bacterias anaeróbicas	(Bisognin et al., 2019)
Morfina		$C_{17}H_{19}NO_3$	285,34	Potente droga opiácea usada frecuentemente en medicina como analgésico	(Yadav et al., 2019)

Productos farmacéuticos (continuación de la tabla A1)					
Compuesto	Estructura	Fórmula molecular	Peso molecular (g/mol)	Función / Uso	Referencia
Naproxeno		$C_{14}H_{14}O_3$	230,26	Antiinflamatorio no esteroideo, utilizado como antipirético, analgésico y antiinflamatorio.	(Pérez-Lemus et al., 2020)
Norfloxacinó		$C_{16}H_{18}FN_3O_3$	319,33	Antibiótico, indicado casi exclusivamente en el tratamiento de las infecciones urinarias	(Bisognin et al., 2019)
Ofloxacinó		$C_{18}H_{20}N_3FO_4$	361,37	Antibiótico, efectivo en contra de un gran número de bacterias gram positivas y gram negativas	(Bisognin et al., 2019) (Black et al., 2019)
Oxitetraciclina		$C_{22}H_{24}N_2O_9$	460,43	Antibiótico de amplio espectro	(Bisognin et al., 2019)

Productos farmacéuticos (continuación de la tabla A1)					
Compuesto	Estructura	Fórmula molecular	Peso molecular (g/mol)	Función / Uso	Referencia
Sulfadiazina		$C_{10}H_{10}N_4O_2S$	250,28	Antibiótico, usado principalmente para el tratamiento de infecciones urinarias	(Bisognin et al., 2019)
Sulfametoxazol		$C_{10}H_{11}N_3O_3S$	253,28	Antibiótico	(Bisognin et al., 2019; Malvar et al., 2020)
Sulfatiazol		$C_9H_9N_3O_2S_2$	255,32	Antimicrobiano de acción rápida	(Bisognin et al., 2019)
Tamoxifeno		$C_{26}H_{29}NO$	371,51	Modulador selectivo de los receptores estrogénicos. Terapia complementaria para el cáncer de mama	(Santana-Viera et al., 2020)

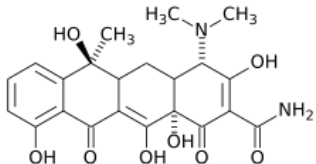
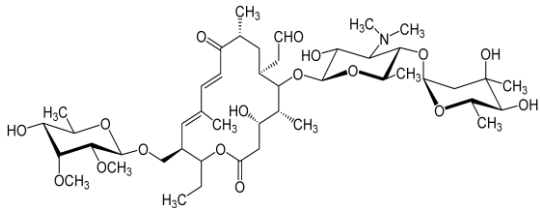
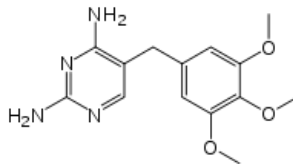
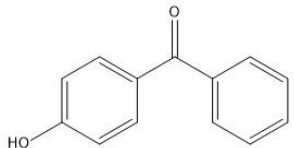
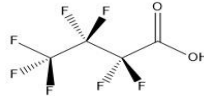
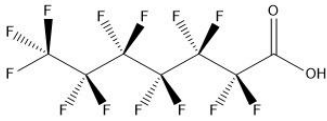
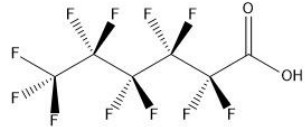
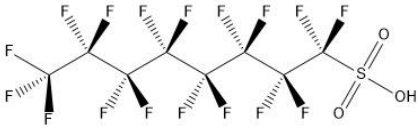

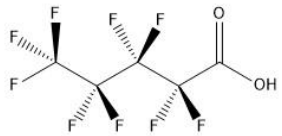
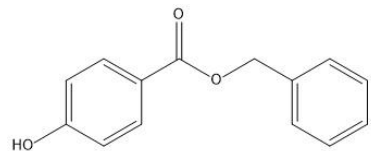
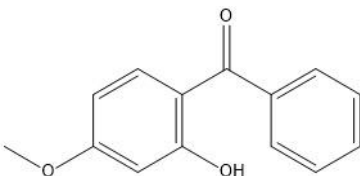
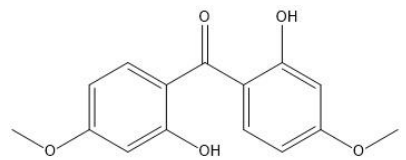
Productos farmacéuticos (continuación de la tabla A1)					
Compuesto	Estructura	Fórmula molecular	Peso molecular (g/mol)	Función / Uso	Referencia
Tetraciclina		$C_{22}H_{24}N_2O_8$	444,43	Antibiótico de amplio espectro antimicrobiano	(Bisognin et al., 2019)
Tilosina		$C_{46}H_{77}NO_{17}$	916,10	Antibiótico para animales (ovejas, cabras, cerdos, aves...)	(Bisognin et al., 2019)
Trimetoprima		$C_{14}H_{18}N_4O_3$	290,32	Antibiótico bacteriostático de uso casi exclusivo en el tratamiento de infecciones urinarias	

Tabla A2: Productos de cuidado personal analizados en diferentes estudios revisados

Productos de cuidado personal					
Compuesto	Estructura	Fórmula molecular	Peso molecular (g/mol)	Función / Uso	Referencia
4-hidroxibenzofenona		$C_{13}H_{10}O_2$	198,22	Filtro UV	(Abril et al., 2020)
Ácido perfluorobutanoico		$C_4HF_7O_2$	214,04	Compuestos perfluoroalquilos	(Abril et al., 2020) (Black et al., 2019)
Ácido perfluoroheptanoico		$C_7HF_{13}O_2$	364,06		
Ácido perfluorohexanoico		$C_6HF_{11}O_2$	314,05		
Ácido perfluorooctanosulfónico		$C_8HF_{17}O_3S$	500,13		

Productos de cuidado personal (continuación de tabla A2)					
Compuesto	Estructura	Fórmula molecular	Peso molecular (g/mol)	Función / Uso	Referencia
Ácido perfluorooctanoico		$C_8HF_{15}O_2$	414,07	Compuestos perfluoroalquilos	(Abril et al., 2020) (Black et al., 2019)
Ácido perfluoropentanoico		$C_5HF_9O_2$	264,05		(Abril et al., 2020)
Bencilparabeno		$C_{14}H_{12}O_3$	228,25	Conservante	(Abril et al., 2020)
Benzofenona-3 (oxibenzona)		$C_{14}H_{12}O_3$	228,25	Filtros UV orgánicos	(Abril et al., 2020) (Black et al., 2019)
Benzofenona-6 (2,2'-Dihidroxi-4,4'-Dimetoxibenzofenona)		$C_{15}H_{14}O_5$	274,27		(Abril et al., 2020)

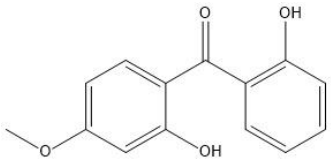
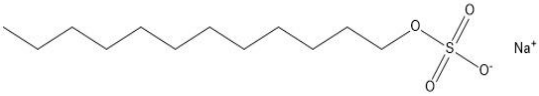
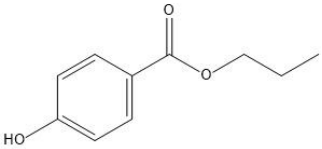
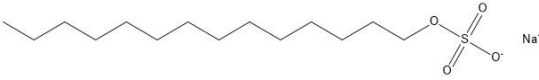
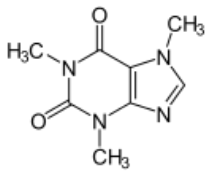
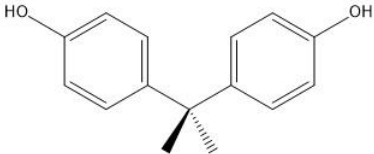
Productos de cuidado personal (continuación de tabla A2)					
Compuesto	Estructura	Fórmula molecular	Peso molecular (g/mol)	Función / Uso	Referencia
Benzofenona-8 (dioxibenzona)		$C_{14}H_{12}O_4$	244,25	Filtro UV orgánicos	(Abril et al., 2020)
Dodecilsulfato sódico		$C_{12}H_{25}NaO_4S$	288,38	Tensoactivo aniónico	
Propilparabeno		$C_{10}H_{12}O_3$	180,20	Conservante	(Abril et al., 2020) (Pérez-Lemus et al., 2020)
Tetradecilsulfato sódico		$C_{14}H_{29}NaO_4S$	316,43	Tensoactivo aniónico	(Abril et al., 2020)

Tabla A3: Otros productos de cuidado personal analizados en muestras de lodo

OTROS					
Compuesto	Estructura	Fórmula molecular	Peso molecular (g/mol)	Función / Uso	Referencia
Cafeína		$C_8H_{10}N_4O_2$	194,19	Droga psicoactiva, estimulante del sistema nervioso central	(Bisognin et al., 2019; Malvar et al., 2020)
Bisfenol A		$C_{15}H_{16}O_2$	228,29	Plastificante	(Abril et al., 2020) (Black et al., 2019) (Pérez-Lemus et al., 2020)

