

Detección de productos de degradación de fármacos, presentes en aguas residuales

Detection of pharmaceutical degradation products present in wastewater

E. Pantoja¹, A. D. A. Curiel², L. E. Pérez², E. Segovia³, M. R. Galindo⁴

¹ Departamento de Biología Experimental, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato, Guanajuato, México.

² Departamento de Ingeniería Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato, Guanajuato, México.

³ Maestría en Ciencia de Nanomateriales, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato, Guanajuato, México

⁴ Investigadora por México adscrita División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato, Guanajuato, México
mr.galindo@ugto.mx

Resumen

Se plantea la utilización de nanomateriales de carbono para la modificación de electrodos convencionales con el fin de proponer métodos portables y eficientes para la detección de contaminantes orgánicos persistentes (COP) derivados del metabolismo y residuos farmacológicos en aguas residuales, para los cuales la regulación de su remoción se encuentra escasamente estudiada y que representan un peligro potencial para los ecosistemas acuáticos y la salud humana.

Se llevó a cabo una detección electroquímica de fármacos contaminantes emergentes, específicamente paracetamol, p-aminofenol y levonorgestrel, empleando electrodos de carbón vítreo y electrodos serigrafiados. Estos dispositivos fueron seleccionados por su eficiencia electroquímica, facilidad para el paso de corriente eléctrica, buena conductividad y sensibilidad del sistema. Las tintas, empleadas en los electrodos serigrafiados, fueron previamente preparadas, conteniendo materiales carbonosos funcionales que facilitan la transferencia de electrones al aplicar corriente eléctrica, lo que resulta clave para la detección precisa de compuestos farmacéuticos en solución. A lo largo del experimento, se realizaron mediciones en diferentes días y tiempos de análisis, lo cual permitió estudiar la estabilidad y reproducibilidad de los sensores empleados. Las técnicas utilizadas para cuantificar las concentraciones de los analitos fueron la voltametría cíclica (VC) y la cronoamperometría (CA), las cuales se aplicaron con el objetivo de obtener curvas de calibración a partir de las reacciones redox involucradas en los procesos, y posteriormente, determinar los límites de detección (LOD) y cuantificación (LOQ) de cada sustancia. Estas herramientas electroquímicas proporcionaron datos valiosos para evaluar la sensibilidad de cada electrodo y tinta en la detección de los fármacos objetivo. El caso de estudio incluyó tres compuestos con relevancia ambiental significativa. En primer lugar, el paracetamol, un analgésico de uso común, es considerado seguro en dosis terapéuticas, pero en concentraciones elevadas puede causar necrosis hepática aguda. Además, durante su metabolismo se forma el p-aminofenol (PAP), una impureza con efectos nefrotóxicos y problemas gestacionales. El p-aminofenol también puede encontrarse como residuo en el producto comercial final, afecta su seguridad y estabilidad. Ambos compuestos han sido frecuentemente detectados en aguas residuales, y su resistencia a los tratamientos convencionales dificulta su eliminación. Por otra parte, el levonorgestrel, una hormona sintética utilizada como anticonceptivo, ha sido identificada como un disruptor endocrino potencial en ambientes acuáticos, incluso en concentraciones muy bajas (ng/L). Su estructura química le confiere estabilidad y capacidad de bioacumulación, lo que representa un riesgo ecológico para organismos acuáticos, especialmente por su interferencia en funciones reproductivas. Al igual que los otros dos compuestos, su presencia en cuerpos de agua evidencia la necesidad urgente de métodos analíticos sensibles que permitan su monitoreo continuo y efectivo. Los resultados obtenidos aportan evidencia sobre la viabilidad de emplear esta estrategia en el desarrollo de herramientas de monitoreo ambiental de bajo costo, con aplicación directa en el análisis de aguas contaminadas por residuos farmacológicos.

Palabras clave: Paracetamol, p-aminofenol, levonorgestrel, sensores amperométricos, nanoestructuras de carbono.

Introducción

En las últimas décadas, la creciente presencia de contaminantes orgánicos persistentes (COPs) en aguas residuales ha despertado una profunda preocupación en la comunidad científica, especialmente aquellos que provienen del metabolismo y desecho de productos farmacéuticos. Estos compuestos, caracterizados por su alta estabilidad química, resisten los procesos de degradación naturales y tecnológicos, lo que les permite permanecer activos durante largos periodos y acumularse en cuerpos de agua, suelos y organismos vivos. A pesar de su peligrosidad, y su control, la regulación aún es escasa, lo que representa una amenaza silenciosa pero latente para los ecosistemas y la salud humana. Particularmente, los residuos farmacológicos han cobrado relevancia como una categoría de COP's emergentes. El consumo masivo de medicamentos ha aumentado de manera evidente a nivel mundial, acelerado recientemente por la pandemia de COVID-19, que provocó un auge en la producción y uso indiscriminado de fármacos. Esto ha resultado en un incremento en el consumo y desecho inadecuado de productos farmacéuticos que terminan siendo vertidos en aguas residuales sin el tratamiento debido [2]. Estudios como el de Rivera, M. (2011) advierten sobre los riesgos ambientales y sanitarios de esta tendencia, señalando que incluso concentraciones en niveles mínimos (nanogramos por litro) pueden tener efectos a largo plazo en el ecosistema y organismos habitantes, exponiendo a efectos toxicológicos a las formas de vida animales y humanas que las consumen [2, 3]. Estos efectos, aunque poco estudiados, se han vuelto motivo de preocupación debido a la creciente contaminación del agua.

Tanto la disposición inadecuada de fármacos como las emisiones domésticas de producto del metabolismo humano y de animales contribuyen a la bioacumulación de estos en la naturaleza. Una vez ingeridos, los medicamentos son metabolizados en el organismo, principalmente por el hígado y en menor medida por los riñones, posteriormente son excretados en la orina o la bilis. Este proceso tiene como objetivo la modificación química de las moléculas con el fin de aumentar la hidrosolubilidad de los compuestos activos, siendo que el excipiente es comúnmente soluble, para así facilitar su eliminación. No obstante, sólo una parte de los medicamentos ejerce su acción farmacológica, mientras que la mayor parte (30-90% de las dosis orales) es metabolizada [3, 4]. Muchos de estos compuestos llegan como metabolitos con o sin actividad biológica, e incluso intactos o sin alteraciones a las redes de alcantarillado, lo que desencadena una descarga constante y compleja de sustancias químicas en las plantas de tratamiento de aguas, las cuales una vez disueltas, pueden influir directamente afectando vías metabólicas específicas de los organismos en contacto, o interaccionando entre sí y con productos de deshecho industrial, dando lugar a nuevos productos de transformación química tras la exposición a procesos en condiciones ambientales naturales como fotólisis y biodegradación [2].

Los efectos toxicológicos de los residuos farmacológicos, generalmente se descartan como letales dadas las bajas concentraciones, no obstante, la mortalidad es posible tras una exposición prolongada. En ese sentido, la llegada continua de este tipo de residuos conlleva una bioacumulación en flora y fauna de los ecosistemas [2]. Se incluyen casos reportados de anemia, estrés oxidativo, resistencia a medicamentos, depleción de sistemas antioxidantes, disbiosis, alteraciones enzimáticas hepáticas y tiroideas, genotoxicidad, mutagenicidad y anomalías en la expresión genética y mecanismos inmunológicos, daño reproductivo y citopatológico, disrupción endócrina, cambios en el comportamiento, reducción de la producción embrionaria, así como una disminución en la densidad poblacional y la diversidad de especies, especialmente acuáticas [2, 4].

Desafortunadamente, la normatividad actual de México carece de una regulación precisa destinada al control de microcontaminantes como los residuos farmacológicos y subproductos de degradación. Dentro de la actual vigente NOM-001-SEMARNAT-2021 que establece los límites permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales [5], no existe una delimitación adecuada, a pesar de clasificar efectos toxicológicos y biológico-infecciosos dentro de la NOM-052-SEMARNAT-2005 para el listado de residuos peligrosos [6].

Como consecuencia, los procesos actuales de depuración no están diseñados para eliminar por completo estos contaminantes y los métodos convencionales para su análisis y detección representan una limitante en cuanto a tiempo, costos y efectividad, lo cual, aunado a su resistencia química y su alta solubilidad en agua, favorecen su infiltración en mantos acuíferos, ríos y, eventualmente, en el agua potable. Esto implica que los procesos de purificación o descontaminación no son aplicables de manera continua ni uniforme, debido a la variabilidad en las concentraciones de dichos fármacos en distintos cuerpos de agua, así como a la inmensa diversidad de compuestos farmacéuticos existentes y la mezcla involuntaria de los mismos en el agua residual, que obstaculiza el desarrollo de una metodología adecuada para la detección, cuantificación y eliminación de estos compuestos en aguas de reúso.

En este trabajo se abordan como casos de estudio el paracetamol, el p-aminofenol (PAP) y el levonorgestrel, tres compuestos farmacéuticos de uso común que han sido identificados como contaminantes emergentes de interés de estudio. [7] El paracetamol, aunque ampliamente considerado seguro en dosis terapéuticas, puede ocasionar necrosis hepática aguda en situaciones de sobredosis. Durante su metabolismo hepático, se genera el p-aminofenol, una impureza intermedia con toxicidad potencial, particularmente asociada a efectos nefrotóxicos y neonatales. [8] Esta sustancia no solo representa un riesgo toxicológico en el ambiente, sino que también puede aparecer como contaminante en la síntesis de paracetamol comercial, afectando tanto la eficacia como la seguridad del producto, y siendo difícil de eliminar mediante procesos convencionales. Por otro lado, el levonorgestrel, un principio activo ampliamente utilizado como anticonceptivo hormonal de emergencia, ha sido detectado en diversos cuerpos de agua debido a su persistencia y estabilidad. Este fármaco, perteneciente al grupo de los esteroides sintéticos, puede actuar como un disruptor endocrino en organismos acuáticos incluso en concentraciones mínimas (nanogramos por litro), afectando procesos reproductivos en peces y otros vertebrados. Su estructura lipofílica le permite acumularse en tejidos biológicos, lo que aumenta su potencial de bioacumulación. [8] A pesar de su amplio uso y su impacto potencial en la fauna acuática y en la salud humana, existen pocas normativas que regulen su concentración en aguas residuales y potables, lo que resalta la necesidad urgente de métodos sensibles y eficientes para su monitoreo ambiental. En el medio ambiente, el paracetamol y sus metabolitos han sido detectados frecuentemente en cuerpos de agua, y se ha demostrado su persistencia incluso después de tratamientos convencionales. Esto genera preocupación por su potencial bioacumulación y los efectos ecotoxicológicos que podrían surgir a largo plazo. En estudios recientes, se ha propuesto el uso de tecnologías basadas en sensores electroquímicos, particularmente sensores amperométricos, para la detección de fármacos en el medio ambiente. [9] Estos sensores funcionan midiendo la corriente eléctrica generada por una reacción de oxidación-reducción, la cual es proporcional a la concentración del analito en una muestra. Su aplicación ha demostrado ser eficaz, rápida, económica y sensible, permitiendo la cuantificación precisa de contaminantes a niveles traza.

La voltamperometría cíclica y la cronoamperometría son técnicas electroquímicas clave en la detección de los contaminantes que se estarán analizando. La primera consiste en barrer el potencial de trabajo del electrodo en ciclos definidos, observando la respuesta de corriente en función del voltaje aplicado. Esta técnica permite identificar procesos redox específicos y caracterizar el comportamiento electroquímico del analito. Por otro lado, la cronoamperometría implica aplicar un potencial constante y registrar la corriente a lo largo del tiempo, lo que resulta útil para estudiar procesos de difusión y calcular parámetros como el límite de detección (LOD) y el límite de cuantificación (LOQ), fundamentales para validar un método analítico [13]. Además, la incorporación de nanomateriales como el óxido de tungsteno ($\text{WO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) y las nanoestructuras de carbono como el grafeno, nanotubos, nanoesferas, óxidos de grafeno y fullerenos en sensores ha permitido mejorar la sensibilidad, selectividad y estabilidad de estos dispositivos.

En particular, las nanoesferas de carbono son un campo de exploración potencial, pues su formación y propiedades permiten encontrar en ellas soluciones alternativas a problemáticas ambientales. Por su parte, las nanoesferas de carbono por su gran versatilidad en forma, textura, porosidad y tamaño, son un material que posee características únicas que le confieren un uso potencial en la industria. Existen diferentes metodologías para su síntesis, no obstante, el método de carbonización hidrotermal (HTC), es promisorio en términos económicos y ambientales, por su ventaja en el uso de reactivos, condiciones como temperatura, presión, tiempo de residencia y pH, generan cambios notorios en los materiales que, a partir de su estudio, pueden ser utilizados en la remoción de contaminantes, como catalizadores y en este caso, como conductores. [10]

Las nanoesferas de carbono exhiben una resistencia y una conductividad excepcionales, debidas a la alta energía de enlace entre los átomos de carbono. Las propiedades de las nanoesferas dependen en gran medida de su estructura: mientras que algunos tipos de nanotubos exhiben una alta conductividad eléctrica, otros son semiconductores. [11] Los nanotubos pueden modificarse químicamente (funcionalización) para adaptarlos a diferentes aplicaciones. Sus propiedades son de interés en muchas áreas de la tecnología, como electrónica, óptica, materiales compuestos (que reemplazan o complementan las fibras de carbono), la nanotecnología y otras aplicaciones en la ciencia de materiales. Gracias a su estructura, resistencia mecánica y propiedades electrónicas, amplifican las señales electroquímicas y optimizan la interacción con el analito. [12] Estos avances ofrecen nuevas rutas para el monitoreo ambiental en tiempo real y la detección temprana de contaminantes farmacéuticos. La síntesis de estas nanoestructuras mediante métodos electroquímicos también aporta ventajas significativas, como el control preciso de tamaño y forma, y bajo costo energético. Técnicas como la deposición electroquímica, la electrosíntesis o la electroprecipitación permiten fabricar materiales funcionales con propiedades adaptadas para aplicaciones específicas. [11] En este contexto, la investigación en sensores basados en nanomateriales representa una alternativa prometedora frente a las limitaciones de los métodos tradicionales de tratamiento y detección. Pese a los

avances tecnológicos, no existen actualmente normas en México ampliamente adoptadas que establezcan límites aceptables de concentración de residuos de fármacos en agua potable o residual, lo que impide una vigilancia efectiva y una acción preventiva coordinada. Esta falta de regulación, combinada con la exposición crónica a cócteles de fármacos, pone en riesgo la salud humana y la integridad de los ecosistemas, especialmente cuando se desconoce el efecto sinérgico de múltiples compuestos en niveles subclínicos.

Metodología Experimental

Preparación de tintas

Se utilizaron tintas conductivas con nanoesferas de carbono (Material P-KNO₃3M-5V-2-Cu) previamente sintetizadas por el grupo de investigación siguiendo la metodología detallada por Kashina et al., 2020 [18]. Los nanomateriales se fabricaron mediante síntesis electroquímica utilizando dos electrodos: como ánodo una varilla de grafito puro 99.9995 % (Marca Alfa Aesar), y un alambre de cobre como cátodo. De manera general, ambos electrodos (ánodo y cátodo) fueron sumergidos en una solución de electrolito soporte KNO₃ 3M y se conectaron a una fuente de poder de corriente directa (Stereon, DC Power Supply) que suministró un potencial constante de 5V durante 1 hora aplicado a 2cm de separación entre electrodos. De esta manera se obtuvieron esferas de aproximadamente 50 nm, junto con la presencia residual de óxido de grafeno. [16]

Se colocó 0.1 g del material de carbono dentro de microtubos de plástico de 2 ml, se agregó un volumen inicial de 95 µL de C₃H₈O y fueron sometidos a un baño de ultrasonido marca LUZEREN modelo PS-10A durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió por segunda ocasión 100 µL de C₃H₈O y nuevamente fueron colocados en el baño de ultrasonido, reduciendo el tiempo a 15 minutos a temperatura ambiente. A todas las muestras se les fue adicionado, además, 5 µL de Nafion proveniente de Sigma-Aldrich en conjunto con 100 µL de C₃H₈O. La formulación se realizó en dos ocasiones debido a la gran cantidad de electrodos utilizados. [17] En caso de que la formulación anteriormente descrita presente una consistencia seca o demasiado grumosa, agregar 50 µL de C₃H₈O y colocar en el baño ultrasónico 20 minutos. Repetir si es necesario.

Preparación de disoluciones

A manera de simulación de Condiciones Fisiológicas y Ambientales para la evaluación de Fármacos, con el propósito de replicar condiciones representativas del paso de los medicamentos a través del metabolismo, se prepararon soluciones acuosas sintéticas de los principios activos estudiados (paracetamol y su derivado p-aminofenol, y levonorgestrel).

Se preparó una disolución que simula el jugo gástrico disolviendo 0.333 ml de HCl en agua destilada en un matraz aforado de 25 ml, logrando una concentración de 0.16 M, correspondiente a la encontrada en el jugo gástrico. Esta solución se transfirió a un vaso de precipitado, donde se agregó un comprimido del fármaco y se agitó a 25 °C durante 8 horas para simular su degradación en el cuerpo humano. Se tomaron alícuotas de 0.5 ml y 1 ml cada hora: la primera se aforó a 5 ml para caracterizar y analizar en FTIR y UV-Vis, y la segunda con 10 ml para caracterizar mediante el potenciostato/galvanostato. [17]

Las disoluciones fueron sometidas a agitación magnética continua durante tiempos controlados y mantenidas a dos temperaturas distintas: 25 °C, representando condiciones ambientales estándar, y 37 °C, temperatura que se aproxima a la fisiológica humana. Esta estrategia experimental permitió analizar el efecto de la temperatura y del tiempo de exposición sobre la estabilidad y comportamiento de los fármacos. La duración de la agitación fue establecida con base en parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos característicos de cada compuesto, considerando sus fases de absorción, metabolismo y eliminación en el organismo humano. • Paracetamol: alcanza concentraciones plasmáticas máximas entre 30 a 60 minutos tras su administración oral. Su vida media de eliminación es de aproximadamente 2 a 4 horas, siendo metabolizado principalmente en el hígado y excretado por vía renal. Por ello, los ensayos se diseñaron en un intervalo temporal que abarca tanto la fase de absorción como la de eliminación inicial. • Levonorgestrel: presenta una absorción rápida, con niveles máximos en plasma a los 90 minutos y una vida media de eliminación de 20 a 24 horas. Este perfil justifica tiempos prolongados de agitación para observar posibles procesos de degradación o transformación química bajo condiciones simuladas de fluido gástrico. [17]

Preparación de electrodos

Electrodos carbón vítreo modificado (CVM)

A tres electrodos de carbón vítreo (uno para cada fármaco) se les colocó 10 μL de tinta variando el tipo de distancia a 0.5, 1 y 2 cm respectivamente utilizando el método Drop-casting. Adicionalmente, tras el secado, se colocaron otros 5 μL de tinta y fueron puestos en reposo esperando su total secado durante 24 horas aproximadamente.

Electrodos serigrafiados modificado (SEM)

La tinta fue colocada por separado en 3 electrodos serigrafiados, uno para cada fármaco, en porciones de 3 microlitros procurando que la tinta no se derramara fuera del área superficial del electrodo de trabajo.

Técnicas electroquímicas

Voltametría cíclica

La voltamperometría cíclica utilizada para el análisis de la variación de corriente conforme se modifica su potencial permite modelar un sistema electroquímico y observar los cambios que ocurren en el sistema [14, 15].

Para analizar las muestras se utilizó el potenciostato *®SP-150 Potentiostat BioLogic* en 3 electrodos diferentes: de vidrio con película conductora FTO-ITO, de carbón vítreo y serigrafiado. Para los 2 primeros electrodos se montó un sistema que consistió en una celda electrolítica con una solución buffer de fosfatos a $\text{pH}=5$. El sistema de 3 electrodos, compuesto por un electrodo auxiliar o contra electrodo de platino, electrodo de trabajo de carbón vítreo (fig.1a) de un círculo de 3mm de diámetro modificado con la tinta catalítica y un electrodo de referencia (Ag/AgCl), se dispuso dentro de la celda con solución electrolítica. El electrodo de trabajo fue conectado inicialmente y desconectado al último, siguiendo el protocolo estándar para una medición estable.

De manera similar, el electrodo serigrafiado (fig. 1b) consta de un electrodo de trabajo de carbono de 5x4mm, modificado con la tinta catalítica, un contraelectrodo de carbono, así como un electrodo de referencia (Ag/AgCl), sobre una base de PET.

Los datos arrojados fueron procesados por el software *EC-Lab®*, donde se monitorearon factores como potencial aplicado y carga acumulada. Posteriormente, las gráficas obtenidas fueron generadas utilizando el lenguaje de programación Python.

Tras cada medición, se procedió al enjuague inmediato de los electrodos con agua desionizada para eliminar residuos del analito, y su secado al aire.



Figura 1. a) Electrodo de carbón vítreo. b) Electrodo serigrafiado.

Cronoamperometría

La cronoamperometría es una técnica electroanalítica basada en la medición de la corriente debida a la difusión en función del tiempo, después de aplicarse un escalón de potencial. Una aplicación importante en la cronoamperometría es la evaluación de los coeficientes de difusión de especies electroactivas en soluciones. [11]

De igual manera, para analizar las muestras se utilizó el potenciostato *®SP-150 Potentiostat BioLogic* utilizando los electrodos antes mencionados, bajo el software *EC-Lab®*, donde se variaron factores como velocidad de barrido y número de ciclos.

Análisis de temporalidad

Se realizó un análisis de temporalidad con el objetivo de evaluar la estabilidad y eficiencia en el tiempo del funcionamiento de los electrodos de carbón vítreo y serigrafiados modificados con nanoestructuras de carbono, permitiendo determinar el periodo de detección de estos.

El análisis de temporalidad consta de un proceso en donde se examina cómo se utiliza el tiempo en diversas actividades para comprender su eficacia y optimizar su uso, esto implica registrar, medir y evaluar cómo se asigna el tiempo a diferentes tareas con la finalidad de identificar mejoras y aumentar la productividad. Para el análisis de temporalidad se analizó meticulosamente el funcionamiento de los electrodos tanto serigrafiados como de carbón vítreo, permitiendo, como su nombre lo dice, observar su funcionalidad a lo largo del tiempo, en este caso específico, días de diferencia para los tres fármacos que se analizaron, permitiendo determinar tanto su funcionamiento al ser detectados en aguas residuales, así como el periodo de detección de cada uno. Para este punto, se utilizó la Voltametría cíclica como primer método de análisis electroquímico colocando parámetros específicos con una velocidad de barrido de 50 mV/s para cada prueba, así como un ciclo por prueba y un potencial inicial de cero hasta un potencial de 2 volts. Se comenzaron a realizar estos análisis desde el primer día de interacción, comenzando con el paracetamol, seguido por el p-aminofenol y el Levonorgestrel. Para cada prueba se decidió prepara una solución buffer de fosfatos 0.05 molar, con un pH resultante de 6, en donde se colocaban en una celda 10 ml de la solución y se acomodaban estratégicamente los electrodos para que no tuvieran contacto con la superficie de la celda, y seguido se adicionaron alícuotas de 100 o 20 μL , esto dependiendo de la sensibilidad del electrodo y la concentración del fármaco.

En la cronoamperometría, se obtuvo un análisis de intensidad de corriente con respecto al tiempo, con un potencial de oxidación fijo a 0.5V, aplicando una intensidad constante de 2A a 0 mA.

Resultados y discusión

Paracetamol

A continuación, se presentan los resultados obtenidos para la detección de paracetamol con ambos tipos de electrodos modificados. Primero evaluándolo con el electrodo de carbón vítreo modificado (CVM) y luego con el electrodo serigrafiado modificado (ESM).

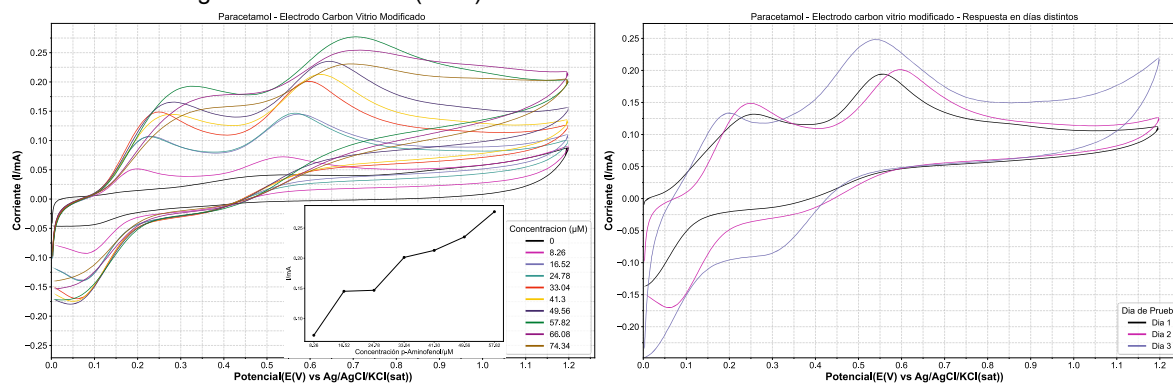


Figura 2. Izquierda - Voltamperograma del paracetamol con adiciones de 100 μL en intervalos de 100 μL . Derecha - Respuesta del electrodo de carbón vítreo modificado frente a una concentración constante (33.04 μM) de paracetamol en diferentes días.

La Figura 2 muestra la respuesta del CVM frente al paracetamol. A la izquierda se presenta el voltamperograma obtenido tras adiciones sucesivas de 100 μL , donde se observa un incremento progresivo en los picos de oxidación y reducción. Este aumento fue parcialmente lineal con respecto a la concentración desde la primera concentración hasta alcanzar los 57.82 μM , después de este intervalo, la respuesta comenzó a desviarse significativamente. En la parte derecha de la figura se muestra la respuesta del electrodo evaluada en diferentes días, donde se aprecia que durante los dos primeros días no hubo cambios notables en la intensidad ni en la posición de los picos, mientras que en el tercer día se observa un aumento en la intensidad y una menor definición de las señales.

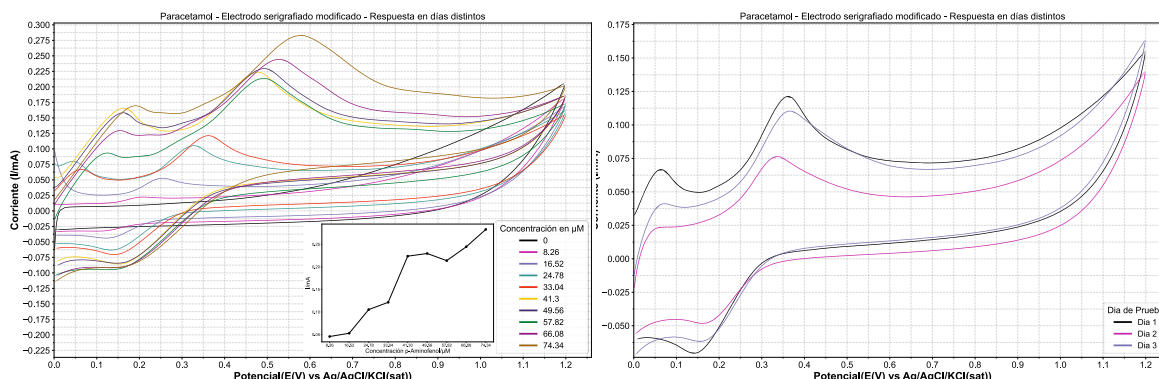


Figura 3. Izquierda - Voltamperograma del paracetamol con adiciones de 100 μL en intervalos de 100 μL . Derecha - Respuesta del electrodo de serigrafado frente a una concentración constante (33.04 μM) de paracetamol en diferentes días.

Por otro lado, la Figura 3 muestra resultados análogos a la Figura 2 pero obtenidos con el ESM. De forma similar, el voltamperograma de la izquierda evidencia un incremento en los picos con cada adición de 100 μL . No obstante, el comportamiento fue aún menos lineal que el observado con el CVM en el mismo intervalo de concentraciones. En cuanto al comportamiento diferentes días (parte derecha), a diferencia del CVM, la definición de las señales del ESM se mantuvo constante durante los tres días. Sin embargo, la intensidad de los picos no mostró una tendencia clara, ya que el segundo día presentó una disminución respecto al primero y tercero, y el tercer día fue ligeramente menor que el primero, lo cual sugiere una respuesta menos predecible a lo largo de los días.

Analizando el comportamiento de ambos electrodos gráfica se observa que el CVM genera señales de mayor intensidad en comparación con el ESM. Además, los picos del CVM se ubican a un potencial más positivo y la claridad de los picos es mayor con el CVM, lo que sugiere una mayor sensibilidad de este electrodo frente al paracetamol.

p -Aminofenol

Se procedió a realizar un análisis similar al hecho con el paracetamol, pero usando p-aminofenol como analito.

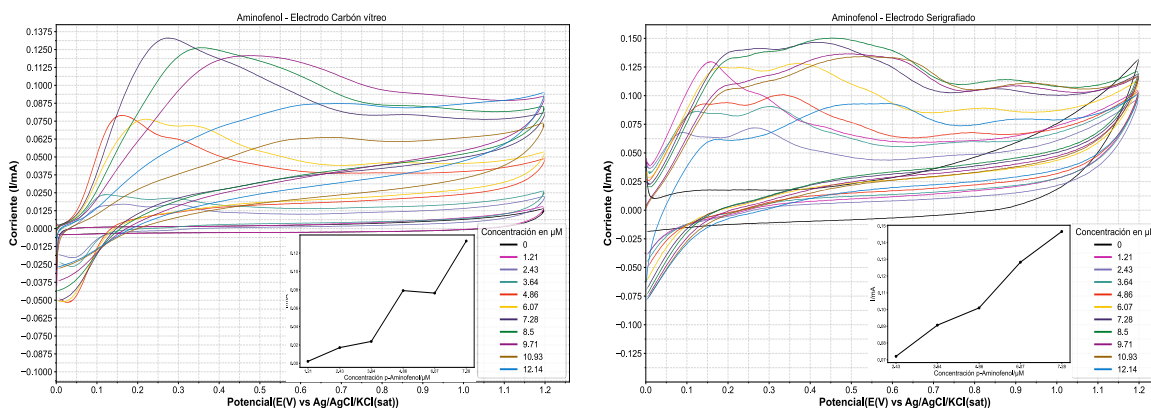


Figura 4. Izquierda - Voltamperograma del aminofenol con adiciones de 100 μL utilizando el electrodo de carbón vítreo. Derecha - Voltamperograma del aminofenol con adiciones de 100 μL utilizando el electrodo serigrafado, ambos electrodos en su primer día de uso.

Observando la Figura 4, se nota de inmediato que la forma y definición de las señales obtenidas con el CVM es mayor a los registrados con el ESM. En este último, se observa la presencia de más de una señal por concentración y una forma más aplanada, asemejando mesetas en lugar de picos bien definidos. A pesar de estas diferencias, ambos electrodos mostraron un comportamiento lineal en la relación entre la concentración y el potencial del pico máximo.

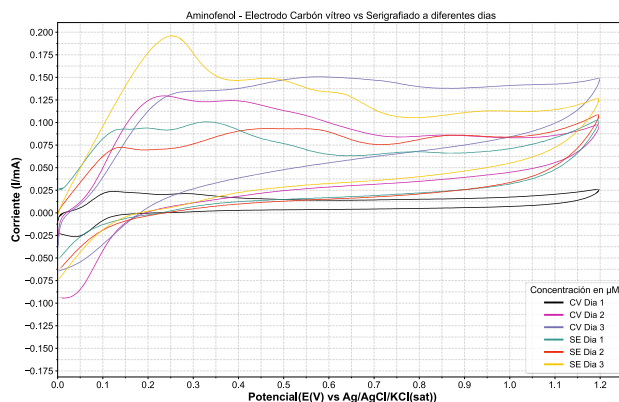


Figura 5. Comparación de ambos electrodos a una concentración constante de aminofenol ($4.86 \mu\text{M}$) en diferentes días.

Sin embargo, el intervalo de linealidad fue más amplio en el caso del CVM ($1.21 - 7.28 \mu\text{M}$) en comparación con el ESM ($2.45 - 7.28 \mu\text{M}$). En cuanto a la intensidad de las señales, ambos mostraron una corriente similar. Para complementar el análisis del aminofenol, la Figura 5 muestra la comparación de ambos electrodos frente a una concentración constante ($4.86 \mu\text{M}$) en diferentes días. En esta gráfica se observa que, para el CVM, la posición e intensidad del pico fueron incrementando con el paso del tiempo: en el día 1 el pico era pequeño y cercano a cero, mientras que en el día 3 alcanzó una intensidad mucho mayor y se desplazó a un potencial más positivo. Además, en ese mismo día, el pico perdió definición y adquirió una forma más parecida a una meseta. En el caso del ESM, se repitió un comportamiento similar al observado con el paracetamol, donde la intensidad de los picos no siguió una tendencia clara. De hecho, el segundo día presentó una disminución respecto al primero y al tercero, y en este último se registró un pico muy alto y bien definido, similar a los que se obtienen a concentraciones más elevadas, lo cual podría indicar que el electrodo ya había absorbido una cantidad considerable del fármaco, alterando su respuesta.

Levonorgestrel

Se repitió el mismo procedimiento empleado con el aminofenol y el paracetamol, pero utilizando levonorgestrel como fármaco. Sin embargo, en ninguno de los dos electrodos se observó una señal definida a ninguna de las concentraciones evaluadas. Debido a esta falta de respuesta, no se realizaron más pruebas con este fármaco, ya que se concluyó que los electrodos no mostraron sensibilidad hacia el levonorgestrel en las condiciones empleadas como se observa en la figura 6.

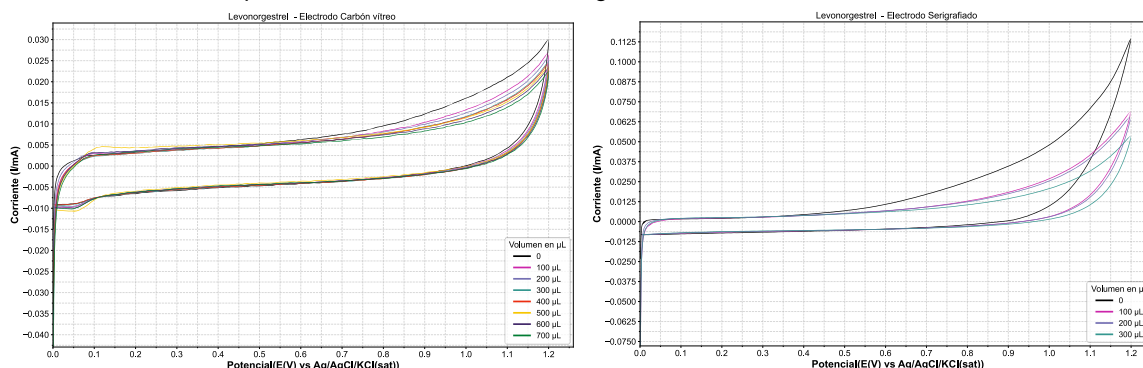


Figura 6. Izquierda: Levonorgestrel con adiciones de $100 \mu\text{L}$ utilizando electrodo de carbono vitreo. Derecha: Levonorgestrel con adiciones de $100 \mu\text{L}$ utilizando electrodo serigrafiado.

Mezcla Paracetamol y Aminofenol 50/50

Después de analizar cada fármaco por separado, se preparó una mezcla en proporciones iguales de paracetamol y aminofenol (50/50) para evaluar la respuesta de ambos electrodos ante la presencia simultánea de los dos compuestos. En la Figura 7 se observa que, al comparar con las señales individuales previamente obtenidas, la mezcla presenta señales en posiciones de potencial muy cercanas a las correspondientes al paracetamol y al aminofenol por separado. Sin embargo, las señales tienden a volverse ligeramente menos definidos y los picos para paracetamol están más marcado que los correspondientes al aminofenol este comportamiento indica que ambos compuestos están siendo detectados simultáneamente, sin interferencias significativas entre ellos pero con una preferencia a la detección del paracetamol

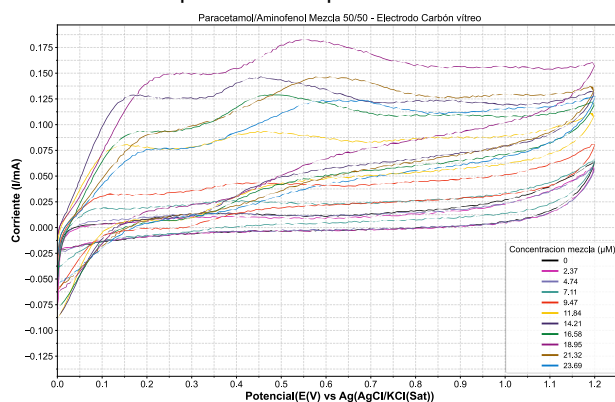


Figura 7. Comparación de la respuesta del electrodo de carbón vítreo con 100 µL de Paracetamol, Aminofenol y su mezcla 50/50, en buffer fresco.

Límites de detección

En la tabla 1 se presentan los límites de detección mínimos y máximos obtenidos para cada fármaco con ambos electrodos. Algunos de estos valores se calcularon a partir de intervalos de concentración más pequeños que no fueron incluidos en las figuras del artículo, pero que se trabajaron experimentalmente con el fin de precisar mejor la sensibilidad de cada electrodo.

Tabla 1. Límites de detección para los electrodos usados.

	Paracetamol / Electrodo Carbón vítreo	Paracetamol / Electrodo Serigrafiado	p-Aminofenol / Electrodo Carbón vítreo	p-Aminofenol / Electrodo Serigrafiado
Límite de detección Mínimo (µM)	1.65	1.21	0.49	1.95
Límite de detección Máximo (µM)	57.82	74.24	7.28	7.28

Cronoamperometría

Se empleó la cronoamperometría como técnica complementaria, debido a su mayor sensibilidad, para evaluar la selectividad de los electrodos. Los electrodos de carbón vítreo demostraron un desempeño de mayor confiabilidad en este tipo de pruebas, en comparación con los electrodos serigrafiados, cuya respuesta fue más lenta y menos definida. Al aplicar un potencial de oxidación de 0.50 V, correspondiente al paracetamol, se observó una señal significativamente mayor para este compuesto en comparación con el p-aminofenol. Este comportamiento confirma la alta selectividad del sensor hacia el paracetamol, incluso en presencia simultánea de ambos analitos, lo que respalda su aplicabilidad en muestras reales donde se presentan mezclas complejas. Figura 8.

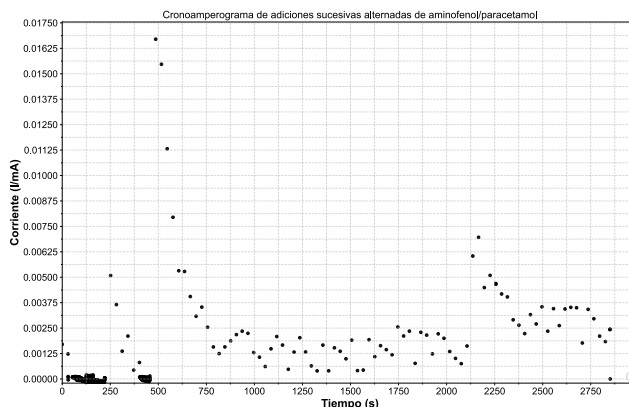


Figura 8. Cronoamperograma de adiciones sucesivas alternadas de aminofenol y paracetamol.

Área Superficial Electroquímica Activa (ECSA)

El ECSA es la fracción de superficie de un material (normalmente un electrocatalizador) que realmente participa en las reacciones electroquímicas. Esta área activa se puede calcular mediante el método de capacitancia de doble capa (Cdl). En un rango de potencial sin reacciones faradaicas, solo ocurre acumulación de carga en la doble capa eléctrica (como en un condensador). La corriente que se mide es capacitiva: La corriente se mide en función del potencial aplicado, y los picos o aumentos de corriente indican la corriente de procesos electroquímicos.

C_{dl} : capacitancia de doble capa

v : velocidad de barrido (V/s)

Cálculo de C_{dl} :
$$C_{dl} = \frac{J_a - J_c}{2v}$$

J_a : Corriente de la zona anódica del voltamperograma.

J_c : Corriente de la zona catódica del voltamperograma.

$$ECSA = \frac{C_{dl}}{C_s}$$

C_s : Capacitancia específica de superficie (F/cm^2), en este caso $40 \mu F/cm^2$.

Para este caso se realizó una Voltametría cíclica de Ferrocianuro de Potasio $K_3[Fe(CN)_6]$ seleccionando un valor fijo de potencial de 0.15 V para poder determinar el ECSA en cada una de las velocidades de barrido. Figura 9.

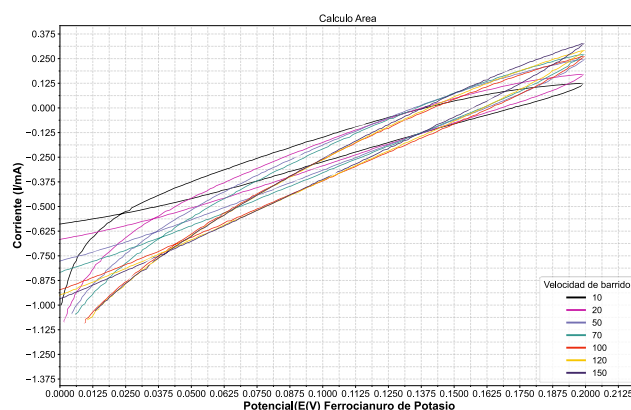


Figura 9. Área electroactiva para electrodo de carbon vitreol.

Tabla 2. Cálculos Área Superficial Electroquímica Activa (ECSA) a diferentes velocidades de barrido.

Vel. de barrido (mv/s)	J_a	J_c	C_{dl} (μF)	ECSA (cm^2)
10	0.021	-0.015	1.20×10^{-3}	3.00×10^{-5}
20	0.045	-0.032	2.56×10^{-3}	6.40×10^{-5}
50	0.115	-0.085	6.66×10^{-3}	1.66×10^{-4}
70	0.160	-0.110	9.00×10^{-3}	2.25×10^{-4}
100	0.225	-0.165	0.013	3.25×10^{-4}
120	0.270	-0.190	0.0153	3.82×10^{-4}
150	0.340	-0.230	0.019	4.75×10^{-4}

Conclusión

La presente investigación demostró la viabilidad del uso de sensores electroquímicos, tanto de carbón vítreo como serigrafiados, modificados con tintas de carbono enriquecidas con nanoestructuras, para la detección sensible y específica de compuestos farmacéuticos de interés ambiental como el paracetamol, p-aminofenol y levonorgestrel. Mediante el empleo de técnicas voltamétricas como la voltametría cíclica y la cronoamperometría, fue posible obtener parámetros electroquímicos clave, tales como los límites de detección (LOD) así como estudiar la estabilidad, reproducibilidad y eficiencia de los electrodos en distintos tiempos de análisis.

Los resultados obtenidos a través de voltametría cíclica y cronoamperometría evidenciaron que los electrodos de carbón vítreo (CVM) presentaron una mejor definición de picos, mayor sensibilidad y estabilidad temporal frente a concentraciones variables de paracetamol y p-aminofenol en comparación con los electrodos serigrafiados (SEM). Sin embargo, ambos tipos de electrodos resultaron ineficaces para detectar levonorgestrel en las condiciones evaluadas, lo que señala la necesidad de explorar nuevos materiales o modificaciones específicas para este tipo de fármacos.

Se observó que el electrodo parece ser estable durante 4 días como máximo. Por lo tanto, el mejor electrodo que obtuvimos en este trabajo para pruebas rutinarias de detección y cuantificación es el serigrafiado, con buenos límites de detección para el Paracetamol. Además, la combinación 50/50 de paracetamol y p-aminofenol mostró que es posible detectar simultáneamente ambos compuestos sin interferencias significativas, aunque con una señal más alta para el paracetamol, lo que nos indica que, en una muestra real, en la que habría una mezcla de ambos fármacos, sería más evidente la señal del paracetamol que el aminofenol.

La cronoamperometría, al ser una técnica más sensible, resultó ideal para evaluar la selectividad de los electrodos, viéndose favorecida por electrodos de carbón vítreo. Al aplicar el potencial de oxidación específico del paracetamol, su señal se ve claramente favorecida, lo que indica que, en una muestra real con una mezcla de fármacos, el sistema sería más selectivo hacia el paracetamol, sin excluir por completo la detección del aminofenol.

Los resultados obtenidos evidencian el potencial de esta estrategia como una herramienta eficaz y de bajo costo para el monitoreo ambiental de contaminantes emergentes. La sensibilidad mejorada de los sensores, atribuida a la presencia de nanoestructuras carbonosas en las tintas, permitió detectar concentraciones en niveles del orden de ng/L, lo cual resulta crucial para la identificación temprana de estos fármacos en aguas residuales y cuerpos de agua natural.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dirección de Apoyo a la Investigación y Posgrado de la Universidad de Guanajuato por el apoyo al proyecto de verano de Investigación y se agradece al LICAMM UG "LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE MINERALES Y MATERIALES" por el apoyo en las caracterizaciones

Bibliografía/Referencias

- [1] De Rivera, M. (2011) Barcelona, U. A. (s. f.). La concentración de fármacos en el agua: un problema creciente. Divulga UAB - Revista de Difusión de la Investigación de la Universidad.
<https://www.uab.cat/web/detalle-noticia/la-concentraci3n-de-farmacos-en-el-agua-un-problema-creciente-1345680342040.html?articleId=1319007783418>
- [2] García-Morales, M. A., Contreras-Rodríguez, A., Aguilera Arreola, M. G., Ruiz, E. A., & Morales-García, M. R. (2021). Manejo de residuos de fármacos: una breve revisión. *Revista internacional de contaminación ambiental*, 37. <https://doi.org/10.20937/RICA.53505>
- [3] Castell, J. V. (s.f.). El metabolismo de fármacos, generación de metabolitos reactivos y su papel en el origen de las reacciones inmunológicas a fármacos (Cap. 3). [Documento académico, Universidad de Valencia]. *Metabolismo_de_farmacos.pdf*
- [4] Montenegro Salazar, C. (2023). Efectos tóxicos derivados de la contaminación ambiental por fármacos. Revisión de alcance (Doctoral dissertation, Universidad Nacional de Colombia). <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/85252>
- [5] Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales (SEMARNAT). (2022). Norma Oficial Mexicana NOM 001 SEMARNAT 2021, que establece los límites permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales en cuerpos receptores propiedad de la nación. Diario Oficial de la Federación. Recuperado el 23 de julio de 2025. <http://sidof.segob.gob.mx/notas/5645374>
- [6] Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales. (2006, 23 de junio). Norma Oficial Mexicana NOM 052 SEMARNAT 2005, que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos [Segunda sección]. Diario Oficial de la Federación. Recuperado el 23 de julio de 2025. <https://www.profepa.gob.mx/innovaportal/file/1291/1/nom-052-semarnat-2005.pdf>
- [7] De Medicamentos y Productos Sanitarios, A. E. (s. f.-a). :: CIMA :: FICHA TECNICA PARACETAMOL ACCORD 10 mg/ml SOLUCION PARA PERFUSION EFG.
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72112/FichaTecnica_72112.html
- [8] Khandavilli, U. B. R., Keshavarz, L., Skořepová, E., Steendam, R. R. E., & Frawley, P. J. (2020). Organic Salts of Pharmaceutical Impurity p-Aminophenol. *Molecules*, 25(8), 1910. <https://doi.org/10.3390/molecules25081910>
- [9] Abdel-Hameed, R., Elnouby, M. S., Zahran, H. F., Abu-Rashed, N., Ashmawy, A., Ali, E., Huwaimel, B., Abdallah, M., Alanazi, K. D., & Younes, S. M. (2025). A novel efficient electrochemical sensor for detecting paracetamol contaminants in polluted water using an active electrode from tungsten oxide nanoplates. *Physical Chemistry Chemical Physics*. <https://doi.org/10.1039/d4cp04760e>

- [10] Nanoesferas de carbono: una mirada desde el proceso de síntesis. (2023). Universidad Nacional de Colombia. Recuperado 13 de mayo de 2023.
<https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/84574text=11.3.3%20Método%20electroquímico,referencia%2C%20respectivamente%20%5B108%5D%20>.
- [11] Hammi, N., Chen, S., Dumeignil, F., Royer, S., & Kadib, A. E. (2020). Chitosan as a sustainable precursor for nitrogen-containing carbon nanomaterials: synthesis and uses. *Materials Today Sustainability*, 10, 100053. <https://doi.org/10.1016/j.mtsust.2020.100053>
- [12] Lariza, A. G. M., Itzel, L. L. L., & Aidé, S. G. (s. f.). Nanotubos de carbono: funcionalización y aplicaciones biológicas.
https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952012000300002
- [13] Vicente, N. C. (s. f.). CRONOAMPEROMETRIA. Scribd.
<https://es.scribd.com/document/264324581/CRONOAMPEROMETRIA>
- [14] BSG Institute. (s. f.). BSG Institute. <https://bsginstitute.com/bs-campus/blog/Voltametría-Cíclica-109>
- [15] Calabozo Sánchez, J. L. (2004). Realización de un potenciostato [Tesis]. Universitat Rovira i Virgili.
- [16] Kashina, S., Balleza, M., Jacobo-Azuara, A., & Galindo, R. (2019). Production of carbonaceous materials with high capacitance by electrochemical technique. *Journal of New Materials for Electrochemical Systems*, 22(2), 107-111.
- [17] Segovia, E. (2025). Determinación de contaminantes orgánicos persistentes en agua, mediante dispositivos electroquímicos. Segundo avance de tesis. Universidad de Guanajuato.
- [18] Kashina, S. (2020). Síntesis y caracterización de nanoesferas de carbono para aplicaciones de interés medioambiental. Tesis para obtener el grado de Dra. en Química. Departamento de Química. Universidad de Guanajuato.
- [19] Medición AW de productos farmacéuticos con excipientes. (s. f.). <https://www.processsensing.com/es-es/blog/aw-medida-productos-farmaceuticos-excipientes.htm#:~:text=Proteger%20los%20excipientes%20de%20la%20degradaci%C3%B3n%20y,microorganismos%20y%20la%20posible%20contaminaci%C3%B3n%20del%20producto>