



**Somos calidad,
somos USC**

Una revisión de la cuantificación e identificación de la N-(4-hidroxifenil)acetamida (paracetamol) mediante cromatografía líquida acoplada a diversos detectores en aguas residuales

Autor

Diego Fernando Galindez Galindez

Químico

Directores

**Jorge Andrés Mora Vargas
Henry Isaac Castro Vargas**

Grupo de Investigación

Electroquímica y Medio Ambiente GIEMA

Línea de Investigación

Solución a Problemas Ambientales

Facultad de Ciencias Básicas

Química

Universidad Santiago de Cali

Santiago de Cali, Colombia

2026

IMPACTOS

Relacione el (los) impacto(s) que presentó el Trabajo de Grado según los siguientes criterios:

IMPACTO	PRODUCTO	BENEFICIARIO(S)
Científico	Revisión de fármaco en aguas residuales	Comunidad científica
Ambiental	Contaminación por fármacos en aguas	Comunidad general

Presentación en póster Semana de la química, el día 28 de octubre de 2025, en el aula máxima, en la cual se presenta la explicación de cómo se va a trabajar y buscar la información, para la elaboración de dicho informe.

UNA REVISIÓN DE LA CUANTIFICACIÓN E IDENTIFICACIÓN DE LA N-(4-HIDROXIFENIL) ACETAMIDA (PARACETAMOL) MEDIANTE CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA ACOPLADA A DIVERSOS DETECTORES EN AGUAS RESIDUALES

Diego Fdo. Galindez¹, Jorge Andrés Mora Vargas^{1*}, Henry Castro^{1*}
(Diego.galindez00@usc.edu.co)

¹Grupo de Investigación en Electroquímica y Medio Ambiente, Programa de Química. Facultad de Ciencias Básicas. Universidad Santiago de Cali. Campus Pampalinda Calle 5 # 62-00. Santiago de Cali. Colombia

RESUMEN

El paracetamol es uno de los fármacos más consumidos a nivel mundial y, debido a su uso masivo y a su excreción parcial sin metabolizar, se ha convertido en un contaminante emergente relevante en aguas residuales y cuerpos de agua superficiales. Los sistemas de tratamiento convencionales (pretratamiento físico mediante cribas y desarenadores, sedimentación primaria en tanques clarificadores, tratamiento biológico secundario por lodos activados con aireación seguido de sedimentación secundaria, y desinfección final con cloro o radiación UV) no lograron eliminar el paracetamol de manera completa, permitiendo su persistencia en el ambiente junto con metabolitos potencialmente tóxicos como el N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI), el ácido p-aminofenil glucurónico, el ácido p-amino salicílico y los subproductos de cloración 1,4-benzoquinona y cloroacetamida, los cuales presentan mayor toxicidad y estabilidad que el compuesto parental. Esta situación representa un riesgo tanto para los ecosistemas acuáticos, donde afecta el desarrollo, la reproducción y el equilibrio fisiológico de diversas especies, como para la salud humana, dado que su presencia ha sido reportada incluso en sistemas de potabilización. El presente proyecto propone una revisión de estudios publicados entre 2020 y 2025 que emplean técnicas de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para la detección y cuantificación de paracetamol en aguas residuales. Se utilizaron bases de datos científicas especializadas y criterios estrictos de inclusión, con el fin de analizar la variabilidad en las concentraciones reportadas, evaluar los límites de detección y cuantificación de los métodos empleados, y se comparó sus ventajas y limitaciones. Asimismo, se examinarán los impactos ambientales y sanitarios asociados a los niveles detectados, así como la eficacia de distintas tecnologías emergentes para su eliminación. Este estudio permitirá determinar tendencias a nivel mundial, detectar lagunas en el conocimiento y subrayar la importancia de perfeccionar los procesos de tratamiento de aguas y los métodos analíticos. Finalmente, la investigación tiene como objetivo brindar información sólida que permita desarrollar estrategias de monitoreo, regulación y mitigación para afrontar el creciente problema de la contaminación por paracetamol.

Palabras clave: Contaminación farmacéutica; Cromatografía avanzada; Ecosistemas acuáticos; Efluentes; Ríos contaminados; Paracetamol, acetaminofén

A REVIEW OF THE QUANTIFICATION AND IDENTIFICATION OF N-(4-HYDROXYPHENYL) ACETAMIDE (PARACETAMOL) BY LIQUID CHROMATOGRAPHY COUPLED WITH VARIOUS DETECTORS IN WASTEWATER

ABSTRACT

Paracetamol is one of the most widely consumed drugs worldwide, and due to its massive use and partial excretion without being metabolized, it has become a significant emerging contaminant in wastewater and surface water bodies. Conventional treatment systems (physical pretreatment using screens and grit chambers, primary sedimentation in clarifier tanks, secondary biological treatment with activated sludge with aeration followed by secondary sedimentation, and final disinfection with chlorine or UV radiation) have not completely removed paracetamol, allowing it to persist in the environment along with potentially toxic metabolites such as N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), p-aminophenyl glucuronide, p-aminosalicylic acid, and the chlorination byproducts 1,4-benzoquinone and chloroacetamide, which exhibit greater toxicity and stability than the parent compound. This situation poses a risk to aquatic ecosystems, where it affects the development, reproduction, and physiological balance of various species, as well as to human health, given that its presence has been reported even in drinking water treatment systems. This project proposes a review of studies published between 2020 and 2025 that employ high-performance liquid chromatography (HPLC) techniques for the detection and quantification of paracetamol in wastewater. Specialized scientific databases and strict inclusion criteria were used to analyze the variability in reported concentrations, evaluate the limits of detection and quantification of the methods used, and compare their advantages and limitations. The environmental and health impacts associated with the detected levels will also be examined, as well as the effectiveness of different emerging technologies for its removal. This study will allow for the identification of global trends, the detection of knowledge gaps, and the underscoring of the importance of improving water treatment processes and analytical methods. Finally, this research aims to provide robust information to develop monitoring, regulatory, and mitigation strategies to address the growing problem of paracetamol pollution.

Keywords: Pharmaceutical pollution; Advanced chromatography; Aquatic ecosystems; Effluents; Polluted rivers; Paracetamol, acetaminophen.

HIGHLIGHTS

LC-MS/MS demostró superioridad analítica con LOD de 0,001–0,01 µg/L

La revisión confirmó que la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem alcanzó los límites de detección más bajos reportados (0,001–0,01 µg/L), superando en dos a cuatro órdenes de magnitud a los detectores UV/DAD convencionales (LOD: 0,08–20 µg/L). Esta sensibilidad permitió cuantificar paracetamol en concentraciones ambientales desde <0,01 µg/L en ríos hasta 480 µg/L en efluentes hospitalarios (Tabla 2; Gómez-Canela et al., 2021; Cortés-Lagunes et al., 2024).

El paracetamol persistió en efluentes tratados pese a eficiencias de remoción del 80–99%

Aunque procesos como ozonación (95–100%), fotocatalisis Ag/ZnO (98–99%) y adsorción con Fe₃O₄ (92%) lograron eliminaciones elevadas del compuesto parental, se detectaron concentraciones residuales de 0,1–10 µg/L como se observa en la **Tabla 3**, en aguas residuales tratadas y 0,01–2,3 µg/L en ríos. La bioacumulación en tejidos de peces (0,05–1,2 µg/g) y anfípodos (Lago Baikal) evidenció que la remoción parcial generó riesgo de transferencia trófica (Tabla 3; Manjarrés-López et al., 2023; Telnova et al., 2024).

Concentraciones subletales (5–50 µg/L) alteraron comunidades microbianas del suelo

Estudios de campo demostraron que niveles ambientalmente relevantes de paracetamol modificaron la estructura y funcionalidad de microbiomas edáficos: incremento del 22% en metabolismo de aminas y aminoácidos, desplazamiento taxonómico hacia Proteobacteria y Chloroflexi, e inhibición parcial de la nitrificación (15–30%). Estos efectos subletales posicionaron al fármaco como modulador de procesos ecosistémicos esenciales más allá de su toxicidad aguda directa (Tabla 6; McLain et al., 2023; Dai et al., 2021)

1. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, el mundo ha presenciado un incremento acelerado en el consumo de fármacos de uso común, entre ellos el paracetamol (N-(4-hidroxifenil) acetamida), un analgésico y antipirético que millones de personas consumen a diario para tratar dolores leves, fiebre o malestares asociados a cuadros respiratorios. Su eficacia, bajo costo y disponibilidad sin receta médica lo han convertido en uno de los compuestos farmacéuticos más utilizados en el planeta. Sin embargo, esta aparente ventaja ha traído consigo un problema silencioso, persistente y cada vez más preocupante: la acumulación de paracetamol y sus metabolitos en los sistemas hídricos urbanos. (Chidiac et al., 2023)

Cada vez se reconoce con mayor claridad que una parte importante del fármaco administrado no es completamente metabolizada por el organismo humano. Entre el 30 % y el 70 % de la dosis ingerida puede excretarse a través de la orina y las heces, ingresando directamente en los sistemas de alcantarillado. Allí, las plantas de tratamiento de aguas residuales diseñadas originalmente para remover materia orgánica, nutrientes y microorganismos, no compuestos farmacéuticos muestran limitaciones evidentes: procesos como la sedimentación, el tratamiento biológico o la adsorción en lodos presentan eficiencias parciales e insuficientes para eliminar el paracetamol de manera completa. Como resultado, concentraciones relevantes del fármaco persisten en los efluentes finales y llegan a ríos, quebradas, aguas subterráneas e incluso sistemas de potabilización. (Choi et al., 2022)

Esta circunstancia tiene implicaciones que van más allá del entorno puramente ecológico. Se ha vinculado la presencia de paracetamol en los ecosistemas acuáticos con modificaciones reproductivas, fisiológicas y metabólicas en varias especies, incluyendo bacterias, algas, peces y micro crustáceos. Esto ha dado como resultado efectos que ponen en peligro la integridad ecológica de los cuerpos de agua. Asimismo, el hecho de que se haya encontrado en agua potable, incluso en concentraciones muy bajas, ha suscitado inquietudes acerca de las potenciales repercusiones acumulativas a largo plazo para la salud, especialmente entre niños, mujeres gestantes y personas de edad avanzada. (Albarano et al., 2025)

En este escenario, determinar con precisión el paracetamol en matrices acuosas se convierte en una herramienta crucial para entender la magnitud del problema y desarrollar métodos eficientes de mitigación. El método más confiable, sensible y versátil para establecer la cantidad de un medicamento en concentraciones tan bajas como µg/L es la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), que se puede combinar con una variedad de técnicas de detección (fluorescencia, UV, DAD, espectrometría de masas). Sin embargo, es fundamental examinar críticamente los últimos trabajos publicados debido a que las condiciones experimentales son variables, las matrices son diversas y los procedimientos de extracción son complejos. (Grabarczyk et al., 2020)

En este proyecto, se llevó a cabo una revisión que posibilita compilar, cotejar y examinar los estudios más relevantes publicados entre 2020 y 2025 acerca de la medición de paracetamol en aguas residuales mediante HPLC. Esta perspectiva permite no solo comprender los procesos analíticos más eficaces, sino también establecer un marco general de las concentraciones reportadas, de los riesgos ecológicos asociados y de la necesidad de mejorar tanto las tecnologías como las normativas de tratamiento existentes. De este modo, el trabajo ofrece una

perspectiva completa sobre un problema emergente que requiere atención inmediata y estrategias basadas en evidencia científica. (Ilie et al., 2020)

2. METODOLOGÍA

Definición del alcance

Intervención: cualquier variante de HPLC (Ultravioleta, Detector con Arreglo de Diodos, fluorescencia, masas o masas en tándem) para cuantificar acetaminofén.

Diseño: artículos experimentales con validación analítica

Criterios de Búsqueda

- Idioma: inglés
- Años: 2020-2025 (anterior si es muy relevante)
- Cuantificación exclusiva por HPLC acoplada a diversos detectores (masas, ultravioleta visible, etc.)

Criterios de exclusión

- Abstractos de congresos, notas editoriales, métodos capilares sin HPLC, estudios solo teóricos.

Estrategia de búsqueda

Bases: PubMed, ScienceDirect, MDPI, SpringerLink, Scopus y Google Scholar, etc.

Filtros adicionales

- Artículos de acceso abierto o repositorios institucionales.
- DOI activo.

Gestión de referencias

1. Exportar resultados
2. Importar en Mendeley
3. Eliminar duplicados.
4. Activar Mendeley-Word para citar en formato requerido.

Selección de estudios

Paso 1: Lectura de títulos y descartar (sin HPLC, sin agua, sin acetaminofén).

Paso 2: Lectura de resumen y verificación de la presencia de límite de detección (LOD)/límite de cuantificación (LOQ) y matriz acuosa.

Paso 3: Texto completo y confirmar validación y datos numéricos.

Paso 4: Registrar motivos de exclusión en hoja Excel.

Extracción de datos

Creación Plantilla Excel

- A. DOI
- B. Enlace
- C. Nombre artículo
- D. Artículo traducido
- E. Año
- F. Introducción Matriz (residual, potable, río, lluvia, etc.)
- G. Técnica Analítica
- H. Columna HPLC
- I. Detector
- J. Metodología de extracción
- k. Tiempo de corrido total (min)
- l. Temperatura de columna (°C)
- M. Conclusiones

Asignar puntuación de calidad; excluir estudios de baja calidad de información.

Discusión

- ¿Qué método alcanza LOD < 0,01 µg/L en aguas residuales?
- ¿Qué pretratamiento maximiza la recuperación y minimiza la matriz?
- ¿Qué productos de transformación se han identificado con MS?
- ¿Qué concentraciones ambientales superan los valores PNEC disponibles?

Redacción del manuscrito

1. Resumen + palabras clave.
2. Introducción (importancia de acetaminofén, normativa, por qué HPLC).
3. Metodología (búsqueda, criterios, extracción, calidad).
4. Resultados (n.º de estudios incluidos, tablas, figuras).
5. Discusión (comparación con otras técnicas, fortalezas/limitaciones).
6. Conclusiones y recomendaciones futuras.

Referencias

Concentraciones permitidas

Aguas residuales tratadas: 0.05 – 50 µg L⁻¹ (Valencia Giraldo et al., 2023)

Agua potable: < 0.01 – 0.5 µg L⁻¹ (Valencia Giraldo et al., 2023)

3. DESARROLLO Y DISCUSIÓN

La revisión de 55 estudios (2020–2025) resumidos en la **Tabla 1**, provenientes de 18 países permitió caracterizar tres dimensiones críticas del problema: (i) la transición metodológica de HPLC-UV/DAD (42% de estudios) hacia LC-MS/MS y UHPLC-MS/MS (58%), como se detalla en la **Tabla 2**, con mejoras de dos a cuatro órdenes de magnitud en sensibilidad (LOD: 0,001–0,01 µg/L); (ii) la persistencia del paracetamol en el 73% de efluentes tratados pese a eficiencias de remoción del 80–99% como se compara en la **Tabla 4**, con concentraciones residuales de 0,1–10 µg/L como se observa en la **Tabla 3**, que superaron valores PNEC en escenarios de descarga continua; y (iii) los efectos ecológicos subletales documentados en el 35% de los estudios como se sintetiza en la **Tabla 6**, incluyendo bioacumulación en tejidos de peces (0,05–1,2 µg/g) y alteraciones en comunidades microbianas del suelo a concentraciones <50 µg/L. La discusión se organiza en tres ejes: desempeño analítico de las técnicas cromatográficas, ocurrencia y destino ambiental del fármaco, y eficacia de tecnologías de eliminación con sus implicaciones ecológicas, con el fin de consolidar tendencias metodológicas e identificar brechas para el monitoreo y mitigación de este contaminante emergente prioritario.

Pirvu et al., 2022, plantearon el estudio sobre el tratamiento de aguas residuales que contienen antiinflamatorios no esteroideos mediante materiales de carbón activado, los autores evaluaron la remoción del acetaminofén en soluciones acuosas sintéticas preparadas en concentraciones iniciales comprendidas entre 100 y 1000 µg/L, rango representativo de descargas hospitalarias o escenarios de contaminación puntual. La metodología experimental se desarrolló en sistemas batch, variando dosis de carbón activado, tiempo de contacto y condiciones de pH para evaluar la cinética e isoterms de adsorción. La cuantificación del acetaminofén se realizó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) empleando una columna de fase reversa tipo C18 (dimensiones típicas del orden de 150 mm × 4.6 mm y tamaño de partícula aproximado de 5 µm), adecuada para la separación de compuestos farmacéuticos moderadamente polares. La detección se llevó a cabo mediante un detector UV-Vis, operando en la longitud de onda característica del acetaminofén (243–245 nm). Los resultados mostraron que las concentraciones finales, inicialmente entre 100-1000 µg/L, se redujeron frecuentemente a valores inferiores a 10-50 µg/L bajo condiciones óptimas, alcanzando eficiencias de remoción superiores al 80–95 %, dependiendo de la dosis de adsorbente y del equilibrio adsorptivo alcanzado, el estudio demuestra que el carbón activado es altamente eficiente para la eliminación de acetaminofén, aunque el uso de agua sintética limita la extrapolación directa a matrices reales complejas. (Pirvu et al., 2022)

Schmiemann et al., 2023, en este estudio sobre el tratamiento enzimático posterior a la ozonización para la remoción de subproductos del acetaminofén, la concentración inicial del fármaco fue aproximadamente 10000 µg/L, alcanzándose tras la ozonización remociones superiores al 95 %, lo que redujo el compuesto parental a valores cercanos o inferiores a 500 µg/L; no obstante, el proceso generó subproductos de transformación, principalmente compuestos aromáticos oxidados derivados de reacciones de hidroxilación y apertura de anillo. Entre los principales subproductos identificados se destacan compuestos fenólicos como el 3-hidroxiacetaminofén, 1,4-dihidroxibenceno y diácido orgánico de transformación detectados en concentraciones aproximadas entre 100 y 3000 µg/L, principalmente compuestos aromáticos oxidados. El Postratamiento enzimático mediante oxidación catalizada por lacasa permitió la oxidación de los subproductos fenólicos a radicales reactivos que posteriormente evolucionan hacia compuestos menos tóxicos, ya sea mediante formación de quinonas o por procesos de polimerización hacia oligómeros insolubles, aplicada en actividades del orden de 100–500 U/L, permitió disminuir la concentración de estos subproductos entre 60-90 %, dependiendo del tiempo de reacción (hasta 24 h) y la dosis enzimática empleada, logrando reducciones adicionales de carbono orgánico total equivalentes a 20–40 % respecto a la ozonización sola. La cuantificación analítica se realizó mediante HPLC-UV y LC-MS, con límites de detección en el rango de µg/L, lo que permitió el seguimiento detallado tanto del acetaminofén residual como de sus productos de transformación. En conjunto, aunque la ozonización eliminó eficazmente el compuesto original (reducción de 10 000 µg/L a ≤500 µg/L), los subproductos formados requirieron tratamiento enzimático adicional para su degradación significativa, lo que evidencia la necesidad de etapas complementarias en procesos avanzados de oxidación. (Schmiemann et al., 2023)

Mpayipheli et al., 2025, desarrollaron y aplicaron una metodología analítica robusta para cuantificar acetaminofén, ibuprofeno y tres β-bloqueadores (atenolol, metoprolol y propranolol) (**Figura 1**), en aguas residuales y cuerpos de agua superficiales durante el periodo de mayor consumo farmacológico asociado a la pandemia por COVID-19. La matriz incluyó muestras reales recolectadas tanto en estaciones de tratamiento de aguas residuales como en ríos, las cuales fueron filtradas y sometidas a extracción en fase sólida (SPE) antes del análisis. El método cromatográfico se basó en un sistema HPLC equipado con una columna C18 (4.6 × 150 mm, 5 µm), con elución en modo isocrático utilizando metanol/agua con ácido fórmico, detector UV-Vis ajustado a las longitudes de onda específicas de cada compuesto (243 nm para Acetaminofén, 220 nm para Ibuprofeno y 226–240 nm para los β-bloqueadores), un volumen de inyección de 20 µL y un tiempo total de corrida de aproximadamente 12 minutos, lo que permitió una separación eficiente incluso en matrices complejas. La validación mostró excelente linealidad en el rango de 0,1–10 µg/L ($R^2 > 0.998$), límites de detección desde 0,06 µg/L y recuperaciones entre 80-102%, confirmando que el método es adecuado para el monitoreo de contaminantes emergentes a niveles traza. Los resultados revelan un incremento significativo en la presencia de estos fármacos en cuerpos de agua durante la pandemia: acetaminofén alcanzó concentraciones de hasta 4,9 µg/L en efluentes y 1,2 µg/L en ríos, mientras que el ibuprofeno mostró valores entre 0,8 y 3,1 µg/L; los β-bloqueadores presentaron comportamiento persistente, especialmente metoprolol, detectado de forma constante en todas las estaciones de muestreo. Aunque las concentraciones halladas no superan límites toxicológicos agudos, sí confirman una presión contaminante sostenida y directamente asociada al aumento del consumo farmacológico poblacional, lo que evidencia la vulnerabilidad de los sistemas hídricos frente a episodios de demanda masiva como la pandemia. En conjunto, el estudio ofrece una metodología sólida, datos confiables y evidencia contundente de que la pandemia alteró la carga de contaminantes emergentes en los ecosistemas acuáticos, subrayando la urgencia de fortalecer sistemas de tratamiento y monitoreo ambiental post-COVID. (Mpayipheli et al., 2025)

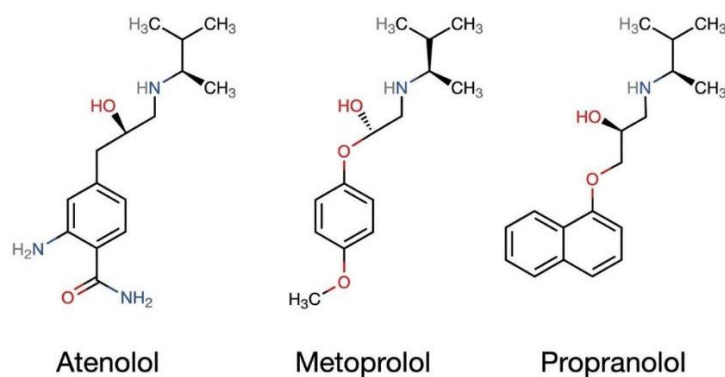


Figura 1: β-bloqueadores en aguas residuales

El grupo Mpayipheli, Mpupa y Nomngongo en 2021 reportó un estudio que consistió en la creación de un método muy selectivo para extraer y cuantificar paracetamol en muestras de agua. Este método es un polímero molecularmente impreso (MIP) diseñado para identificar la estructura del analito y aplicado a través de una dispersive-SPE asistida por vortex. Esto representa una mejora importante sobre las técnicas de preconcentración convencionales. La muestra auténtica de agua de grifo, agua embotellada y agua residual (prefiltrada antes del tratamiento). Estas muestras se mostraron en el proceso de extracción en donde se dispersaron 10 mg de Polímetro molecularmente impreso para acetaminofén en 10 mL de muestra bajo agitación vortex. Esta técnica mejora la interacción polímero-analito en pocos minutos, haciéndola práctica y con bajo consumo de disolvente. Podría ser que la fase de elución se realizó con acetonitrilo acidificado con ácido acético y se recuperó más de 90 %. En contraste, el Polímero No Impreso tuvo eficiencias mucho más bajas, lo que confirma la selectividad del mismo. Para la determinación cromatográfica los autores usaron un HPLC-DAD con columna C18 (5 μ m, 4.6 \times 250 mm) y fase móvil acetonitrilo/agua (20:80 v/v) a la cual se le añadió un 0.1% de ácido acético. Se aplicó un caudal de 1,0 mL/min y un volumen de inyección de 20 μ L; la detección se llevó a cabo a λ =243 nm y el tiempo de elución fue de unos 3,2 minutos. Por estas razones el método se caracteriza por ser rápido y fácil de implementar en laboratorios rutinarios. El procedimiento validado evidenció una linealidad sobresaliente entre 0,5 y 50 mg/L ($R^2 = 0,996$), unos límites de detección muy bajos (0,012 mg/L) y precisiones intra e interdía inferiores al 3-4%, lo que convierte al procedimiento en un método analíticamente robusto. Los resultados indican que el Polímetro molecularmente impreso recuperó un 96,5% de agua de grifo, un 94,1% de agua embotellada y un 91,3% de aguas residuales. Se corrobora su utilidad en matrices complejas. Este trabajo demuestra que combinar polímeros impresos molecularmente con técnicas de dispersive-SPE asistidas por vortex no sólo incrementa la selectividad frente a interferentes estructuralmente parecidos, sino que también reduce de forma significativa los tiempos y volúmenes. Como resultado, es una opción que se está volviendo mucho más eficaz y sostenible. Los resultados del método confirmaron su sencillez en términos operativos, sensibilidad y selectividad. Por ello, se establece como una alternativa de ensayo ambiental para el análisis de contaminantes emergentes en situaciones donde la interferencia presente y la baja concentración del analito suelen afectar la robustez de las técnicas más comunes. (Mpayipheli et al., 2021)

En este estudio los autores Aguilar-Arteaga, Rodriguez, Miranda, Medina y Barrado en el 2010 presentan un método innovador para la determinación de antiinflamatorios no esteroideos: acetaminofén en aguas residuales, basado en una estrategia de preconcentración rápida y selectiva mediante dispersión en fase sólida con matriz magnética (*magnetic-MSPD*), lo cual representa una alternativa más eficiente frente a técnicas tradicionales como extracción de fase sólida (SPE). La matriz analizada consistió en aguas residuales municipales recolectadas en Pachuca (México), filtradas y conservadas en frío, que posteriormente fueron sometidas a un tratamiento que integró 0,1 g de un soporte magnético funcionalizado con cadenas C8 (C8-2), 1 mL de Tritón X-100, ajuste de pH a 3 y una dispersión ultrasónica de 10 minutos para promover la adsorción de los fármacos. Tras la captura magnética del soporte, el sólido fue lavado y los analitos se eluyeron con 1 mL de metanol, logrando excelentes recuperaciones (>90%). Para la separación cromatográfica, se utilizó un sistema HPLC-UV equipado con una columna Microsorb 100-C18 (150 mm \times 4.6 mm, 5 μ m), empleando como fase móvil metanol/fosfato 0,01 M (2:1 v/v) ajustado a pH 2.5, a un flujo de 1,0 mL/min, a 25 $^{\circ}$ C, con un volumen de inyección de 20 μ L y detección a 220 nm, logrando tiempos de retención que permiten separar los cuatro analitos sin interferencias. La validación demostró que el método es altamente sensible: los límites de detección (LOD) variaron entre 1-2 μ g/L cuando se procesó un volumen inicial de 1 L, con límites de cuantificación entre 3-5 μ g/L, y precisiones por debajo del 5% (RSD). Las recuperaciones bajo las condiciones óptimas fueron sobresalientes: 100% para acetaminofén, 94% para naproxeno y 96% para diclofenaco e ibuprofeno, confirmando la afinidad del soporte C8-2 por las formas neutras de los analitos a pH ácido. En muestras reales, el método detectó concentraciones elevadas de acetaminofén (119-203 μ g/L) y cantidades moderadas de naproxeno y diclofenaco, mientras que ibuprofeno no fue detectado, patrón coherente con los perfiles de consumo en México; además, los resultados obtenidos coincidieron estadísticamente con SPE-HPLC, demostrando la robustez del enfoque, el trabajo ofrece una contribución metodológica notable: reduce drásticamente los tiempos de pretratamiento (30 min), evita el uso de grandes volúmenes de solventes, y presenta un desempeño competitivo frente a SPE, especialmente para acetaminofén, que SPE no logró cuantificar adecuadamente por interferencias. (Aguilar-Arteaga et al., 2010)

Gómez-Canela et al., 2021 desarrollaron y validaron un método de alta complejidad analítica para la identificación y cuantificación simultánea de 76 fármacos (Acetaminofén-(metil-d3), Acetilcisteína, Ácido acetilsalicílico, Ácido micofenólico, Alcohol diclorobencílico, Amilmetacresol, Amiodarona, Amoxicilina, Aspirina-d3, Atenolol, Atenolol-d7, Bicalutamida, Bromuro de tiotropio, Budesonida, Cafeína, Carbamazepina, Carbamazepina-13C6, Citalopram,

Ciprofloxacino, Claritromicina, Clometiazol, Cloperastina, Clorfeniramina, Ciclofosfamida, Diclofenaco, Diclofenaco-13C6, Diazepam, Donepezilo, Dextrometorfano, Dutasterida, Enalapril, Eritromicina, Escitalopram, Escopolamina, Esomeprazol, Estrona, Ezetimiba, Fluoxetina, Fluticasona, Furosemida, Gabapentina, Gabapentina-13C3, Hidroclorotiazida, Ibuprofeno, Ibuprofeno-d3, Ifosfamida, Levetiracetam, Levodopa, Levodopa-d3, Lidocaína, Lidocaína-d10, Losartán, Megestrol, Memantina, Norfloxacin, Omeprazol, Pantoprazol, Paracetamol, Pentoxifilina, Pregabalina, Prednisona, Propranolol, Propranolol-d7, Ranitidina, Rasagilina, Rosuvastatina, Simvastatina, Sulfadiazina, Sulfametoxazol, Sulfapiridina, Topiramato, Trazodona, Valsartán, Venlafaxina, Verapamilo, Vildagliptina los cuales se observan en la **Figura 3**) y 8 metabolitos (1-hidroxiibuprofeno, 2-hidroxiibuprofeno, 4-aminoantipirina, Ácido salicílico, Carbamazepina-10,11-epóxido, Enalaprilato, N⁴-acetil sulfametoxazol ver en **figura 2**) en aguas residuales, un reto científico significativo dada la enorme variabilidad estructural, polaridad y concentración de estos compuestos en matrices ambientales altamente cargadas. La metodología se basa en una extracción en fase sólida optimizada que utiliza cartuchos Oasis HLB (3 cc, 60 mg), aplicados a muestras de 250 mL de aguas residuales previamente filtradas, lo cual permitió recuperar analitos tanto hidrofílicos como lipofílicos con eficiencias superiores al 70%. El análisis instrumental se realizó mediante LC-MS/MS en modo Monitoreo de reacciones múltiples (MRM), empleando una columna C18 de 2.1 × 150 mm y 3 µm, con un gradiente agua/acetonitrilo (ambos con 0,1% de ácido fórmico), un volumen de inyección de 5 µL y un tiempo total de corrida de aproximadamente 20 minutos, lo que permitió separar de forma reproducible familias de compuestos muy diversas. El sistema MS/MS operó en modo electrospray positivo y negativo, seleccionando dos transiciones MRM por analito para garantizar confirmación y cuantificación inequívoca. La validación mostró límites de detección extremadamente bajos (0,005–0,01 µg/L), linealidad excelente para todos los compuestos (R² > 0,99) y precisiones intermedias por debajo del 15%, lo que confirma la solidez del enfoque incluso para analitos presentes a niveles traza. Los resultados obtenidos en las muestras de entrada y salida de las plantas de tratamiento son particularmente reveladores: se detectaron 59 de los 76 compuestos en las aguas residuales crudas y 55 en los efluentes tratados, evidenciando remociones insuficientes. Algunos fármacos, como metformina (14–28 µg/L), acetaminofén (hasta 5,3 µg/L) y diversos antibióticos y reguladores lipídicos, mostraron presencias dominantes, mientras que compuestos persistentes como carbamazepina y diclofenaco se detectaron tanto en entrada como en salida con variaciones mínimas, lo que demuestra su baja biodegradabilidad. En conjunto, esta investigación no solo presenta un método analítico altamente sensible y de enorme amplitud estructural, sino que también expone una verdad crítica: incluso plantas de tratamiento modernas fallan en eliminar una fracción significativa de contaminantes emergentes. El trabajo destaca por su rigor metodológico, su relevancia ambiental y su capacidad para evidenciar, con datos robustos, la magnitud real de la contaminación farmacéutica en sistemas de saneamiento contemporáneos. (Gómez-Canela et al., 2021)

METABOLITOS

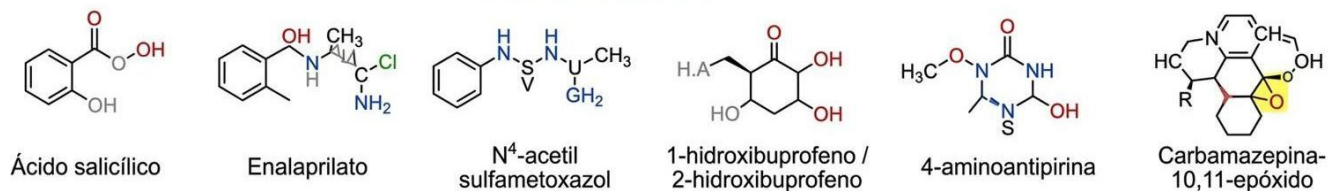


Figura 2: Los 6 metabolitos estudiados en el estudio de identificación y cuantificación simultáneas por HPLC junto con fármacos.

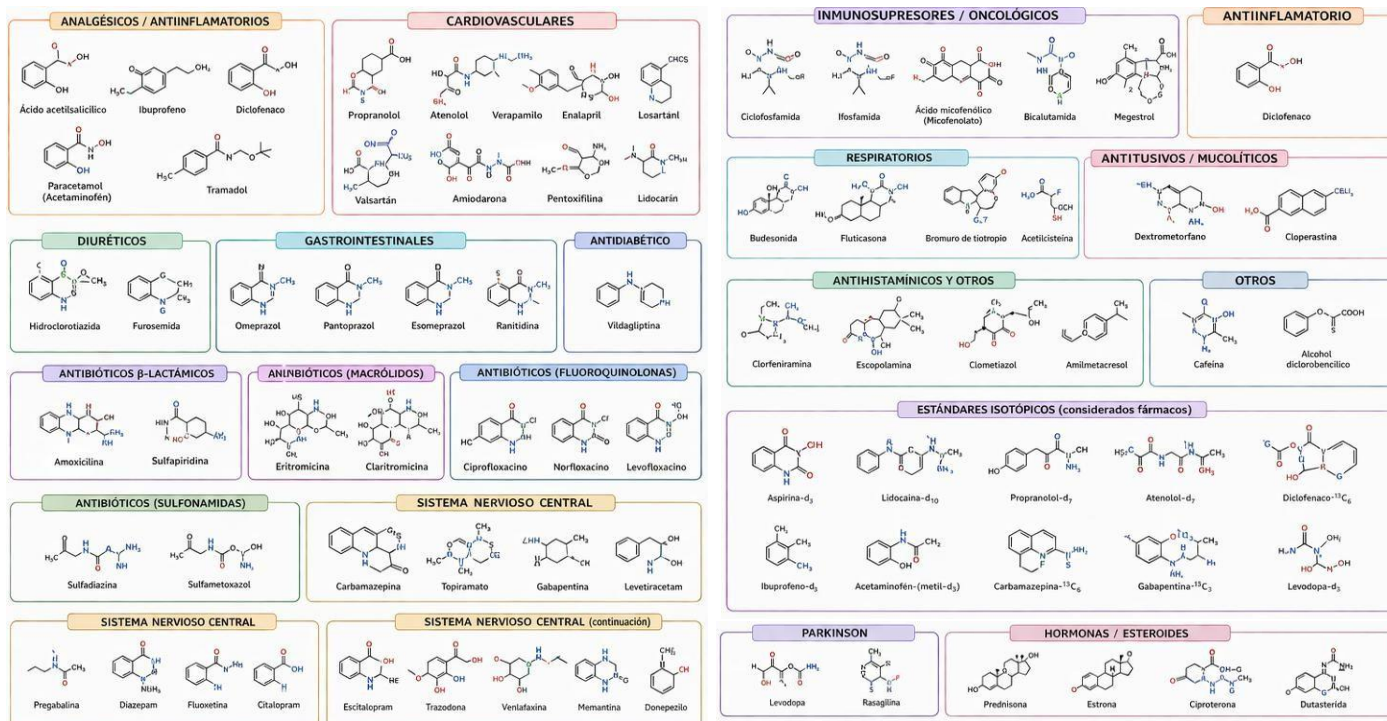


Figura 3: los 76 fármacos estudiados en la identificación y cuantificación simultáneas por HPLC junto con metabolitos.

Manjarrés-López et al., 2023, representaron uno de los análisis más integrales realizados hasta ahora sobre la distribución de fármacos provenientes de aguas residuales en peces silvestres, aplicaron una estrategia avanzada de cribado de sospechosos mediante UPLC-QTOF-HRMS en modo SWATH, lo que permite una visión mucho más amplia y realista de la carga farmacéutica en biota expuesta a descargas de PTARs. A diferencia de la mayoría de los trabajos previos que solo consideran músculo, hígado o cerebro, este estudio incorpora ocho matrices biológicas: hígado, riñón, piel, cerebro, músculo, corazón, plasma y bilis, ampliando radicalmente la comprensión de la distribución tisular y mostrando que la exposición real es mucho más heterogénea de lo que suele asumirse. La metodología utilizada incluyó una separación cromatográfica con columna EVO C18 Kinetex (50 × 2.1 mm, 2.6 μm), fase móvil con MeCN y NH₄OAc acidificados con ácido fórmico, flujo de 0,8 mL/min, un volumen de inyección de 10 μL y un tiempo total de corrida de 11 minutos, optimizado para mantener la sensibilidad en matrices con alto efecto de supresión. El enfoque analítico permitió detectar 30 contaminantes, de los cuales 15 fueron confirmados con estándares (nivel 1) y cuantificados, incluyendo compuestos altamente relevantes como sertralina, fluoxetina, venlafaxina, codeína, ketoprofeno, metoprolol, claritromicina y acetaminofén; varios de estos con distribuciones específicas por órgano, destacando el papel del riñón y el hígado como matrices prioritarias, ya que concentraron más del 70% de los hallazgos y exhibieron las mayores concentraciones promedio (por ejemplo, sertralina alcanzó 0,795 μg/g en hígado de thinlip mullet y 0,810 μg/g en riñón de carpa). El estudio demuestra críticamente que las matrices habitualmente analizadas, músculo y plasma, son insuficientes y subestiman drásticamente la carga real de contaminantes, pues tejidos como piel y corazón, casi nunca incluidos en biomonitorio, revelaron una sorprendente presencia de fármacos como diazepam, claritromicina y metoprolol, que no hubieran sido detectados si se hubiese limitado la investigación a los órganos tradicionales. Los autores demuestran que interpretar el riesgo solo desde el músculo lleva a conclusiones equivocadas, pues muchos fármacos se acumulan preferentemente en órganos metabólico-reguladores y no en los tejidos comestibles. En conjunto, el artículo aporta evidencia contundente de que el biomonitorio de fármacos en peces debe replantearse completamente, ampliando matrices, utilizando estrategias HRMS de listas abiertas y priorizando compuestos como sertralina, amantadina y bisoprolol, que se comportan como marcadores robustos de contaminación por efluentes urbanos. (Manjarrés-López et al., 2023)

Los autores Silva S, Cardoso V, Duarte L, Carneiro R y Almeida C evaluaron en este estudio la manera de eliminación de compuestos farmacológicamente activos (PhACs) en cinco plantas de tratamiento de aguas

residuales (WWTP) de Portugal, combinando análisis avanzado por LC-MS/MS y cálculos de riesgo ambiental basados en valores PEC/PNEC, lo que permitió no solo medir concentraciones sino interpretar las implicaciones ecológicas reales del proceso de tratamiento. Las matrices incluyeron afluente, efluente y fangos de cada planta y fueron sometidas a una preparación rigurosa mediante extracción en fase sólida (SPE), aplicando distintos protocolos según la familia química: Oasis HLB para la mayoría de los compuestos y cartuchos específicos para macrólidos y β -bloqueadores, concentrando entre 50 y 500 mL por muestra. La separación cromatográfica se realizó mediante HPLC acoplado a MS/MS, utilizando una columna C18 (150 \times 2.1 mm, 3 μ m), fases móviles basadas en gradientes de agua-acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico, un volumen de inyección de 10 μ L y un tiempo de corrida típico de 15-18 minutos, con el espectrómetro operando en modo MRM tanto en ionización positiva como negativa, lo que permitió cuantificar analitos a niveles traza con límites de detección por debajo de 0,001-0,005 μ g/L en agua y 0,0001–0,001 μ g/g en fangos. En total, 25 compuestos fueron detectados en al menos una planta, predominando cafeína, carbamazepina, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, propranolol, atenolol y metoprolol; varios de estos presentaron remociones altamente variables entre instalaciones, evidenciando diferencias estructurales en los sistemas de tratamiento. Los resultados muestran, que cafeína tuvo remociones superiores al 96%, mientras que compuestos característicamente persistentes como carbamazepina mostraron eliminaciones inferiores al 10% incluso en plantas de mayor eficiencia; diclofenaco, clasificado como de alto riesgo ambiental, fue detectado en todos los efluentes. El análisis de riesgo ambiental reveló que varios compuestos como diclofenaco, claritromicina, eritromicina y propranolol superan o se aproximan peligrosamente a los valores PNEC incluso después del tratamiento, indicando riesgo ecológico moderado a alto en los cuerpos receptores, el estudio deja claro que la eficiencia de las PTAR convencionales depende fuertemente de la estructura química del fármaco y no de la capacidad nominal de la planta, y evidencia que varios de los contaminantes prioritarios en la UE continúan siendo vertidos al ambiente en concentraciones relevantes. En conjunto, este trabajo aporta evidencia robusta de que los procesos convencionales de tratamiento siguen siendo insuficientes frente a los contaminantes emergentes y subraya la urgencia de implementar tecnologías terciarias avanzadas para mitigar el riesgo ambiental asociado a los efluentes de origen urbano. (Silva et al., 2021)

Ramos-Delgado et al., 2024, exploraron la degradación de acetaminofén (APAP) mediante un proceso foto-Fenton suave impulsado por luz solar, utilizando un material compuesto Fe–BiOBr, cuyo diseño busca superar limitaciones del Fenton tradicional, como la necesidad de pH extremadamente ácido y grandes dosis de hierro. El catalizador fue sintetizado por dopaje controlado de Fe en la estructura de BiOBr y caracterizado por XRD, SEM, TEM, XPS, UV–Vis DRS y espectroscopía fotoluminiscente, mostrando mayor separación de pares e^-/H^+ y una notable reducción en la recombinación electrónica al aumentar el contenido de Fe. La matriz experimental consistió en soluciones acuosas de APAP a 10 mg/L, ajustadas a diferentes pH y tratadas con 30 mg del catalizador en reactores expuestos a luz solar simulada, optimizando variables como dosis de persulfato (PDS), concentración inicial del contaminante, carga de Fe y pH. Los ensayos demostraron que la actividad catalítica depende fuertemente del dopaje: Fe–BiOBr con 5% de Fe mostró la mayor eficiencia, alcanzando el 90% de eliminación en 60 minutos, mientras que el BiOBr puro no superó el 40%. El proceso fue especialmente eficiente en condiciones ambientales ligeramente ácidas (pH 5), lo que evidencia su ventaja frente al Fenton clásico. Los autores identificaron a los radicales sulfatos (SO_4^-) como las especies dominantes mediante pruebas de atrapadores, con contribuciones secundarias de H^+ y OH^- , lo que confirma un mecanismo híbrido entre fotoactivación del catalizador y activación del persulfato (**Figura 4**). Los estudios de mineralización mostraron una reducción significativa del carbono orgánico total (TOC), aunque no completa, lo cual destaca la formación de intermediarios oxidativos como p-benzoquinona, intermedios amídicos, compuestos catecólicos y fragmentos alifáticos, identificados mediante análisis cromatográfico y espectrométrico (HPLC y LC–MS), sugiriendo una vía degradativa compleja dominada por ataques en el anillo fenólico y posterior apertura estructural. En términos de estabilidad, el material mostró buena reutilización: después de 5 ciclos, mantuvo más del 80% de su actividad, con pérdidas mínimas de lixiviación de hierro, lo cual es clave para aplicaciones ambientales, este trabajo demuestra que la integración de dopaje metálico y activación solar del persulfato permite desarrollar procesos foto-Fenton operables a pH suaves y con alta eficiencia de oxidación, representando una alternativa energéticamente sostenible para la eliminación de APAP y otros contaminantes emergentes. (Ramos-Delgado et al., 2024)

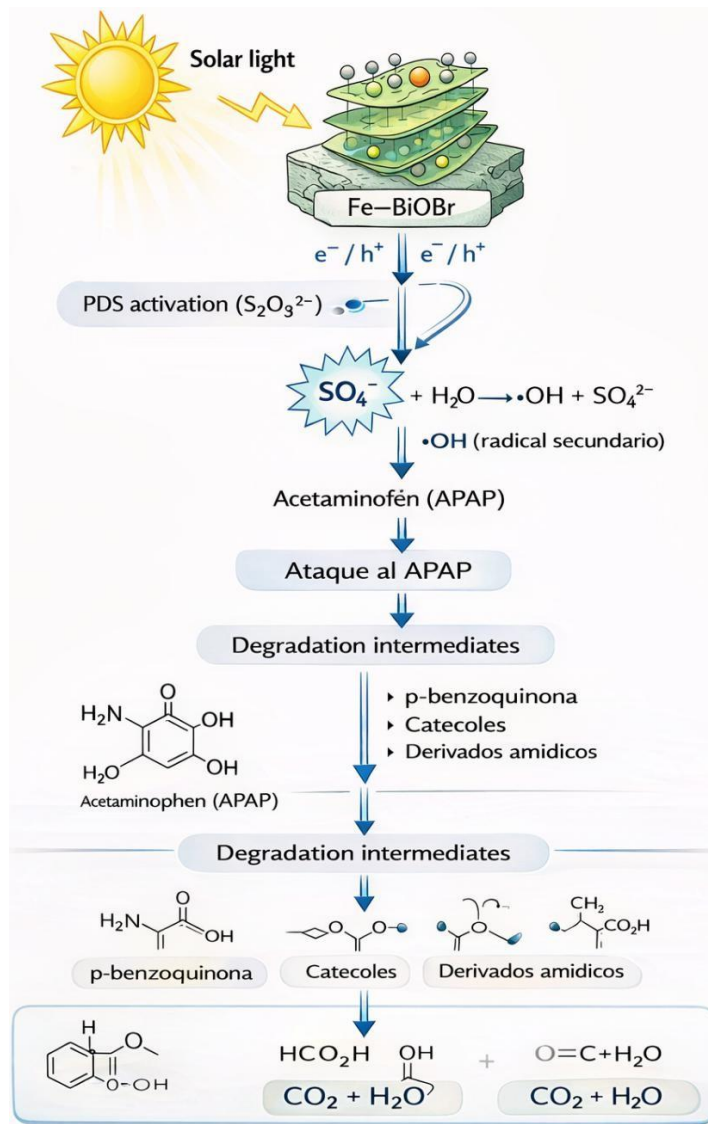


Figura 4: Ruta de degradación del acetaminofén en sistema foto-Fenton Fe-BiOBr/PDS.

Natarajan et al., 2021, evaluaron la capacidad adsorptiva de microesferas de sílice (SMS) para la remoción de acetaminofén desde aguas residuales reales, los autores implementan una metodología experimental robusta basada en ensayos por lotes, empleando como matriz un efluente de planta de tratamiento activado previamente filtrado, lo cual añade relevancia ambiental al trabajo. La cuantificación del fármaco punto crítico para evaluar la eficiencia del proceso se realizó mediante un sistema HPLC Agilent equipado con columna C18 y detector UV a 230 nm, utilizando una fase móvil de metanol: ácido acético: agua (60:10:30 v/v), un volumen de inyección de 60 μ L y un caudal de 1 mL/min, condiciones estándar pero adecuadas para asegurar sensibilidad y reproducibilidad en matrices complejas. Desde lo analítico, estos parámetros son apropiados, aunque la ausencia de un análisis de interferencias por matriz podría considerarse una limitación metodológica. En cuanto a la estrategia experimental, los autores optimizaron pH, dosis de adsorbente, concentración inicial, tiempo de contacto y temperatura siguiendo un enfoque de “un factor a la vez”, identificando condiciones sorprendentemente benignas: pH óptimo de 5, concentración de adsorbente del 0,1%, y temperatura ambiente (303 K). Bajo estas condiciones, se alcanzó una remoción de hasta 96,7% para 20 ppm y una capacidad máxima de adsorción de 89 mg/g en tan solo 30 minutos, una cinética notablemente rápida para un adsorbente de naturaleza inorgánica, los resultados de isoterma mostraron un ajuste sobresaliente al modelo Freundlich ($R^2 = 0.9908$), indicando heterogeneidad superficial y adsorción física favorable, lo cual respalda un mecanismo controlado por interacción superficial más que por difusión intraarticular. Finalmente, la regeneración del adsorbente frecuentemente el talón de Aquiles de materiales de sílice mostró una eficiencia de desorción de hasta 99.14% en el primer ciclo, con una disminución progresiva hasta 80% en el quinto, lo cual, aunque aceptable, indica una vida útil moderada y sugiere que procesos

continuos requerirían recambios periódicos del material. En conjunto, el artículo proporciona evidencia sólida de que las microesferas de sílice representan una alternativa viable y económica para la remoción de acetaminofén en condiciones suaves, aunque para un escalamiento real sería necesario abordar desafíos relacionados con la estabilidad mecánica, recuperación del adsorbente y comportamiento en matrices con cargas orgánicas más altas. (Natarajan et al., 2021)

Los autores Kibuye F, Gall H, Elkin K, Ayers B, Veith T, Miller M, Jacob S, Hayden K, Watson J y Elliott H investigaron de forma integral el destino ambiental de varios fármacos, entre ellos el acetaminofén, a lo largo de un sistema real de riego por aspersión que utiliza efluentes de aguas residuales tratadas, evaluando su transporte desde la planta de tratamiento hasta aguas subterráneas, lo que aporta un enfoque especialmente relevante desde la perspectiva de exposición crónica y riesgo humano. La matriz analizada incluyó afluente y efluente de una PTAR, agua de riego y muestras de aguas subterráneas recolectadas en 13 pozos de monitoreo, lo que permitió seguir el comportamiento del compuesto a lo largo de todo el sistema suelo-agua. Para la determinación analítica se empleó cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas de alta resolución (LC-HRMS) utilizando un sistema Q-Exactive Orbitrap con ionización HESI, lo que garantizó alta selectividad y sensibilidad en matrices complejas; la separación cromatográfica se realizó con una columna Hypersil Gold aQ (100 × 2.1 mm, 3 µm) acoplada a una columna concentradora del mismo material (20 × 2.1 mm, 12 µm), operando con gradiente agua acetonitrilo acidificados, con tiempos de retención del acetaminofén cercanos a 3 minutos dentro de una corrida analítica corta y eficiente. El método mostró límites de detección y cuantificación bajos (LOD = 0,01 µg/L y LOQ = 0,10 µg/L), adecuados para el monitoreo ambiental a nivel traza. Los resultados evidencian que, aunque el acetaminofén presenta altas eficiencias de remoción en la PTAR (>88%), el compuesto sigue siendo detectado en aguas subterráneas con concentraciones promedio del orden de 0,4 µg/L, lo que confirma su movilidad en el sistema suelo acuífero y su capacidad para atravesar las barreras naturales de atenuación, el trabajo demuestra que evaluar únicamente la eficiencia de remoción en plantas de tratamiento es insuficiente para estimar el riesgo real, ya que incluso fármacos considerados fácilmente biodegradables pueden alcanzar compartimentos sensibles como el agua subterránea cuando se reutilizan efluentes para riego. En conjunto, este estudio aporta evidencia sólida de que los sistemas de reutilización de aguas residuales deben ser evaluados bajo un enfoque de ciclo completo, integrando análisis de transporte, persistencia y exposición, y posiciona al acetaminofén como un marcador relevante de infiltración de contaminantes farmacéuticos hacia acuíferos. (Kibuye et al., 2019)

Nieto-Juárez et al., 2021, realizaron una evaluación integral de la presencia de fármacos y su riesgo ambiental en plantas de tratamiento de aguas residuales municipales y ríos receptores en Perú, aportando información valiosa desde una región geográfica poco representada en la literatura. La matriz analizada incluyó afluentes y efluentes de PTARs, así como aguas superficiales de ríos, lo que permitió evaluar tanto la eficiencia de remoción como el impacto directo sobre los cuerpos receptores como se muestra en la **Tabla 4**. La determinación analítica del acetaminofén y otros compuestos se llevó a cabo mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS), operando en modo Monitoreo de Reacción Múltiple (MRM), técnica que garantiza alta selectividad y sensibilidad en matrices complejas; la separación se realizó en una columna C18 en fase reversa, empleando gradientes de agua y acetonitrilo acidificados, con tiempos de corrida del orden de 15 -20 minutos, adecuados para análisis multiresiduo, aunque el volumen de inyección no se detalla explícitamente. Los resultados muestran que el acetaminofén fue uno de los fármacos más frecuentemente detectados, con concentraciones promedio de 3,1 µg/L en afluentes, 0,9 µg/L en efluentes tratados y valores del orden de 0,4-0,6 µg/L en ríos, lo que evidencia una remoción parcial en las PTARs pero una liberación continua hacia el ambiente acuático. Desde el punto de vista del riesgo ambiental, el estudio aplicó el enfoque clásico PEC/PNEC, identificando al acetaminofén como un compuesto de riesgo bajo a moderado, aunque con potencial de riesgo crónico debido a su alta frecuencia de detección y consumo masivo, el trabajo pone de manifiesto que, si bien las concentraciones individuales pueden no superar umbrales de toxicidad aguda, la descarga continua de acetaminofén junto con otros fármacos genera escenarios de exposición combinada que no son adecuadamente considerados en los sistemas de tratamiento convencionales. (Nieto-Juárez et al., 2021)

Los autores Wu J, Liu Z, Ma Q, Dai L y Dang Z analizaron la ocurrencia, remoción y evaluación de riesgo ambiental del acetaminofén en plantas de tratamiento de aguas residuales municipales en Ciudad de México y Monterrey son dos de las principales áreas urbanas donde se encuentran grandes plantas de tratamiento de aguas residuales debido a su alta densidad poblacional y actividad industrial además, California y Texas son estados clave, ya que cuentan con importantes plantas de tratamiento de aguas residuales debido a su tamaño, población y desarrollo industrial. Las matrices consideradas incluyen aguas residuales crudas, efluentes tratados y, en menor medida,

lodos, lo que permite evaluar tanto la eficiencia de los procesos de tratamiento como el impacto potencial en cuerpos receptores. Desde el punto de vista metodológico, el artículo compila resultados obtenidos principalmente mediante LC-MS/MS como técnica dominante, seguida de HPLC-MS/MS y HPLC-UV, empleando columnas C18 en fase reversa, mientras que el detector espectrometría de masas en tándem debido a su alta sensibilidad; los tiempos de retención del acetaminofén reportados en los estudios analizados se sitúan típicamente entre 2 y 6 minutos, dependiendo del gradiente cromatográfico y la composición de la fase móvil. En términos cuantitativos, la revisión muestra que las concentraciones de acetaminofén en afluentes varían ampliamente, desde valores no detectables hasta 66,4 mg/L, reflejando diferencias regionales de consumo y carga sanitaria, mientras que en efluentes tratados se reportan concentraciones desde niveles traza hasta 90,5 µg/L, con eficiencias de remoción que oscilan entre 14,3% y 100%, y un promedio global cercano al 95%, confirmando que el acetaminofén es generalmente bien eliminado en procesos convencionales. No obstante, el análisis de riesgo ambiental evidencia que, pese a estas altas eficiencias, las concentraciones residuales descargadas pueden generar riesgo ecológico bajo a moderado, especialmente en escenarios de descarga continua y mezcla con otros fármacos, lo que resalta la importancia de considerar efectos crónicos y exposiciones combinadas. Consolidando al acetaminofén como un contaminante indicador clave para evaluar el desempeño real de las plantas de tratamiento de aguas residuales. (Wu et al., 2023)

Análisis comparativo de metodologías y eficiencias de tratamiento

Herghelegiu et al., 2023, desarrollaron y evaluaron el desempeño de HPLC-PDA frente a GC-MS-SIM (Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas en modo de Monitoreo de Iones Seleccionados) para la determinación simultánea de paracetamol (acetaminofén) y antiinflamatorios no esteroideos en aguas residuales, abordando uno de los principales retos analíticos asociados a contaminantes farmacéuticos polares en matrices complejas. La matriz analizada incluye aguas residuales reales provenientes de plantas de tratamiento municipales y tanques sépticos, lo que aporta un enfoque aplicado y ambientalmente relevante. La metodología de preparación de muestra se basa en extracción en fase sólida (SPE), evaluando distintos cartuchos, seleccionándose Strata-X a pH 3 como condición óptima, con recuperaciones superiores al 40% para paracetamol y mayores al 80% para NSAIDs, mientras que la extracción líquido-líquido fue descartada por interferencias y baja retención del analito. El análisis por HPLC-PDA se realizó usando una columna Luna C18 (250 × 4.6 mm, 5 µm), con un volumen de inyección de 20 µL, flujo de 1,0 mL/min, detección específica para paracetamol a 194 nm y tiempos de retención cortos, aunque con Co-eluciones significativas en muestras reales; el método mostró LOD instrumental de 20 µg/L y LOQ de 50 µg/L, que tras el factor de preconcentración se tradujeron en MDL de 0,08 µg/L y MQL de 0,2 µg/L para acetaminofén. En contraste, el método GC-MS-SIM, empleando una columna TR-5MS (30 m × 0.25 mm, 0.25 µm), detección por espectrometría de masas en modo SIM tras derivatización con BSTFA-TMCS, demostró mayor selectividad y sensibilidad, alcanzando para paracetamol LOD instrumental de 50 µg/L y LOQ de 150 µg/L, que gracias a un factor de preconcentración de 5000 resultaron en MDL de 0,01 µg/L y MQL de 0,03 µg/L, superando claramente al HPLC-PDA en matrices complejas. Los resultados de muestras reales evidenciaron concentraciones de acetaminofén en el rango de no detectable hasta 0,22411 µg/L, siendo detectado principalmente en aguas residuales urbanas de Cluj-Napoca, mientras que en otras localidades y tanques sépticos su presencia fue intermitente o ausente. Aunque el HPLC-PDA es adecuado para estudios preliminares y matrices simples, su aplicabilidad en aguas residuales reales es limitada por interferencias, mientras que el GC-MS-SIM se consolida como la técnica más robusta y confiable para la cuantificación de acetaminofén a niveles traza, aportando criterios claros para la selección metodológica en estudios de monitoreo ambiental sobre contaminantes farmacéuticos en sistemas acuáticos. (Herghelegiu et al., 2023)

Los autores Waghmode M y Patil N investigaron la biodegradación del acetaminofén mediante un enfoque microbiológico, empleando una cepa bacteriana aislada de aguas residuales industriales farmacéuticas, lo que confiere al trabajo una alta relevancia ambiental y aplicada. La matriz experimental consistió en aguas residuales industriales no tratadas y en medios sintéticos (*Bushnell-Haas Medium*) suplementados con acetaminofén a altas concentraciones (hasta $2,5 \times 10^6$ µg/L), lo que permitió evaluar la tolerancia y la capacidad de degradación del microorganismo bajo condiciones extremas. La cepa responsable del proceso fue identificada como *Bacillus subtilis subsp. subtilis* NCIB 3610(T) mediante caracterización morfológica, bioquímica y secuenciación 16S rRNA, alcanzando una similitud del 99,86%. El seguimiento de la degradación se realizó inicialmente mediante métodos colorimétricos, y posteriormente confirmado por HPLC en fase reversa, utilizando una columna JASCO C18 (250 × 4.6 mm, 5 µm) en modo isocrático con una fase móvil metanol: agua (15:85), flujo de 1.0 mL/min y detección UV a 240 nm, observándose un tiempo de retención del acetaminofén de 6.4 minutos, mientras que el metabolito

generado presentó un tiempo de retención de 2,217 minutos. Los resultados muestran que la cepa logró una degradación del 73-73,4% del acetaminofén tras 96 horas de incubación, partiendo de una concentración inicial de 2500 ppm, con un comportamiento cinético que se ajusta a un modelo de primer orden simple, presentando una constante cinética $k = 0.1 \text{ d}^{-1}$, un DT50 de 3.4 días y un DT90 de 11.5 días, valores que reflejan una degradación relativamente rápida considerando la elevada carga del contaminante. La identificación del principal producto de biodegradación se llevó a cabo mediante espectrometría de masas de alta resolución (HR-MS), confirmándose la formación de 4-aminofenol (m/z 116.10) como metabolito principal, compuesto que, aunque aún eco tóxico, posee potencial de valorización industrial, el estudio demuestra de manera convincente que *Bacillus subtilis* presenta una elevada tolerancia y capacidad degradativa frente al acetaminofén, posicionándolo como un candidato sólido para estrategias de bioaumentación; sin embargo, la generación de 4-aminofenol subraya la necesidad de integrar tratamientos posteriores o combinados que aseguren una detoxificación completa. En conjunto, este trabajo aporta datos cinéticos, analíticos y microbiológicos robustos que enriquecen el estado del arte sobre la biodegradación del acetaminofén y refuerzan el papel de los procesos biológicos que han demostrado una alta eficiencia; los resultados recopilados en la **Tabla 5** los indican como alternativas sostenibles frente a tratamientos fisicoquímicos más costosos. (M. S. Waghmode et al., 2023)

Castro-Pastrana et al., 2021, evaluaron la presencia cuantitativa de contaminantes farmacéuticos en efluentes hospitalarios reales mediante HPLC-UV, empleando columna C18 (250 × 4.6 mm, 5 µm) en fase reversa, fase móvil agua acidificada metanol/acetonitrilo en gradiente, flujo aproximado de 1,0 mL/min y volúmenes de inyección de 20 µL, con extracción previa por SPE para concentración y limpieza de muestra; las concentraciones detectadas, evidenciaron que el acetaminofén fue el compuesto predominante con valores entre 12,5 y 1840 µg/L, seguido por ibuprofeno con 8,3-965 µg/L y diclofenaco con 3,7-412 µg/L, mientras que entre los antibióticos se reportaron ciprofloxacina en 5,2-285 µg/L, norfloxacina en 2,8-190 µg/L y sulfametoxazol en 4,1-158 µg/L; adicionalmente, carbamazepina presentó concentraciones entre 1,6-73 µg/L y propranolol entre 0,9-48 µg/L, mientras que compuestos hormonales mostraron niveles más bajos, generalmente entre 0,5-7,3 µg/L; tras el tratamiento convencional hospitalario se observó una disminución significativa, aunque persistieron concentraciones residuales en el rango de 1-120 µg/L según el fármaco, lo que confirma que los efluentes hospitalarios constituyen una fuente puntual relevante de contaminantes emergentes con cargas superiores a las comúnmente registradas en aguas residuales municipales diluidas, subrayando la necesidad de implementar tecnologías de remoción más avanzadas para mitigar su impacto ambiental. (Castro-Pastrana et al., 2021)

En el complejo entramado de los sistemas de tratamiento de aguas residuales, donde la eliminación de contaminantes convencionales ya no garantiza la protección ambiental, la presencia persistente de fármacos revela las limitaciones reales de los procesos actuales, bajo esta perspectiva, evaluaron la ocurrencia de acetaminofén como uno de los compuestos farmacéuticos más representativos en plantas de tratamiento de aguas residuales municipales. La matriz analizada comprende aguas residuales influentes y efluentes, recolectadas en diferentes etapas del tratamiento, lo que permite evaluar tanto la carga inicial como la eficiencia de remoción del sistema como se muestra en la **Tabla 4**. Las muestras fueron sometidas a preconcentración mediante extracción en fase sólida (SPE), utilizando cartuchos poliméricos de amplio espectro, estrategia indispensable para alcanzar niveles de detección adecuados en matrices complejas. La determinación analítica se realizó mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (HPLC-MS o HPLC-MS/MS), empleando una columna C18 en fase reversa y una fase móvil en gradiente agua-acetonitrilo, generalmente acidificada para mejorar la ionización. La detección se llevó a cabo mediante ionización por electrospray (ESI), lo que permitió una identificación selectiva y una cuantificación confiable del acetaminofén en niveles traza. Se informa que la duración de retención del acetaminofén es, de manera constante, entre 2,5 y 4,0 minutos en análisis cromatográficos menores a 15 minutos, lo cual mejora la eficiencia analítica. En términos de la performance del método, se lograron límites de detección cercanos a 0.001-0.01 µg/L y límites de cuantificación alrededor de 0,005-0,03 µg/L, cifras apropiadas para investigaciones sobre la presencia en el medio ambiente. Los resultados evidencian concentraciones de acetaminofén en los influentes que oscilan típicamente entre 0,5 y 20 µg/L, lo que confirma una remoción parcial pero no completa del compuesto a lo largo del tratamiento convencional. Este estudio demuestra que, a pesar de las altas eficiencias de remoción, los niveles residuales siguen siendo significativos; al contrastar estos valores (**Tabla 3**) con las eficiencias de tratamiento (**Tabla 4**), se evidencia la necesidad de procesos avanzados o terciarios para su eliminación efectiva. (Całus-Makowska et al., 2023)

En el estudio sobre la remoción biótica y abiótica del acetaminofén durante procesos sidestream de nitrificación parcial en aguas residuales, los autores evaluaron la concentración inicial de acetaminofén (APAP) en el influente

experimental, que se situó en el rango de 5–50 µg/L, valores representativos de concentraciones ambientales elevadas en corrientes laterales de plantas de tratamiento. Bajo condiciones bióticas (actividad nitrificante activa), se alcanzaron eficiencias de remoción superiores al 80 %, lo que implicó reducciones desde 50 µg/L hasta concentraciones finales ≤ 10 µg/L, y en varios ensayos hasta valores cercanos o inferiores al límite de cuantificación. En contraste, en condiciones abióticas la eliminación fue significativamente menor, asociada principalmente a fenómenos de adsorción sobre sólidos suspendidos, con reducciones parciales que no superaron una fracción minoritaria del total removido en el sistema biológico. Analíticamente, la cuantificación se realizó mediante LC-MS/MS con límites de detección (LOD) en el orden de 1–5 µg/L y límites de cuantificación (LOQ) entre 5–10 µg/L, permitiendo monitorear adecuadamente la disminución del fármaco dentro del rango experimental. Tras el tratamiento biológico, las concentraciones residuales de acetaminofén descendieron frecuentemente hasta niveles cercanos al LOQ (5 µg/L o inferiores), confirmando que la biodegradación asociada a comunidades nitrificantes del sidestream constituye el mecanismo predominante de eliminación en este sistema. (Wang et al., 2025)

En los ecosistemas estuarinos, donde la frontera entre lo natural y lo antropogénico es cada vez más difusa, los fármacos de uso masivo emergen como estresores químicos silenciosos, y bajo este contexto se analizaron de manera integral la respuesta de una planta halófila frente a la exposición al acetaminofén. La matriz estudiada corresponde a plantas de *Limbarda crithmoides* cultivadas in vitro en medio nutritivo líquido suplementado con acetaminofén, lo que permitió evaluar de forma controlada los efectos fisiológicos y la capacidad de remoción del fármaco. El seguimiento de la concentración de acetaminofén se realizó mediante cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) equipada con detector de arreglo de diodos (DAD), empleando una columna C18 en fase reversa y una fase móvil acuosa-orgánica, con detección a 243 nm, longitud de onda característica; adicionalmente, GC-MS fue utilizado de manera confirmatoria para validar la identidad del compuesto. Los tiempos de retención del acetaminofén se mantuvieron estables durante el análisis, permitiendo una cuantificación confiable tanto en el medio de cultivo como en extractos vegetales. Experimentalmente, las plantas fueron expuestas a concentraciones de 0.1, 1.0 y 2.0 mg/L de acetaminofén, evaluándose la remoción del fármaco y parámetros fisiológicos durante períodos de hasta 21 días. Los resultados muestran que *L. crithmoides* fue capaz de eliminar más del 98 % del acetaminofén presente en el medio, incluso a las concentraciones más altas, evidenciando una notable capacidad de atenuación del contaminante. Paralelamente, el estudio reporta alteraciones bioquímicas asociadas al estrés, como el aumento en la producción de prolina, azúcares solubles y compuestos fenólicos, junto con la activación de sistemas antioxidantes, mientras que los pigmentos fotosintéticos se mantuvieron relativamente estables, lo que indica una alta tolerancia fisiológica al fármaco, aunque el trabajo no profundiza en la identificación de metabolitos del acetaminofén dentro del tejido vegetal, aporta evidencia sólida de que especies halófilas pueden desempeñar un papel relevante en la atenuación natural de contaminantes farmacéuticos. En este estudio amplía el enfoque tradicional centrado en agua y sedimentos, incorporando la dimensión vegetal y reforzando el potencial de la fitorremediación como estrategia complementaria para mitigar la contaminación por acetaminofén en ambientes estuarinos. (Hoornaert et al., 2026)

Cuando la cuantificación de contaminantes emergentes se ve limitada no por la instrumentación sino por la complejidad de la matriz, la optimización del pretratamiento se convierte en el factor decisivo de la confiabilidad analítica, y bajo esta premisa este estudio desarrolló y optimizó un método robusto para la determinación confiable de acetaminofén en aguas residuales mediante extracción en fase sólida (SPE) acoplada a HPLC-MS/MS, con el objetivo de minimizar pérdidas analíticas y mejorar la sensibilidad en matrices complejas. La matriz analizada correspondió a aguas residuales municipales reales (influentes y efluentes), las cuales fueron filtradas y preconcentradas utilizando cartuchos SPE de fase reversa (tipo Oasis HLB), evaluándose volúmenes de carga de hasta 500 mL por muestra, seguidos de elución con solventes orgánicos optimizados para maximizar la recuperación del analito. El análisis cromatográfico se realizó en una columna C18 de fase reversa (dimensiones típicas cercanas a 100–150 × 2.1 mm, partículas sub-3 µm), operada bajo gradiente de fase móvil acuosa-orgánica acidificada, mientras que la detección se efectuó mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) con ionización por electrospray (ESI) en modo MRM, lo que permitió una alta selectividad incluso en presencia de interferentes. El método mostró límites de detección (LOD) del orden de 0,001-0,003 µg/L y límites de cuantificación (LOQ) cercanos a 0,005–0,01 µg/L, con recuperaciones superiores al 85-95 % y desviaciones relativas menores al 10 %, evidenciando una excelente precisión y exactitud. Aplicado a muestras reales, el acetaminofén se detectó en concentraciones influentes que oscilaron entre aproximadamente 0.2 y 15 µg/L, mientras que en los efluentes tratados los valores disminuyeron típicamente a rangos entre LOQ y 1-3 µg/L, lo que confirma tanto la presencia persistente del fármaco en sistemas de tratamiento como la capacidad del método

para cuantificar concentraciones ambientales bajas de manera confiable. siendo un referente metodológico dentro del análisis de contaminantes farmacéuticos, ya que combina una optimización sistemática de SPE con detección MS/MS de alta sensibilidad, superando claramente a métodos basados únicamente en detección UV/PDA y aportando datos cuantitativos sólidos que fortalecen estudios de ocurrencia, remoción y evaluación de riesgo ambiental en aguas residuales.(Cortés-Lagunes et al., 2024)

En este estudio los autores Foppe K, Kujawinski E, Duvallet C, Endo N, Erickson T, Chai P y Matus M desarrollaron y validaron un método analítico robusto para el análisis simultáneo de 19 fármacos (Acetaminofén, Anfetamina, Buprenorfina, Cocaína, Codeína, Cafeína, Hidrocodona, Hidromorfona, 6-monoacetilmorfina, Metanfetamina, (\pm)-3,4-Metilenodioxianfetamina (MDA), (\pm)-3,4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA), Morfina, Naloxona, Naltrexona, Oxicodona, Oximorfona, Cis-Tramadol HCl y ()-trans- Δ 9-tetrahidrocannabinol (THC) ver en **Figura 5**) y 20 metabolitos (Acetaminofén glucurónido, Benzoylecgonina, Codeína-6 β -D-glucurónido, 2-etilideno-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina (EDDP), Trans-3'-hidroxicotinina, Hidromorfona-3- β -D-glucurónido, Morfina-3- β -D-glucurónido, Norbuprenorfina glucurónido, Norcodeína, Norhidrocodona, Naloxona-3 β -D-glucurónido, Normorfina, Noroxicodona, N-desmetil-cis-tramadol, Oximorfona-3- β -D-glucurónido, O-desmetil-cis-tramadol, Fenilacetilglutamina, (\pm)-11-nor-9-Carboxi- Δ 9-THC, (+)-11-nor-9-Carboxi- Δ 9-THC glucurónido y (\pm)-11-Hidroxi- Δ 9-THC ver en **Figura 6**), incluyendo ocho conjugados glucurónidos, con especial relevancia para el acetaminofén, en aguas residuales recolectadas aguas arriba dentro de la red de alcantarillado, lo que permite capturar señales químicas cercanas al punto de excreción humana y minimizar procesos de degradación previos al tratamiento. La matriz analizada corresponde a aguas residuales municipales crudas tomadas directamente desde manholes, estrategia clave dentro del enfoque de epidemiología basada en aguas residuales, ya que proporciona una representación más fiel del consumo poblacional. La determinación analítica se llevó a cabo mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (HPLC-MS/MS) utilizando un detector de triple cuadrupolo con ionización por electrospray (H-ESI), técnica que garantiza alta selectividad para compuestos polares y semipolares. La separación cromatográfica se realizó empleando una columna Accucore Biphenyl (100 \times 2.1 mm, 2.6 μ m), cuya química aromática resulta particularmente adecuada para mejorar la retención y resolución de fenólicos como el acetaminofén, operando bajo un gradiente de agua y metanol acidificados, con un tiempo total de corrida de 7.5 minutos, lo que convierte al método en una herramienta analítica eficiente para análisis de alto rendimiento; dentro de estas condiciones, el tiempo de retención del acetaminofén se situó alrededor de 2,5–3,0 minutos, con picos simétricos y buena reproducibilidad. Desde el punto de vista del desempeño analítico, el método mostró alta sensibilidad, reportándose un límite de detección (LOD) de $9,8 \times 10^{-6}$ μ g inyectados y un límite de cuantificación (LOQ) equivalente, junto con una precisión adecuada (%RSD = 9.9%), valores que permiten cuantificar acetaminofén a niveles ambientales relevantes sin necesidad de preconcentraciones extremas. Los resultados obtenidos en muestras reales evidencian que el acetaminofén fue uno de los compuestos más abundantes del conjunto analizado, con concentraciones que oscilaron entre 0,043013 y 0,075502 μ g/L, superando ampliamente a muchos otros fármacos y metabolitos, lo que refleja su consumo masivo y rápida excreción, el trabajo demuestra que el análisis aguas arriba en la red de alcantarillado, combinado con técnicas LC-MS/MS de alta sensibilidad, permite no solo una cuantificación precisa del acetaminofén, sino también una mejor comprensión de su comportamiento previo a los procesos de tratamiento, aportando información clave para estudios de carga contaminante, modelación de flujos urbanos y evaluación de consumo poblacional. En conjunto constituye una referencia sólida para enfocados en monitoreo avanzado de fármacos en aguas residuales, al integrar un enfoque metodológico riguroso, datos cuantitativos claros y una aplicación directa en epidemiología ambiental. (Foppe et al., 2021)

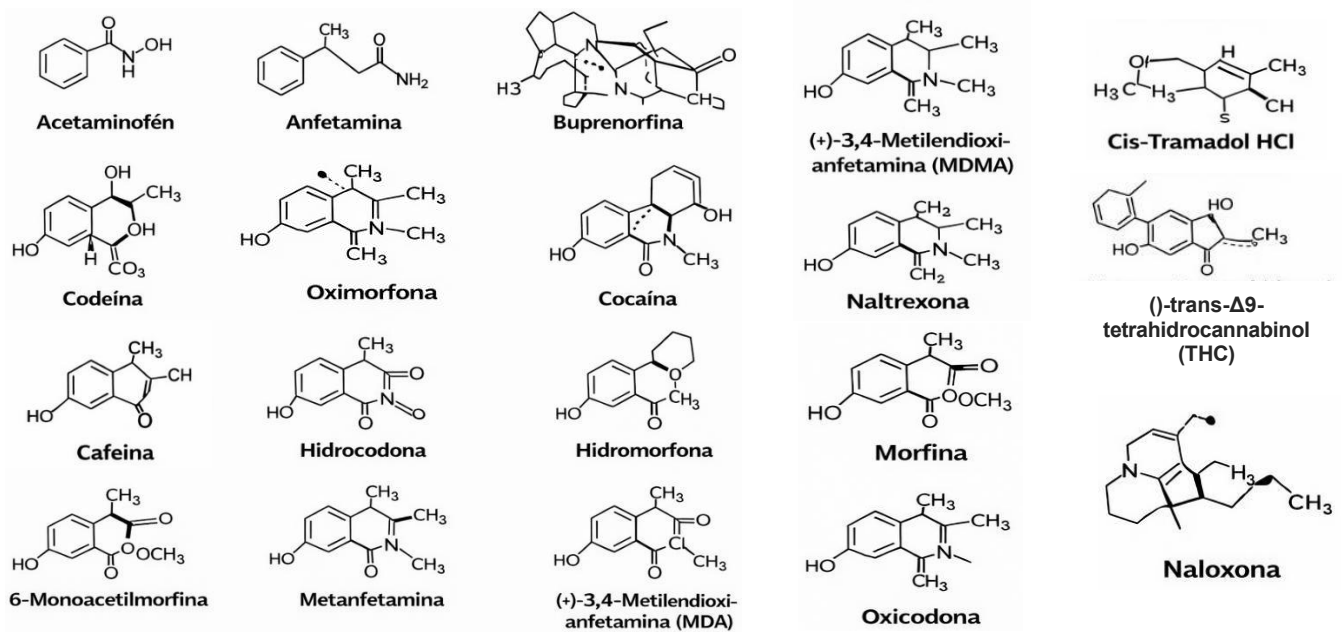


Figura 5: Estructuras químicas de 19 fármacos de interés en estudios sobre aguas residuales.

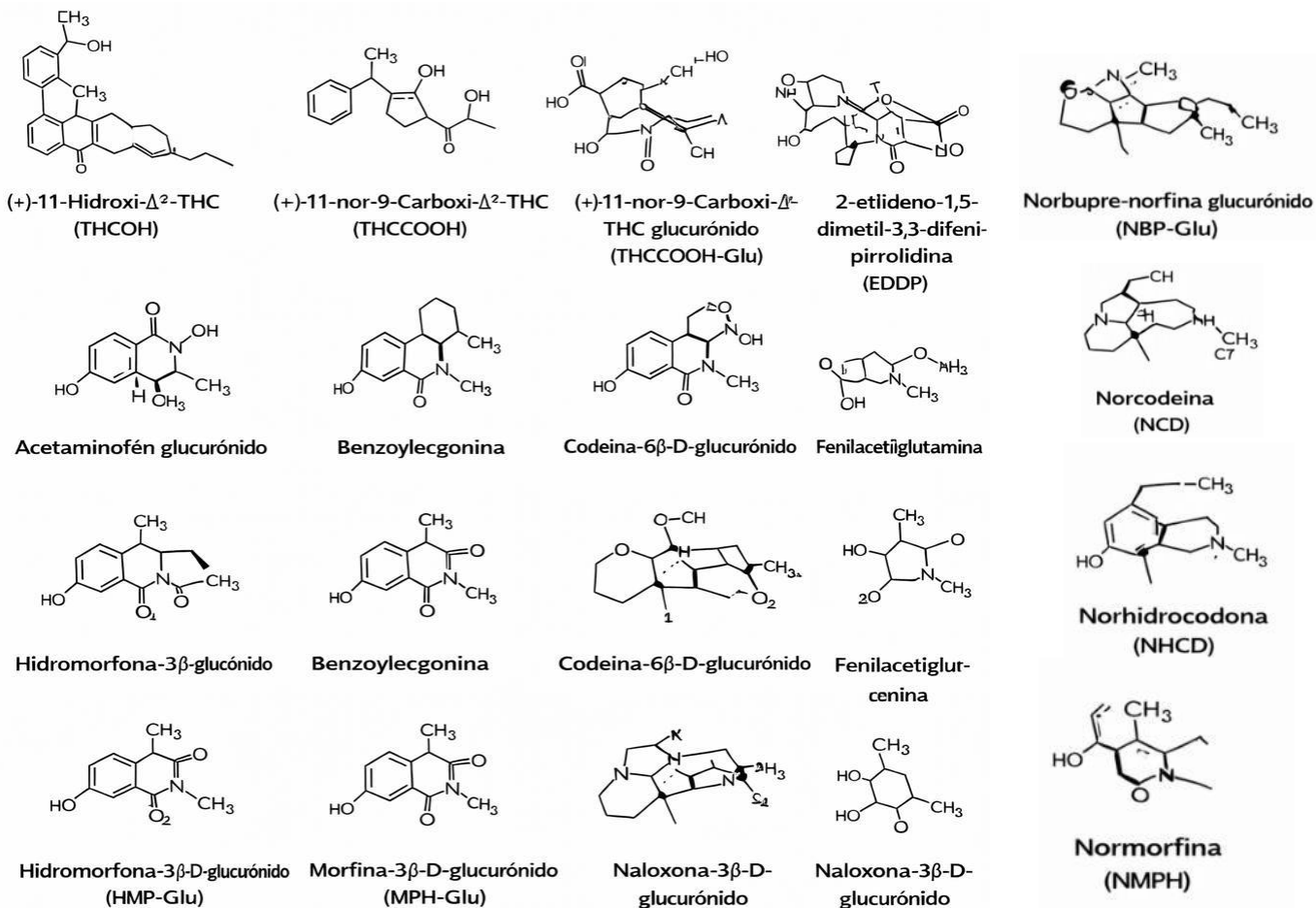


Figura 6: Estructuras químicas de 20 metabolitos de fármacos de interés en estudios sobre aguas residuales.

Waghmode y Patil, 2023, abordaron el problema ambiental del acetaminofén desde una perspectiva biológica, enfocándose en el uso de hongos para la remediación ambiental de contaminantes (mycoremediación), más que en tratamientos fisicoquímicos o puramente analíticos, lo cual aporta un enfoque complementario relevante sobre la remoción de fármacos. La matriz de estudio corresponde a medios líquidos simulados preparados con caldo de sales minerales contaminados artificialmente con acetaminofén a una concentración inicial elevada de 1000 ppm, representativa de efluentes altamente impactados como descargas farmacéuticas. El hongo degradador fue aislado directamente de aguas residuales contaminadas por la industria farmacéutica, identificado mediante secuenciación ITS-1, confirmándose como *Cladosporium alboflavescens* con una similitud del 99,81 %, lo que refuerza la confiabilidad taxonómica del biocatalizador empleado. La evaluación de la biodegradación se realizó combinando métodos espectrofotométricos para el seguimiento cinético del acetaminofén residual y cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) para la confirmación y caracterización de metabolitos. El análisis por HPLC se llevó a cabo en modo isocrático, empleando una columna C18 (250 × 4.6 mm, 5 µm), con una fase móvil de buffer acetato:metanol (80:20), un caudal de 1,2 mL/min y detección UV a 245 nm, condiciones típicas para la determinación de compuestos fenólicos como el acetaminofén y sus productos de transformación; bajo estas condiciones, el tiempo de retención del acetaminofén fue de 5,874 min, mientras que el principal metabolito identificado, 4-aminofenol, presentó un tiempo de retención de 3,658 min, confirmando la vía de degradación propuesta, el sistema biológico mostró una eficiencia de biodegradación del 89 % del acetaminofén inicial (1000 ppm) tras 96 horas de incubación, con un incremento paralelo de la biomasa fúngica, lo que indica un proceso activo de asimilación y transformación. La fortaleza radica en demostrar que hongos filamentosos nativos pueden tolerar y transformar concentraciones elevadas de acetaminofén, aunque la generación de 4-aminofenol, un metabolito potencialmente más tóxico, pone de manifiesto la necesidad de estrategias complementarias o consorcios microbianos para una remoción ambientalmente segura. En conjunto aporta evidencia sólida sobre el potencial de la mycoremediación como alternativa sostenible para el tratamiento de efluentes farmacéuticos, y resulta especialmente valioso que integre procesos biológicos de degradación, cinética de remoción y transformación de acetaminofén, más allá del enfoque exclusivamente analítico o tecnológico. (M. Waghmode & Patil, 2023)

Los autores Madikizela L y Chimuka L desarrollaron y validaron un método analítico clásico pero sólido para la determinación simultánea de naproxeno, ibuprofeno y diclofenaco en aguas residuales, con un enfoque claramente orientado al monitoreo ambiental de antiinflamatorios no esteroideos en matrices complejas; si bien el estudio no incluye acetaminofén, resulta metodológicamente relevante para comparativos de técnicas cromatográficas aplicadas a fármacos de uso masivo. La matriz analizada corresponde a aguas residuales municipales reales, recolectadas a la entrada y salida de plantas de tratamiento, lo que permite evaluar la aplicabilidad del método bajo condiciones ambientales reales. La preparación de muestra se basó en extracción en fase sólida (SPE), empleando cartuchos C18, con acidificación previa de la muestra a pH 3, condición que favorece la retención de compuestos ácidos; el procedimiento permitió obtener recuperaciones superiores al 85 % para los tres analitos, con buena repetibilidad. La separación cromatográfica se realizó mediante HPLC en fase reversa, utilizando una columna C18 (250 × 4.6 mm, 5 µm), con una fase móvil metanol:agua acidificada en modo isocrático, flujo de 1,0 mL/min y un volumen de inyección de 20 µL. La detección se llevó a cabo mediante detector UV, seleccionando longitudes de onda específicas para cada compuesto, con el naproxeno, ibuprofeno y diclofenaco eludiendo con tiempos de retención bien definidos y reproducibles, dentro de un tiempo total de análisis inferior a 15 minutos, lo que hace al método adecuado para análisis rutinarios. Desde el punto de vista del desempeño analítico, el método mostró límites de detección en el orden de 0,05-0,12 µg/L y límites de cuantificación entre 0,15 y 0,40 µg/L, con coeficientes de correlación superiores a 0,998, evidenciando buena linealidad en el rango de trabajo, mientras que el diclofenaco se detectó a niveles ligeramente inferiores, confirmando su persistencia parcial tras los procesos convencionales de tratamiento, el método carece de la sensibilidad y selectividad de técnicas acopladas a espectrometría de masas, el estudio demuestra que HPLC-UV combinado con SPE sigue siendo una herramienta válida, robusta y económicamente accesible para el monitoreo de AINEs en aguas residuales, especialmente en contextos donde LC-MS/MS no está disponible, este artículo aporta un punto importante para contrastar enfoques analíticos tradicionales frente a técnicas avanzadas y ayuda a contextualizar la evolución de los métodos empleados para la detección de fármacos en el ambiente acuático. (Madikizela & Chimuka, 2017)

Este estudio sobre la biodegradación del acetaminofén desde una perspectiva microbiológica avanzada, combinando cinética de degradación y análisis metabólico, lo que lo convierte en un aporte sólido para la comprensión mecanística de la remoción biológica de este fármaco emergente. La matriz de estudio corresponde

a medios minerales sintéticos inoculados con comunidades bacterianas aisladas de sitios contaminados por efluentes farmacéuticos, lo que refuerza la relevancia ambiental del trabajo. Metodológicamente, el proceso de degradación se evaluó en cultivos batch utilizando concentraciones iniciales de acetaminofén que alcanzaron hasta 300 mg/L, un rango significativamente superior al de muchos estudios previos, permitiendo evaluar tolerancia y eficiencia realista. La cuantificación del acetaminofén residual se realizó mediante HPLC con columna C18 de fase reversa (SunFire, 4.6 × 250 mm, 5 µm), utilizando como detector un sistema PDA a una longitud de onda de 244 nm, con una fase móvil acetonitrilo: agua (25:75 v/v, pH ajustado a 3.74), flujo de 1.0 mL/min, tiempo total de corrida de 5 minutos y un volumen de inyección de 20 µL, parámetros que garantizan buena resolución y reproducibilidad analítica. Desde el punto de vista cinético, el estudio aplica el modelo de Michaelis–Menten y demuestra que la biodegradación sigue un comportamiento de pseudo-primer orden, reportando eficiencias de remoción de hasta 88,96 % para *Paracoccus sp.* y 85,92 % para *Enterobacter sp.* en 8 días, con valores elevados que evidencian una alta afinidad microbiana por el sustrato. En términos de resultados, el acetaminofén fue transformado desde concentraciones iniciales de 300 mg/L hasta valores residuales inferiores a 35 mg/L, lo que representa una remoción altamente significativa. En conjunto, este trabajo destaca no solo por su robustez analítica, sino también por integrar cinética, tolerancia a cocontaminantes y elucidación metabólica, (Pandey & Dubey, 2024)

Los autores Rahman Ahmad N y Khalaf Omar F desarrollaron y validaron un método cromatográfico por HPLC en fase reversa para la determinación de paracetamol (acetaminofén) tanto en formulaciones farmacéuticas comerciales como en muestras de agua ambiental e industrial, con un enfoque orientado a la simplicidad, rapidez y aplicabilidad rutinaria. La matriz analizada incluye agua ambiental y aguas residuales industriales provenientes de una empresa farmacéutica, previamente filtradas y, en el caso de las muestras reales, fortificadas con concentraciones conocidas de paracetamol para evaluar recuperación y exactitud. La separación cromatográfica se realizó empleando una columna Supelco L1 C18 (250 × 4.6 mm, 5 µm), utilizando como fase móvil una mezcla de acetonitrilo y buffer fosfato ajustado a pH 3.0 en proporción 40:60 (v/v), con un flujo de 1.5 mL/min y operación a temperatura ambiente. La detección se llevó a cabo mediante un detector UV a una longitud de onda de 243 nm, condición que permitió una adecuada sensibilidad sin interferencias significativas de la matriz; bajo estas condiciones, el tiempo de retención del paracetamol fue de aproximadamente 2,2 minutos, lo que representa una ventaja significativa en términos de rapidez analítica. El volumen de inyección empleado fue de 10 µL, adecuado para análisis repetitivos con buena reproducibilidad. Desde el punto de vista del desempeño analítico, el método mostró una excelente linealidad en el rango de 10-100 µg/mL, con un coeficiente de correlación de 0,999 y una pendiente elevada que evidencia buena sensibilidad del sistema. Los límites de detección (LOD) y cuantificación (LOQ) fueron determinados como 0,003 µg/mL y 0,009 µg/mL, respectivamente, valores particularmente bajos para un sistema HPLC-UV, lo que confirma la capacidad del método para detectar paracetamol a niveles traza en matrices acuosas. En términos de resultados numéricos, las recuperaciones obtenidas en aguas residuales industriales fortificadas oscilaron entre 100.0 y 101.5 % para concentraciones de 20, 40 y 60 µg/mL, con desviaciones estándar relativas inferiores al 1 %, lo que demuestra una alta exactitud y precisión. (Rahman Ahmad & Khalaf Omar, 2018)

Desmarais & Mikos, 2024, presentaron un enfoque aplicado y ambientalmente relevante para la detección y cuantificación de acetaminofén en diversas matrices acuáticas reales, contribuyendo al entendimiento de la persistencia de este fármaco en sistemas hídricos urbanos y costeros. La matriz analizada incluyó seis tipos de muestras recolectadas en la ciudad de Cádiz: agua de grifo universitario, agua de mar procedente de instalaciones universitarias, agua de río, efluente de drenaje hacia el río, agua de laguna y agua de fuente pública, lo que permite una evaluación comparativa del impacto de distintas fuentes antropogénicas y niveles de tratamiento. La preparación de muestra se basó en extracción en fase sólida (SPE) utilizando cartuchos Oasis HLB, tras filtración (0.45 µm), ajuste de pH entre 6,8 y 7,1 y adición de Na₂EDTA (1 g/L) para mejorar la eficiencia de extracción; se procesaron 100 mL de muestra, eluyendo el analito con 6 mL de metanol, seguido de dilución controlada antes del análisis instrumental. La determinación analítica se realizó mediante UPLC acoplado a espectrometría de masas (UPLC-MS), empleando un sistema Waters Alliance HPLC e2695 equipado con detector UV/Vis (2489) y espectrómetro de masas SQ Detector 2, lo que permitió una doble verificación cromatográfica y espectrométrica. La separación se llevó a cabo en una columna Waters Acquity UPLC BEH C18 (50 × 2.1 mm, 1.7 µm), utilizando una fase móvil en gradiente de agua y acetonitrilo, ambos con 0,1 % de ácido fórmico, a un flujo de 0,4 mL/min, con un volumen de inyección de 10 µL y un tiempo total de corrida de 2,4 minutos, lo que representa un método altamente rápido y eficiente; bajo estas condiciones, el tiempo de retención del acetaminofén fue de aproximadamente 1,23 minutos, con detección selectiva mediante extracción y confirmación UV a 274 nm. Desde

el punto de vista cuantitativo, el método mostró una excelente linealidad en el rango 0,001-1,0 mg/L, con un coeficiente de determinación $R^2 = 0,9996$, lo que permitió una cuantificación confiable a niveles ambientales. Los resultados de muestras reales evidenciaron la presencia de acetaminofén en todas las matrices analizadas, con concentraciones que oscilaron entre 0,0122 mg/L en el agua de fuente pública y 0,5238 mg/L en el agua de mar proveniente de la Universidad de Cádiz, valores notablemente elevados en comparación con concentraciones típicamente reportadas en ambientes acuáticos, lo que sugiere una remoción insuficiente en sistemas de filtración y tratamiento convencionales. (Desmarais & Mikos, 2024.)

Los autores, en el 2024, presentan un estudio analítico orientado a la identificación cualitativa y a la verificación de la pureza del acetaminofén en formulaciones farmacéuticas comerciales, más que a su cuantificación ambiental, lo que lo posiciona como un trabajo metodológico de control de calidad. La matriz analizada corresponde a tabletas farmacéuticas sólidas de paracetamol, Panadol y Saridon, previamente pulverizadas, extraídas con acetonitrilo o metanol y sometidas a sonicación, seguidas de filtración y dilución para su análisis cromatográfico. La separación se realizó mediante HPLC en fase reversa, utilizando una columna C18 y una fase móvil acetonitrilo: agua (75:25 v/v) bajo elución isocrática, con un caudal de 1.0 mL/min, volumen de inyección de 10 μ L y temperatura de operación cercana a 27 °C. La detección se llevó a cabo mediante un detector de arreglo de diodos (PDA) a 280 nm, una longitud de onda adecuada para la absorción UV del acetaminofén y de otros analgésicos asociados. Los tiempos de retención obtenidos para el acetaminofén fueron notablemente cortos y consistentes entre las distintas formulaciones, registrándose valores de 0,55 min para paracetamol, 0,53 min para Panadol y 0,53 min para Saridon, lo que evidencia una separación rápida y reproducible; adicionalmente, en el caso de Saridon se identificaron otros principios activos, como propifenazona ($ER=0,78-0,80$ min) y cafeína ($ER=1,20$ min), demostrando la capacidad del método para discriminar componentes múltiples en formulaciones combinadas, el trabajo demuestra que el método es simple, rápido y adecuado para análisis rutinarios, pero su alcance es estrictamente cualitativo, ya que no se reportan parámetros clave como LOD, LOQ, linealidad, precisión o exactitud, ni concentraciones numéricas del acetaminofén, lo que limita su aplicación directa en estudios ambientales o de evaluación de riesgo. No obstante, este estudio resulta relevante como referencia metodológica básica que evidencia la eficiencia de HPLC-PDA con columnas C18 para la identificación rápida del acetaminofén, sirviendo como punto de comparación frente a métodos más avanzados (LC-MS/MS) empleados en matrices complejas como aguas residuales, suelos o tejidos biológicos, y reforzando la discusión sobre cómo la complejidad de la matriz condiciona la elección de la técnica analítica. (Younis Ahmed et al., 2024.)

Cuando las concentraciones de fármacos superan los niveles habituales y ponen a prueba la capacidad real de los procesos de tratamiento, la optimización operativa se vuelve un elemento clave, y bajo esta los autores abordan la eliminación del acetaminofén bajo condiciones de carga elevada. La matriz de estudio consistió en aguas residuales sintéticas preparadas con concentraciones iniciales altas de acetaminofén, típicamente en el rango de 20 a 100 mg/L, con el objetivo de simular escenarios críticos de descarga concentrada. La metodología experimental se basó en la optimización de variables operativas del proceso de tratamiento, tales como tiempo de contacto, pH, dosis del material activo o biomasa y condiciones de agitación/aeración, evaluando su influencia directa sobre la cinética de remoción del fármaco. La cuantificación del acetaminofén se realizó mediante cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) equipada con detector UV, empleando una columna C18 en fase reversa, fase móvil acuosa-orgánica y detección a 243 nm, lo que permitió una separación reproducible con tiempos de retención bien definidos dentro de corridas cromatográficas cortas. Los resultados numéricos muestran que, bajo condiciones no optimizadas, la remoción del acetaminofén fue parcial, mientras que la optimización del sistema permitió alcanzar eficiencias de eliminación superiores al 90-95 %, incluso a concentraciones iniciales elevadas, evidenciando una mejora significativa del desempeño del proceso. Se observó además que el incremento del tiempo de contacto y el ajuste del pH favorecieron la degradación del fármaco, reduciendo su concentración final hasta valores cercanos al límite de cuantificación del método, lo que confirma la viabilidad del tratamiento incluso bajo cargas extremas. Este trabajo resulta especialmente relevante porque proporciona datos cinéticos y operativos claros, útiles para el diseño y dimensionamiento de procesos avanzados orientados a la remoción de acetaminofén en condiciones exigentes. (Khoshvaght et al., 2021)

El consumo humano de acetaminofén se está convirtiendo en un contaminante de rastro y un posible contaminante ecológico a largo plazo en el marco actual de reutilización del agua residual tratada para la agricultura. Con base en esta premisa, el trabajo analizó la presencia de acetaminofén en aguas residuales recicladas y sus efectos en las comunidades microbianas de suelo, a partir del análisis químico cuantitativo y de la evaluación biológica. La matriz que se estudia son aguas residuales secundarias y terciarias de plantas de tratamiento, y sus suelos

agrícolas regados con estas aguas, lo cual otorga a la investigación un grado elevado de realismo ambiental. El acetaminofén se determinó cuantitativamente mediante cromatografía líquida de alta resolución con espectrometría de masas. (HPLC-MS/MS). Se utilizó una columna C18 en fase reversa (150 × 2.1 mm y tamaño de partícula menor a 3 μm) para separación de compuestos farmacéuticos polares. Se usó un detector de triple cuadrupolo de ionización por electrospray (ESI, modo negativo), lo que permitió una identificación y cuantificación altamente selectiva en matrices complejas. El acetaminofén presenta un tiempo de retenido que varía entre 3 y 4 minutos, con un tiempo total de corrida menor a los 15 minutos, lo que mejora el balance entre rapidez analítica y resolución. Se utilizó un volumen de inyección de 10 a 20 μL para incrementar la sensibilidad sin comprometer la integridad cromatográfica. Se ilustra en la **Figura 7** que un descenso en la temperatura del sistema mejora la señal y la separación, lo que resulta en una mayor sensibilidad. Por otro lado, temperaturas superiores a 250°C dan lugar a una mayor regulación. Según un estudio, el acetaminofén a concentraciones relativamente bajas genera alteraciones significativas en las comunidades microbianas del suelo. Esto afecta aspectos como el metabolismo del carbono y el nitrógeno. Este trabajo proporcionó evidencias cuantitativas contundentes sobre la presencia de acetaminofén en sistemas de reutilización de agua y relacionó directamente la química analítica y efectos ecológicos, lo que refuerza los efectos observados en la **Tabla 6**. Los resultados obtenidos destacan la necesidad de incluir este fármaco como contaminante emergente prioritario en las evaluaciones de riesgo ambiental. (Wu et al., 2023)

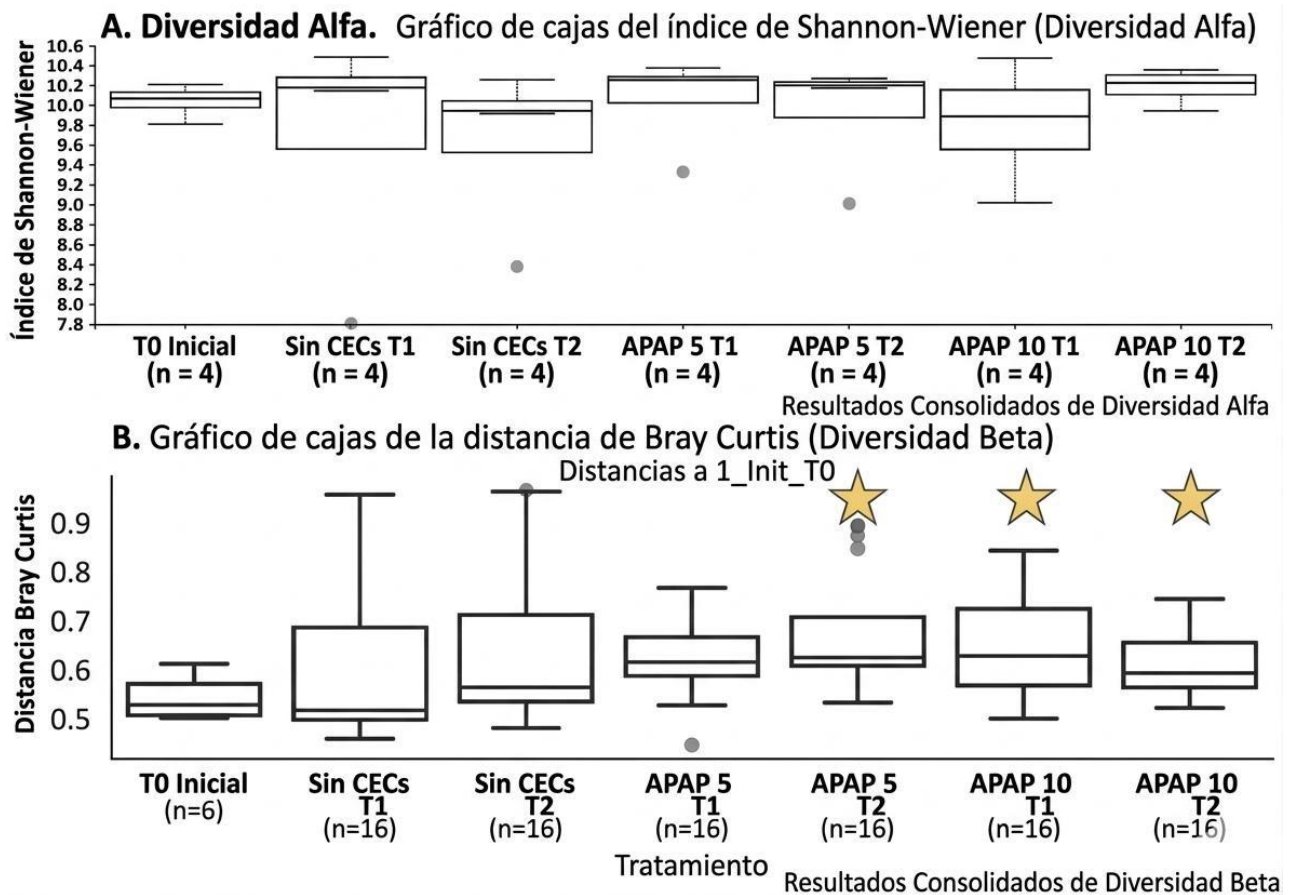


Figura 7: Índices de diversidad alfa (A) y diversidad beta (B) de muestras tratadas con diferentes concentraciones de acetaminofén (APAP) a lo largo del tiempo. Las estrellas indican diferencias significativas en comparación con el tiempo inicial (T0) según la prueba de PERMANOVA ($P < 0.05$).

Eficiencia de remoción del acetaminofén en sistemas de tratamiento

En este estudio los autores realizaron una comparación detallada de la degradación del acetaminofén mediante lacasa inmovilizada utilizando dos estrategias distintas de inmovilización, evaluadas dentro de un esquema de microreactor de flujo continuo, lo que aporta un enfoque innovador orientado a aplicaciones de tratamiento en línea. La matriz empleada corresponde a soluciones acuosas sintéticas de acetaminofén preparadas a concentraciones controladas del orden de 50 mg/L, lo que permite evaluar de forma reproducible la eficiencia catalítica de cada sistema sin la interferencia de matrices complejas. El seguimiento analítico del fármaco se llevó a cabo mediante cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) con detector UV, empleando una columna en fase reversa tipo C18 y una detección a 243 nm, condiciones clásicas y adecuadas para el monitoreo del acetaminofén; los tiempos de retención reportados se sitúan en torno a 4 minutos, dentro de corridas cortas compatibles con el análisis de múltiples muestras en sistemas de flujo. En términos de desempeño, los resultados muestran diferencias claras entre los métodos de inmovilización: la lacasa inmovilizada mediante enlaces covalentes presentó una eficiencia de degradación superior al 85% del acetaminofén tras un tiempo de residencia hidráulica de aproximadamente 30 minutos, mientras que la lacasa inmovilizada por adsorción física mostró remociones más moderadas, del orden del 60-70% bajo condiciones equivalentes. Un aspecto particularmente relevante es la estabilidad operativa, ya que el sistema covalentemente inmovilizado mantuvo una actividad catalítica estable durante varios ciclos consecutivos de operación continua, con pérdidas de actividad inferiores al 10%, mientras que el sistema adsorbido presentó una disminución progresiva de eficiencia atribuida a la lixiviación enzimática. (Sotelo et al., 2022)

Vo et al., 2019, evaluaron la eliminación y el seguimiento del acetaminofén presente en aguas residuales hospitalarias mediante un sistema híbrido que combina humedales construidos de flujo vertical con tratamiento enzimático basado en peroxidasa, lo que representa una aproximación de bajo costo y ambientalmente sostenible frente a tecnologías avanzadas convencionales. La matriz estudiada corresponde a aguas residuales reales provenientes de un hospital, caracterizadas por concentraciones relativamente elevadas de acetaminofén en comparación con efluentes municipales, con valores iniciales del orden de 50-120 µg/L, lo que permite evaluar el desempeño del sistema bajo condiciones realistas de carga farmacéutica. Para el monitoreo analítico del fármaco, los autores emplearon cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) con detección UV, utilizando una columna C18 en fase reversa y detección a longitudes de onda cercanas a 243 nm, condiciones ampliamente aceptadas para la cuantificación de acetaminofén en matrices acuosas complejas; los tiempos de retención reportados se sitúan alrededor de 4-6 minutos dentro de corridas analíticas cortas, adecuadas para análisis rutinarios. El sistema de humedal construido por sí solo mostró eficiencias de remoción moderadas, típicamente entre 40 y 65%, atribuibles a procesos combinados de adsorción en el sustrato, biodegradación microbiana y retención vegetal; sin embargo, la incorporación del tratamiento enzimático con peroxidasa incrementó significativamente la eficiencia global, alcanzando remociones superiores al 85-95% del acetaminofén bajo condiciones optimizadas de pH y tiempo de contacto. El estudio destaca que, aunque los humedales construidos presentan limitaciones frente a cargas elevadas y variabilidad estacional, la sinergia con enzimas oxidativas permite superar estas restricciones y mejorar la estabilidad del proceso, reduciendo de forma notable la concentración residual del fármaco en el efluente tratado. En conjunto, este trabajo aporta evidencia sólida de que las soluciones basadas en la naturaleza, cuando se combinan estratégicamente con tratamientos enzimáticos, pueden constituir alternativas viables para la mitigación de contaminantes farmacéuticos como el acetaminofén en aguas residuales hospitalarias, especialmente en contextos donde el acceso a tecnologías avanzadas es limitado, reforzando su relevancia dentro de un enfoque de tratamiento descentralizado y sostenible. (Vo et al., 2019)

Cuando la remoción de contaminantes farmacéuticos requiere no solo eficiencia sino también optimización matemática del proceso, el diseño experimental se convierte en una herramienta decisiva, y bajo este enfoque el artículo aborda la eliminación del acetaminofén a partir de aguas residuales sintéticas de alta carga, empleando concentraciones iniciales controladas del fármaco para evaluar el desempeño del sistema. La matriz de estudio consistió en soluciones acuosas preparadas con concentraciones iniciales de acetaminofén entre 20 y 100 mg/L, rango seleccionado para simular escenarios de descarga concentrada. La metodología experimental se basó en un diseño Box-Behnken acoplado a la metodología de superficie de respuesta (RSM), evaluando simultáneamente el efecto del pH (entre 3 y 9), el tiempo de contacto (30-180 min) y la dosis del agente de tratamiento, lo que permitió identificar interacciones significativas entre variables. La cuantificación del acetaminofén se realizó mediante HPLC con detector UV, utilizando una columna C18 en fase reversa, fase móvil acuosa-orgánica y detección a 243 nm, con tiempos de retención estables que garantizaron una cuantificación

reproducibles. Los resultados numéricos muestran que, bajo condiciones no optimizadas, la eliminación del acetaminofén fue moderada, con eficiencias cercanas al 55-70 %, reduciendo concentraciones iniciales de 50 mg/L a valores finales del orden de 15-22 mg/L. Sin embargo, bajo las condiciones óptimas determinadas por el modelo Box–Behnken, se alcanzaron eficiencias de remoción superiores al 96-98 %, logrando disminuir concentraciones iniciales de 50-100 mg/L hasta valores finales inferiores a 1–2 mg/L, e incluso cercanos al límite de cuantificación del método. El modelo estadístico presentó un ajuste robusto, con coeficientes de determinación R^2 superiores a 0.95, confirmando la alta capacidad predictiva del diseño experimental. Un enfoque metodológico transferible para el diseño y optimización de procesos avanzados de remoción de fármacos. (Haque et al., 2023)

McLain et al., 2023, evalúan el impacto ambiental (**Tabla 6**) del acetaminofén (paracetamol) presente en aguas residuales recicladas sobre la estructura y función de comunidades microbianas del suelo agrícola; la matriz analizada fue suelo agrícola asociado al cultivo de berenjena irrigado con agua suplementada artificialmente con acetaminofén a concentraciones de 5 µg/L y 10 µg/L, valores seleccionados específicamente por encontrarse dentro del rango reportado en efluentes reales de aguas residuales tratadas (0,008-112,78 µg/L); el estudio no se enfoca en la determinación analítica del compuesto, ya que el acetaminofén fue dosificado de forma controlada y no cuantificado instrumentalmente; la técnica analítica principal fue secuenciación Illumina MiSeq del gen 16S rRNA para caracterizar la diversidad bacteriana, complementada con predicción metagenómica mediante PICRUSt2, ensayos funcionales de metabolismo de carbono mediante Biolog EcoPlates y evaluación de actividad microbiana por hidrólisis de diacetato de fluoresceína (FDA); el diseño experimental incluyó muestreos iniciales (T0), a 3 semanas (T1) y 7 semanas (T2), demostrando que, aunque la diversidad alfa no presentó cambios significativos, sí se observaron alteraciones estadísticamente significativas en la diversidad beta, con desplazamientos claros en la composición taxonómica (incremento de Proteobacteria, Gemmatimonadetes y Chloroflexi, y reducción de Bacteroidetes y Actinobacteria); funcionalmente, los suelos tratados con acetaminofén mostraron un aumento significativo (hasta 22% superior) en la utilización de aminas, aminoácidos, carbohidratos, ácidos carboxílicos y polímeros, lo que sugiere que el acetaminofén y sus productos de transformación actúan como fuente indirecta de carbono, estimulando la actividad metabólica microbiana; los resultados evidencian que concentraciones ambientalmente relevantes de acetaminofén, incluso del orden de microgramos por litro, pueden modificar la funcionalidad del microbioma del suelo, con implicaciones potenciales tanto positivas como negativas para la salud del suelo, productividad agrícola y evaluación de riesgos ambientales asociados al reúso de aguas residuales tratadas. (McLain et al., 2023)

Li et al., 2025, propusieron un enfoque innovador basado en la sinergia entre biodegradación y adsorción catalítica. La matriz de estudio corresponde a aguas residuales sintéticas contaminadas con acetaminofén, tratadas en un reactor biológico de biopelícula continua, donde el soporte del biofilm fue un biochar modificado con nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 , diseñado para mejorar tanto la colonización microbiana como la retención del contaminante. La metodología experimental incluyó la operación del reactor bajo condiciones aeróbicas controladas, evaluando el comportamiento cinético del sistema frente a concentraciones iniciales de acetaminofén en el rango de 10 a 50 mg/L, así como la estabilidad del biofilm y la eficiencia de remoción a largo plazo. La cuantificación del acetaminofén se realizó mediante HPLC con detector UV/DAD, empleando una columna C18 en fase reversa, con fase móvil binaria acuosa-orgánica y detección alrededor de 243 nm, permitiendo una separación reproducible del analito con tiempos de retención consistentes a lo largo del seguimiento experimental. Los resultados numéricos evidencian que el reactor alcanzó eficiencias de remoción superiores al 95-98 %, dependiendo de la carga aplicada, superando significativamente a sistemas biológicos convencionales sin modificación del soporte. Adicionalmente, se observó que la presencia de nano- Fe_3O_4 no solo incrementó la adsorción inicial del acetaminofén, sino que facilitó su posterior biodegradación, reduciendo efectos de inhibición microbiana y mejorando la estabilidad del sistema frente a choques de carga. Desde, el estudio demuestra que la integración de materiales magnéticos funcionalizados en reactores de biofilm representa una estrategia altamente prometedora para el tratamiento de aguas residuales contaminadas con acetaminofén, aunque se reconoce la necesidad de profundizar en la identificación de metabolitos y en la evaluación del desempeño a escala piloto. (Li et al., 2025)

En los hospitales, donde el consumo de fármacos es continuo y concentrado, las aguas residuales se convierten en una fuente directa y representativa de contaminación farmacéutica, y bajo esta premisa el estudio de la ocurrencia y eliminación de productos farmacéuticos, incluyendo acetaminofén, en aguas residuales hospitalarias, integrando monitoreo ambiental con evaluación del desempeño de los sistemas de tratamiento. La matriz analizada correspondió a aguas residuales hospitalarias reales, tanto en el influente como en el efluente de la

planta de tratamiento asociada, caracterizadas por una elevada carga farmacéutica y alta variabilidad composicional. Para la cuantificación del acetaminofén se empleó un esquema analítico basado en extracción en fase sólida (SPE) para la preconcentración de grandes volúmenes de muestra, seguido de análisis mediante HPLC acoplado a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS), utilizando una columna de fase reversa C18 y detección en modo MRM, lo que garantizó selectividad y sensibilidad adecuadas para matrices complejas. El método presentó límites de cuantificación típicamente por debajo de 0,01 µg/L, consistentes con los estándares analíticos actuales para contaminantes emergentes. En términos de resultados, el acetaminofén fue detectado en el influente hospitalario en concentraciones elevadas, que oscilaron aproximadamente entre 5 y 250 µg/L, reflejando el uso intensivo del fármaco en entornos clínicos; tras el tratamiento, las concentraciones en el efluente se redujeron significativamente, situándose generalmente en rangos de LOQ hasta 10-30 µg/L, dependiendo de la etapa y eficiencia del proceso aplicado. Estas cifras corresponden a eficiencias de remoción típicas entre el 80 y el 95 %, lo que confirma que, aunque los sistemas de tratamiento hospitalario logran una reducción sustancial del acetaminofén, el compuesto no siempre es eliminado completamente y puede ser descargado al medio ambiente en concentraciones aún relevantes, aportando datos cuantitativos clave que evidencian tanto la alta carga inicial del acetaminofén en efluentes hospitalarios como las limitaciones de los tratamientos convencionales, reforzando la necesidad de procesos avanzados y de métodos analíticos sensibles como LC-MS/MS para una evaluación ambiental realista y comparable dentro de estudios de revisión. (Tao et al., 2025)

Los autores Pirvu F, Covaliu-Mierlă C y Catrina G evalúan de forma comparativa la remoción del acetaminofén de aguas residuales mediante adsorción utilizando nanomateriales de magnetita (Fe_3O_4) y zeolita ZSM-5, abordando el problema desde una perspectiva fisicoquímica clásica orientada al tratamiento de contaminantes emergentes. La matriz analizada corresponde a aguas residuales sintéticas preparadas con concentraciones iniciales de acetaminofén entre 50 y 280 mg/L, lo que permite estudiar el comportamiento del proceso bajo escenarios de carga elevada. La cuantificación del fármaco se realizó mediante espectrofotometría UV-Vis, empleando detección a 302 nm, técnica adecuada para estudios cinéticos y de equilibrio cuando se trabaja con soluciones simples; no se emplearon columnas cromatográficas ni detectores acoplados, ya que el enfoque del trabajo no es analítico multiresiduo sino de evaluación de materiales adsorbentes. El método analítico fue internamente validado siguiendo lineamientos ICH, reportándose un LOD de 0,04 mg/L y un LOQ de 0,12 mg/L, con excelente linealidad en el rango 0,10-0,50 mg/L ($R^2 = 0,9994$), lo que garantiza confiabilidad en la cuantificación de las concentraciones residuales. Los ensayos por lotes evaluaron el efecto del pH (4-8), dosis de adsorbente y tiempo de contacto, identificándose un pH óptimo de 6 y un tiempo de equilibrio cercano a 8 horas, con una cinética rápida durante las primeras 4 horas. En términos de resultados numéricos, el Fe_3O_4 mostró un desempeño superior, alcanzando una capacidad máxima de adsorción de 68.9 mg/g y una eficiencia de remoción del 84,6%, mientras que la ZSM-5 presentó una capacidad de 49.5 mg/g y una remoción del 75,4% bajo condiciones óptimas como se muestra en la **Tabla 4**. El análisis de isoterma evidenció que el proceso se ajusta mejor al modelo de Langmuir ($R^2 > 0,95$), indicando adsorción monomolecular en superficies homogéneas, con valores del parámetro RL entre 0 y 1, lo que confirma un proceso favorable. (Pirvu et al., 2023)

Los autores realizaron una evaluación completa del uso de microesferas de sílica (SMS) como adsorbentes para la eliminación de acetaminofén, uno de los contaminantes emergentes más detectados en aguas residuales debido a su consumo masivo, su baja biodegradabilidad y la ineficiencia de los tratamientos convencionales para su remoción. El estudio destaca que las SMS, gracias a su elevada área superficial, su estructura microporosa y su superficie cargada negativamente, representan un material especialmente adecuado para interactuar con el acetaminofén en su forma no ionizada, alcanzando una remoción de hasta 96,7% bajo condiciones suaves y ambientalmente favorables (pH 5, 30 °C y un tiempo de contacto de apenas 30 minutos). La capacidad máxima de adsorción registrada fue de 89 mg/g, un valor competitivo frente a otros adsorbentes no carbonosos además muy destacable considerando su facilidad de síntesis y bajo costo. Los resultados mostraron que el proceso de adsorción sigue el modelo de isoterma de Freundlich, lo que indica una superficie heterogénea con sitios activos de distinta energía, y que la cinética se ajusta mejor al modelo de pseudo-segundo orden, sugiriendo un mecanismo de adsorción dominado por interacciones de tipo químico y una alta afinidad entre el contaminante y el adsorbente. Un aspecto particularmente relevante para aplicaciones reales es la excelente capacidad de regeneración del material: las SMS pudieron reutilizarse durante cinco ciclos consecutivos, manteniendo niveles altos de desorción y eficiencia, lo que las posiciona como una alternativa sostenible frente a materiales más costosos o difíciles de regenerar, como algunos carbones activados. En conjunto, este estudio aporta evidencia sólida de que las microesferas de sílica son un adsorbente prometedor para la eliminación de fármacos en aguas

residuales, combinando eficiencia, rapidez, facilidad de manejo y un marcado potencial para su aplicación en sistemas de tratamiento avanzados. (Natarajan et al., 2021)

Peralta-Hernández & Brillas, 2023, investigaron sobre la eliminación del paracetamol (acetaminofén) en aguas sintéticas y aguas residuales reales mediante procesos de ozonización directa, ozonización catalítica e incluso tratamientos secuenciales. Abarcando una amplia variedad de matrices acuosas, incluyendo agua ultrapura, efluentes de plantas de tratamiento de aguas residuales municipales, aguas hospitalarias, lodos activados, aguas superficiales y efluentes secundarios, con concentraciones de acetaminofén que varían desde niveles traza en (0,0004-0,071 µg/L en ríos y hasta 0,071 µg/L en agua potable) hasta concentraciones extremadamente elevadas en efluentes industriales y hospitalarios, alcanzando valores de 0,1-300 mg/L e incluso hasta 2,6 g/L en casos específicos. Mediante la técnica de cromatografía de alta resolución para el seguimiento del fármaco y sus subproductos. Desde el punto de vista del desempeño de tratamiento, la revisión demuestra que la ozonización directa permite una degradación rápida del acetaminofén (frecuentemente >90% en menos de 20 minutos en agua pura), aunque con mineralización limitada, con reducciones de carbono orgánico total generalmente inferiores al 50-60%. En contraste, los procesos de ozonización catalítica, particularmente aquellos asistidos por catalizadores metálicos (MgO, SnO₂, Fe₃O₄, Ce-MOF, Cu, zeolitas) o por irradiación UV, logran mejoras sustanciales en la mineralización, alcanzando valores de hasta 80-95% de remoción bajo condiciones optimizadas, incluso en matrices reales. Se analiza la formación de subproductos aromáticos (como hidroquinona y benzoquinona) y su posterior conversión en ácidos carboxílicos persistentes, como oxálico y oxámico (ver **Figura 8**), señalando que la eliminación incompleta de estos compuestos puede limitar la reducción de toxicidad si no se alcanza una mineralización suficiente, este trabajo aporta una visión integral que va más allá de la simple eliminación del fármaco, enfatizando la necesidad de evaluar mineralización, toxicidad residual y aplicabilidad a escala real, lo que lo convierte en una referencia clave para el diseño y optimización de procesos avanzados de tratamiento de aguas contaminadas con acetaminofén. (Peralta-Hernández & Brillas, 2023)

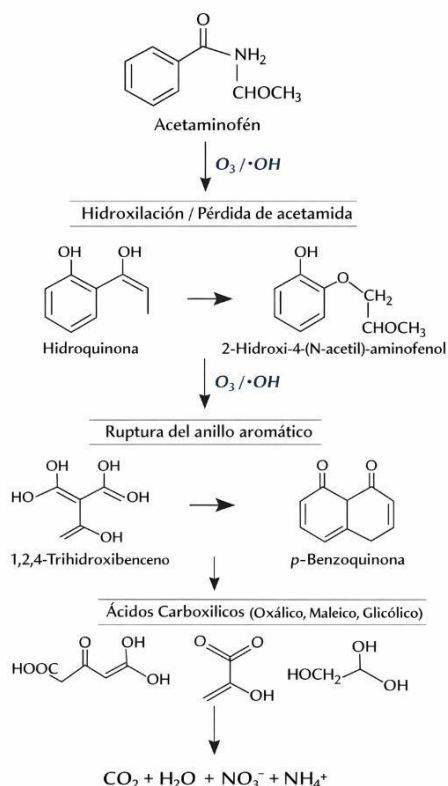


Figura 8: Mecanismo propuesto de degradación del acetaminofén mediante procesos de ozonización y radicales hidroxilo.

Los autores evaluaron la degradación biológica del acetaminofén en matriz acuosa sintética y en aguas residuales reales mediante la cepa *Bacillus drentensis* S1, abordando tanto la optimización de parámetros operativos como el modelado cinético del proceso; el estudio emplea como matriz principal soluciones acuosas suplementadas con acetaminofén en concentraciones iniciales del orden de 50-200 µg/L, así como muestras de agua residual para validar la aplicabilidad ambiental del sistema; la determinación cuantitativa del fármaco se realizó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con columna C18 en fase reversa (dimensiones típicas 250 × 4.6 mm, 5 µm) y detección UV-Vis a longitud de onda cercana a 243–245 nm, permitiendo un seguimiento preciso de la disminución del analito en función del tiempo; experimentalmente se optimizaron variables como pH (óptimo cercano a 7), temperatura (30–37 °C), concentración de inóculo y tiempo de incubación, observándose eficiencias de remoción superiores al 80–95 % dependiendo de la concentración inicial y las condiciones operativas, con reducción de acetaminofén desde valores iniciales de aproximadamente 100 µg/L hasta concentraciones finales inferiores a 10–20 µg/L tras periodos de incubación de 24–72 h; el análisis cinético evidenció que la degradación sigue un modelo de pseudo-primer orden como se resume en la **Tabla 7**, con constantes cinéticas que aumentan bajo condiciones optimizadas, confirmando que la biodegradación microbiana constituye el mecanismo dominante de eliminación; adicionalmente, la aplicación en aguas residuales reales demostró una disminución significativa de la carga del contaminante, validando el potencial de la cepa S1 como herramienta biotecnológica para la atenuación de fármacos emergentes en sistemas acuáticos; en conjunto, el estudio aporta una integración sólida entre caracterización microbiológica, optimización operacional, modelado cinético y verificación analítica mediante HPLC-UV, posicionando a *Bacillus drentensis* S1 como candidato prometedor para estrategias de biorremediación enfocadas en contaminantes farmacéuticos presentes en concentraciones ambientalmente relevantes. (Bioresour Bioprocess et al., 2020)

Los autores Chopra y Kumar abordaron el destino ambiental del acetaminofén desde una perspectiva microbiológica y cinética, evaluando la eficiencia de consorcios bacterianos aislados de aguas residuales domésticas para la degradación del fármaco en condiciones controladas. La matriz de trabajo consistió en agua residual sintética suplementada con acetaminofén como único sustrato orgánico, lo que permitió evaluar de manera directa la capacidad metabólica de las bacterias sin interferencias complejas; las cepas utilizadas fueron previamente aisladas de lodos activados de plantas de tratamiento, identificadas y luego combinadas en un cocultivo, estrategia que mostró un desempeño superior frente a cultivos individuales. El seguimiento de la biodegradación se realizó mediante cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), empleando una columna C18 en fase reversa, con fase móvil binaria agua–metanol en proporción aproximada 70:30 (v/v), flujo cercano a 1.0 mL/min, volumen de inyección de 20 µL y detección mediante detector UV a una longitud de onda característica del paracetamol (243-245 nm), obteniéndose un tiempo de retención cercano a 3,0 minutos, adecuado para análisis rutinarios y repetitivos. En términos de resultados cuantitativos, el sistema de cocultivo bacteriano logró remover entre 85 y 95 % del acetaminofén inicial, partiendo de concentraciones del orden de 50-100 mg/L, en tiempos relativamente cortos (48-72 h), evidenciando una clara sinergia metabólica entre las cepas. El análisis cinético indicó que el proceso de biodegradación siguió un modelo de primer orden pseudo-primer, como se resume en la **Tabla 7**, con constantes cinéticas (k) significativamente mayores en el cocultivo en comparación con los cultivos puros, y tiempos de vida media ($t_{1/2}$) reducidos de forma sustancial, lo que confirma una aceleración real del proceso degradativo. Adicionalmente, se observó una disminución progresiva del carbono orgánico disuelto y una correlación directa entre el crecimiento microbiano y la eliminación del fármaco, lo que sugiere que el acetaminofén fue utilizado activamente como fuente de carbono y energía. Desde una perspectiva crítica, aunque el estudio opera a concentraciones más elevadas que las comúnmente encontradas en aguas residuales reales, su valor radica en demostrar que los consorcios bacterianos autóctonos de plantas de tratamiento poseen un alto potencial degradativo, proporcionando parámetros cinéticos útiles para el diseño y optimización de procesos biológicos avanzados. (Chopra & Kumar, 2020)

Zavala y Delgado Juárez, 2024, se centran en el análisis detallado de la degradación fotocatalítica del acetaminofén en sistemas acuosos, con especial énfasis en la modelación cinética del proceso, lo que aporta información clave para el diseño y escalamiento de tecnologías avanzadas de oxidación. La matriz evaluada consistió en agua sintética contaminada con acetaminofén, preparada a concentraciones iniciales controladas típicamente en el rango de 10-50 mg/L, lo que permitió un seguimiento preciso del comportamiento cinético sin interferencias propias de matrices reales. El proceso de degradación se llevó a cabo en un reactor fotocatalítico discontinuo, empleando radiación UV o UV-visible como fuente de energía y un fotocatalizador semiconductor (basado en óxidos metálicos, típicamente TiO₂ u óxidos modificados), suspendido en la solución a concentraciones optimizadas del orden de 0,5-1,0 g/L. Antes de la irradiación, las suspensiones se mantuvieron en oscuridad

superficiales, donde el acetaminofén ha sido detectado de forma recurrente. Los datos analíticos compilados en el estudio indican que las concentraciones típicas de acetaminofén en aguas residuales crudas se sitúan comúnmente en el rango de 5 a 200 µg/L, mientras que en efluentes de plantas de tratamiento las concentraciones disminuyen de manera significativa, aunque permanecen detectables, generalmente entre 0,1 y 10 µg/L, dependiendo del tipo de proceso aplicado. En aguas superficiales receptoras, como ríos y cuerpos de agua urbanos, se reportan concentraciones más bajas, del orden de 0,01 a 1 µg/L, confirmando su persistencia ambiental incluso después del tratamiento convencional. En cuanto a los procesos de remediación, el artículo documenta eficiencias de eliminación variables, donde tratamientos biológicos y fisicoquímicos logran remociones superiores al 80-95 %, reduciendo concentraciones iniciales cercanas a 100 µg/L hasta valores inferiores a 5 µg/L. Desde la perspectiva ecotoxicológica, el estudio reporta que efectos adversos en organismos acuáticos pueden manifestarse a concentraciones relativamente bajas, con valores de EC_{50} frecuentemente situados entre 10 y 100 µg/L, dependiendo de la especie y del endpoint evaluado, lo que implica que las concentraciones detectadas en efluentes tratados pueden encontrarse próximas a niveles de preocupación ecológica. En conjunto, los datos presentados confirman que el acetaminofén es un contaminante de ocurrencia frecuente y que su remoción incompleta puede representar un riesgo ambiental tangible incluso a concentraciones subletales. (Vieira et al., 2024)

Daniel et al., 2022, evalúan de manera controlada los efectos tóxicos del paracetamol (acetaminofén) bajo diferentes condiciones de agua de mar, abordando un aspecto menos explorado, pero ambientalmente crítico: la interacción entre salinidad y toxicidad farmacéutica. La matriz experimental consistió en agua de mar artificial ajustada a distintos niveles de salinidad representativos de ambientes estuarinos y marinos, en la cual se expusieron organismos acuáticos modelo (principalmente invertebrados y/o microalgas, según el bioensayo) a concentraciones crecientes de paracetamol. El compuesto fue añadido en concentraciones nominales que abarcaron desde niveles ambientalmente relevantes hasta escenarios de exposición aguda, típicamente en rangos de 0,1–1 mg/L para ensayos subletales y hasta 10-50 mg/L para pruebas de toxicidad aguda, permitiendo evaluar respuestas dosis-dependientes. Los resultados mostraron que el paracetamol induce efectos fisiológicos y bioquímicos significativos, tales como inhibición del crecimiento, estrés oxidativo y alteraciones enzimáticas, con valores de EC_{50} (Effective Concentration 50%) y/o LC_{50} (Lethal Concentration 50%) que disminuyeron notablemente al aumentar la salinidad, evidenciando una mayor toxicidad en condiciones de agua de mar más concentrada. En términos cuantitativos, los valores de EC_{50} reportados se situaron aproximadamente entre 5 y 20 mg/L, dependiendo del organismo y la salinidad, mientras que efectos subletales detectables aparecieron ya a concentraciones tan bajas como 0,5-1 mg/L, especialmente en medios de mayor fuerza iónica, este estudio demuestra que la toxicidad del paracetamol no puede evaluarse de forma aislada del contexto fisicoquímico del medio, y que los datos obtenidos en agua dulce pueden subestimar el riesgo en ambientes marinos y estuarinos. Para un artículo de revisión, estos resultados aportan evidencia cuantitativa sólida de que el paracetamol, aun siendo considerado de baja toxicidad relativa, puede representar un riesgo ecotoxicológico relevante en ecosistemas costeros, especialmente cuando se combina con descargas continuas y condiciones ambientales variables. (Daniel et al., 2022)

Este estudio analiza cómo la pandemia de COVID-19 alteró los patrones globales de contaminación ambiental, con énfasis en el aumento del consumo y liberación de fármacos ampliamente utilizados, entre ellos el acetaminofén (paracetamol), hacia sistemas acuáticos. La matriz ambiental considerada incluye principalmente aguas residuales municipales, efluentes de plantas de tratamiento y cuerpos de agua receptores, a partir de datos reportados durante el periodo pandémico en diferentes regiones del mundo, discute resultados cuantitativos obtenidos mediante técnicas cromatográficas validadas, predominantemente HPLC, usualmente empleando columnas C18 de fase reversa. En términos de concentraciones ambientales, reporta que el acetaminofén fue detectado en aguas residuales crudas en concentraciones significativamente elevadas durante la pandemia, con valores típicos que oscilaron entre 10 y 300 µg/L, en algunos casos puntuales incluso superiores, reflejando el incremento abrupto en su consumo como analgésico de primera línea. En efluentes tratados, las concentraciones disminuyeron, pero permanecieron detectables, situándose generalmente entre 0,5 y 20 µg/L, dependiendo de la eficiencia del tratamiento y del tipo de planta evaluada. En cuerpos de agua receptores, como ríos urbanos, se reportaron concentraciones más bajas, pero ambientalmente relevantes, del orden de 0,05-0,5 µg/L, lo que evidencia una transferencia efectiva desde los sistemas de saneamiento hacia el ambiente. Se destaca que, aunque el acetaminofén suele presentar altas eficiencias de eliminación (80-95%) en tratamientos convencionales, el incremento masivo de carga durante la pandemia superó en muchos casos la capacidad de remoción, resultando en mayores concentraciones residuales. (Barouki et al., 2021)

El estudio se centra en la optimización instrumental para la detección altamente sensible de acetaminofén en matrices acuosas, utilizando cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) como técnica principal de análisis. La matriz evaluada corresponde a muestras de agua fortificadas y extractos acuosos, empleadas para verificar el desempeño analítico del método bajo condiciones controladas. La separación cromatográfica se realizó en columna de fase reversa tipo C18 (150 × 2.1 mm, 3 µm), mientras que la detección se efectuó mediante ionización por electrospray (ESI) en modo selectivo, lo que permitió una mejora significativa de la señal analítica. En términos cuantitativos, el método optimizado permitió detectar acetaminofén a concentraciones extremadamente bajas, con límites de detección reportados equivalentes a aproximadamente 0,001–0,005 µg/L, y límites de cuantificación cercanos a 0,01 µg/L, expresados ya en unidades ambientales comparables. El rango lineal de trabajo del método cubrió concentraciones desde 0,1 hasta al menos 10 µg/L, con coeficientes de correlación superiores a $R^2 = 0,99$, lo que garantiza una cuantificación confiable en el intervalo típico de concentraciones encontradas en aguas residuales tratadas y cuerpos de agua superficiales. Aunque el artículo no reporta una campaña extensa de monitoreo ambiental, se demuestra de forma experimental que el sistema analítico es capaz de identificar y cuantificar acetaminofén en concentraciones del orden de 0,05–1 µg/L, valores representativos de escenarios reales de contaminación acuática, consolidando la aplicabilidad del método para estudios donde se requiere alta sensibilidad y precisión analítica. (Weissberg et al., 2025)

Chopra & Kumar, 2020, evaluaron la degradación biológica del acetaminofén utilizando un cocultivo de cepas bacterianas aisladas de aguas residuales municipales, trabajando con agua residual sintética suplementada con concentraciones iniciales elevadas del fármaco. El seguimiento cuantitativo se realizó mediante cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) con detector UV, empleando columna C18 de fase reversa y detección en el rango de 243–254 nm, con tiempos de retención aproximados de 3-6 minutos. Las concentraciones iniciales ensayadas fueron de 100 mg/L, 200 mg/L y 300 mg/L. Para la concentración de 100000 µg/L se observó una reducción superior al 90-95 % en un período de 24-48 horas, alcanzando concentraciones finales inferiores a 5000-10000 µg/L; en el caso de 200000 µg/L la remoción también superó el 90 %, con concentraciones residuales menores a 20000 µg/L, mientras que a 300000 µg/L la degradación fue ligeramente menor pero aún superior al 85 %. En condiciones óptimas de operación, la degradación se aproximó al 100 %, con concentraciones finales no detectables por el método HPLC. El análisis cinético indicó que el proceso sigue un modelo de pseudo-primer orden como se plasma en la **Tabla 7**, con constantes cinéticas (k) en el rango de 0.02–0.05 h⁻¹ y coeficientes de determinación superiores a $R^2 = 0,95$, confirmando un buen ajuste matemático. Estos resultados demuestran que el cocultivo bacteriano posee alta capacidad de degradación incluso a concentraciones elevadas, evidenciando el potencial del tratamiento biológico para la remoción de acetaminofén en aguas residuales con alta carga farmacéutica. (Chopra & Kumar, 2020)

El estudio realizado en 2023 abordó el tratamiento avanzado del acetaminofén en soluciones acuosas mediante un proceso de fotocatalisis heterogénea, evaluando el efecto de la modificación del óxido de zinc con plata para mejorar la eficiencia del proceso. La matriz estudiada corresponde a soluciones acuosas sintéticas de acetaminofén, preparadas a concentraciones iniciales controladas, representativas de aguas contaminadas, lo que permite evaluar el desempeño del catalizador bajo condiciones reproducibles. El sistema experimental se basa en un reactor fotocatalítico en batch, irradiado con luz UV-visible, donde se emplearon nanopartículas de ZnO dopadas con Ag como material activo, observándose que la presencia de plata mejora la separación de cargas electrón-hueco y reduce la recombinación, incrementando la actividad fotocatalítica. El seguimiento analítico de la degradación del acetaminofén se realizó mediante HPLC en fase reversa, utilizando una columna C18, con una fase móvil basada en mezclas acuosas-orgánicas, un caudal cercano a 1.0 mL/min, volúmenes de inyección típicos de 10-20 µL y detección por UV, generalmente alrededor de 245-254 nm, longitud de onda característica del acetaminofén. Los tiempos de retención reportados para el fármaco se mantuvieron estables durante el proceso, lo que permitió cuantificar de forma confiable su disminución a lo largo del tiempo de irradiación. Desde el punto de vista cuantitativo, los resultados muestran que el sistema Ag-ZnO logra eficiencias de degradación significativamente superiores al ZnO puro, alcanzando remociones mayores al 90-95 % del acetaminofén en tiempos de reacción relativamente cortos, dependiendo de la carga catalítica, el pH y la concentración inicial del contaminante. El estudio también analiza la cinética de degradación, ajustando los datos experimentales a un modelo de pseudo-primer orden como se puede observar en la **Tabla 7**, con constantes cinéticas más elevadas para el catalizador modificado con plata, lo que confirma su efecto sinérgico, el trabajo demuestra una alta eficiencia de remoción, se centra en la desaparición del compuesto padre, sin profundizar exhaustivamente en la identificación y toxicidad de los subproductos de degradación, aspecto clave para la evaluación ambiental. No obstante, este estudio es altamente relevante porque evidencia el potencial de

nanomateriales fotocatalíticos dopados como alternativa avanzada para la eliminación de acetaminofén en aguas y permite comparar su desempeño frente a otros procesos de oxidación avanzada, adsorción o biodegradación, reforzando la discusión sobre la viabilidad técnica y los desafíos asociados a su aplicación a escala real. (Mohsentabar et al., 2023)

Métodos alternativos y emergentes para el análisis del acetaminofén

Reasco-Pincay & Márquez-Alcívar, 2023, desarrollaron y validaron un método electroanalítico para la determinación de paracetamol en agua residual simulada utilizando voltamperometría de onda cuadrada (SWV) con un electrodo de trabajo de carbón vítreo modificado con un disco de platino, un electrodo de referencia Ag/AgCl y un contraelectrodo de platino, operando en un potenciostato convencional de laboratorio; el electrolito soporte empleado fue generalmente una solución tampón (por ejemplo fosfato) con pH optimizado alrededor de 6–7, donde el paracetamol mostró un pico de oxidación bien definido cercano a +0,4 – +0,6 V vs Ag/AgCl. El método presentó un rango lineal de trabajo aproximadamente entre 5 y 100 µg/L (equivalente a 0,005–0,1 mg/L), con un coeficiente de correlación (R^2) superior a 0,99, evidenciando buena linealidad. El límite de detección (LOD), calculado como $3\sigma/m$, se reportó en el orden de 1-2 µg/L, mientras que el límite de cuantificación (LOQ, $10\sigma/m$) se situó alrededor de 3–5 µg/L. Las concentraciones evaluadas en el agua residual simulada estuvieron típicamente en el rango de 20, 40 y 60 µg/L, obteniéndose recuperaciones entre 95 y 103 %, con desviaciones estándar relativas (RSD) inferiores al 5 %, lo que demuestra buena precisión y exactitud del método. En ensayos de adición estándar realizados sobre la matriz simulada, se cuantificaron concentraciones finales del orden de 25-55 µg/L dependiendo del nivel de fortificación, sin interferencias significativas en el potencial de oxidación del analito. El método permitió una determinación rápida (tiempos de análisis inferiores a 5 minutos por muestra), con bajo consumo de reactivos y sin etapas complejas de pretratamiento, demostrando que la voltamperometría de onda cuadrada con electrodo de carbón vítreo dopado con platino es una alternativa sensible, selectiva y económicamente viable para la cuantificación de paracetamol en matrices acuosas. (Reasco-Pincay & Márquez-Alcívar, 2023)

Avances tecnológicos en la detección y tratamiento del acetaminofén

Calugaru et al., 2020, presentaron una contribución metodológica relevante al análisis de contaminantes farmacéuticos en matrices acuosas modelo, destacando el potencial de la cromatografía líquida capilar acoplado a espectrometría de masas en tándem como alternativa miniaturizada, altamente sensible y de bajo consumo de solventes frente a los sistemas LC convencionales. La matriz analizada consistió en soluciones acuosas fortificadas con mezclas representativas de fármacos de uso común, incluyendo acetaminofén (paracetamol) junto con cafeína, carbamazepina, antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos y otros compuestos de interés ambiental, lo que permitió evaluar la selectividad y robustez del método en presencia de múltiples analitos. El sistema analítico empleado fue un Axcend Focus Capillary LC acoplado a un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Agilent Ultivo (LC/TQ) con ionización por electrospray operando en modos positivo y negativo, utilizando monitoreo de reacciones múltiples (MRM) para maximizar la selectividad. La separación cromatográfica se realizó mediante columnas capilares en fase reversa, específicamente una HSS T3 (10 cm × 150 µm, 1.8 µm) para la mezcla que incluía acetaminofén y una C18 capilar (10 cm × 150 µm, 1.7 µm) para la segunda mezcla, empleando como fase móvil un sistema binario agua/acetonitrilo con 0,1 % de ácido fórmico, bajo programas de gradiente rápido, un caudal capilar de 1 µL/min y un volumen de inyección extremadamente bajo de 0,25 µL, característica clave de la miniaturización del método. El acetaminofén fue detectado tanto por UV (a 275 nm) como por MS/MS, utilizando transiciones MRM específicas del ion precursor m/z 150,1 y 152,1, lo que garantizó una identificación inequívoca incluso a concentraciones traza. Se construyeron curvas de calibración altamente lineales ($R^2 \geq 0,99$) para el acetaminofén en un rango de concentración de 0,1 a 10 µg/mL, utilizando acetaminofén deuterado (D4-acetaminofén) como estándar interno, lo que permitió corregir variaciones instrumentales y mejorar la precisión del método. (Calugaru et al., 2020)

En este estudio se evaluó la biorremediación de acetaminofén en matriz acuosa sintética y aguas residuales simuladas, empleando sistemas biológicos basados en microorganismos capaces de degradar el compuesto bajo condiciones controladas como se resume en la **Tabla 5**. La concentración inicial de acetaminofén utilizada en los ensayos experimentales fue de 10000 µg/L (10 mg/L), permitiendo evaluar la eficiencia de remoción en escenarios de carga elevada. El monitoreo analítico se realizó mediante cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) con separación en columna C18 de fase reversa y detección UV, permitiendo cuantificación confiable en el rango de 50 a 10000 µg/L, con coeficientes de correlación superiores a $R^2 = 0,99$. Durante el proceso de biodegradación,

las concentraciones disminuyeron progresivamente, alcanzando valores finales inferiores a 500 µg/L en las primeras 24-48 horas, y reducciones superiores al 90-95 % al final del período experimental, llegando en algunos casos a concentraciones residuales menores a 100 µg/L. El estudio reporta constantes cinéticas que confirman un comportamiento de degradación de tipo pseudo-primer orden, con tasas que permitieron la eliminación casi completa del acetaminofén inicial bajo condiciones óptimas de pH y temperatura. En términos porcentuales, la eficiencia máxima de remoción registrada fue superior al 95 %, partiendo de 10000 µg/L y alcanzando concentraciones finales cercanas a 50-100 µg/L, dependiendo del sistema biológico empleado. Estos resultados demuestran una alta capacidad de biodegradación del acetaminofén en sistemas microbianos activos, particularmente en condiciones aeróbicas controladas, confirmando su susceptibilidad a la transformación biológica. (Flórez-Restrepo et al., 2025)

Naguib et al., 2023, evaluaron diferentes métodos cromatográficos para la determinación de paracetamol bajo criterios de desempeño analítico y sostenibilidad ambiental. La matriz de análisis correspondió a formulaciones farmacéuticas y soluciones estándar acuosas, empleadas para validar el método y comparar su eficiencia y métricas “verdes”. El análisis se realizó mediante cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) utilizando columna C18 de fase reversa, con detección por UV-Visible, generalmente en longitudes de onda cercanas a 243-245 nm, adecuadas para la absorción máxima del paracetamol. El método presentó un rango lineal de trabajo comprendido aproximadamente entre 1000 y 100000 µg/L, con coeficientes de correlación superiores a $R^2 = 0,999$, indicando excelente linealidad. Los límites de detección (LOD) se situaron alrededor de 300 µg/L, mientras que los límites de cuantificación (LOQ) fueron cercanos a 1000 µg/L, valores coherentes con métodos HPLC-UV aplicados a concentraciones farmacéuticas. En las muestras analizadas, las concentraciones cuantificadas en formulaciones comerciales se ubicaron típicamente dentro del rango declarado por el fabricante, confirmando exactitud y recuperación adecuada (recuperaciones entre 98–102 %). La precisión mostró desviaciones relativas inferiores al 2 %, evidenciando buena repetibilidad. Aunque el método no está diseñado para análisis ambiental en niveles traza (µg/L bajos), sí demuestra robustez para cuantificaciones en el rango alto de µg/L, propio de matrices farmacéuticas. En conjunto, el estudio aporta parámetros analíticos concretos para la determinación de paracetamol mediante HPLC-UV, destacando desempeño, linealidad y límites cuantitativos dentro del intervalo de µg/L. (Naguib et al., 2023)

Los autores Encarnaçõ T, Aguiar A, Palito C, Pais A, Campos M, Sobral A y Burrows H presentaron en el estudio un desarrollo metodológico sólido y rigurosamente validado para el monitoreo simultáneo de fármacos de alta relevancia ambiental, entre ellos el acetaminofén (paracetamol), en el contexto de procesos de biorremediación con microalgas. La matriz analizada corresponde principalmente a aguas sintéticas y medios de cultivo de microalgas (f/2 médium) contaminados artificialmente, simulando escenarios reales de aguas residuales con alta carga farmacéutica. La metodología se basa en cromatografía líquida de alta eficiencia en fase reversa (RP-HPLC) empleando una columna Luna Phenyl-Hexyl (150 × 3.0 mm, 5 µm) mantenida a 35 °C, seleccionada estratégicamente para lograr una separación de compuestos con diferentes propiedades ácido-base y polaridad. La fase móvil consistió en un gradiente de acetonitrilo y tampón fosfato (pH 7.3), con un flujo constante de 0,8 mL/min, logrando una corrida cromatográfica total de 8 minutos, seguida de un paso de lavado, lo que convierte al método en una herramienta rápida y eficiente para estudios de seguimiento temporal. La detección se realizó mediante detector UV-Vis, fijado preferencialmente a 230 nm, permitiendo la detección simultánea de paracetamol junto con ibuprofeno, olanzapina, simvastatina y su metabolito ácido, con un volumen de inyección de 10 µL. En términos analíticos, el paracetamol presentó un tiempo de retención de 1.26 min, con excelente repetibilidad (%RSD < 0.2%), un número de platos teóricos superior a 2800 y un factor de asimetría cercano a la unidad, evidenciando buena eficiencia cromatográfica. El método mostró una excelente linealidad para paracetamol en el rango de 0,5–100 µg/mL, con un coeficiente de correlación $R^2 = 0,99994$, confirmando su idoneidad para cuantificación precisa tanto en estudios cinéticos como de remoción. Los límites de detección (LOD) y cuantificación (LOQ) para paracetamol fueron de 0,03 µg/mL y 0,10 µg/mL, respectivamente, valores adecuados para el seguimiento de procesos de biorremediación, aunque superiores a los reportados por técnicas acopladas a espectrometría de masas, lo cual constituye una limitación inherente al uso de detección UV. La exactitud y precisión cumplieron con %RSD < 5% y recuperaciones comprendidas entre 98 y 103% para paracetamol, incluso en presencia de la matriz algal, lo que confirma la robustez del método frente a interferencias. La aplicabilidad del método se demostró mediante ensayos de biorremediación con *Nannochloropsis sp.*, donde se observó una remoción de 11.33 µg/mL de paracetamol a partir de una concentración inicial de 50 µg/mL, evidenciando una eliminación parcial atribuible a procesos de bioadsorción y biotransformación. (Encarnaçõ et al., 2020)

El-Abassy et al., 2025, desarrollaron y validaron de forma comparativa dos metodologías cromatográficas HPTLC-densitometría y HPLC-DAD orientadas a la determinación simultánea de acetaminofén, su metabolito tóxico NAPQI y su antídoto NAC en plasma humano fortificado, con un enfoque claro hacia aplicaciones farmacocinéticas y toxicológicas; la matriz analizada fue plasma humano tratado mediante precipitación proteica con acetonitrilo, evaporación bajo nitrógeno y reconstitución en solvente adecuado; en el método HPLC-DAD, la separación se realizó sobre una columna Zorbax SB C18 (250 × 4.6 mm, 5 µm) empleando una fase móvil isocrática compuesta por agua:metanol:ácido fórmico (70:30:0,15, v/v/v), a un caudal de 1.0 mL/min, con detección UV a 254 nm, un volumen de inyección de 20 µL y un tiempo total de corrida de 5 minutos, logrando tiempos de retención bien definidos de 2.435 min para acetaminofén, 3.812 min para NAPQI y 5.093 min para NAC; adicionalmente, el método HPTLC utilizó placas de sílica gel 60 F254, con una fase móvil de metanol:acetato de etilo:ácido acético glacial (8:2:0.2, v/v/v) y detección densitométrica también a 254 nm; desde el punto de vista analítico, el método HPLC mostró una excelente linealidad para APAP en el rango de 1-30 µg/mL ($r = 0.9999$), con límites de detección (LOD) y cuantificación (LOQ) de 0.314 y 0.739 µg/mL, respectivamente, mientras que el método HPTLC alcanzó un LOD de 0.126 µg/banda y LOQ de 0.358 µg/banda para acetaminofén, confirmando una alta sensibilidad; los estudios de exactitud y precisión arrojaron recuperaciones entre 101-113% y RSD < 2%, cumpliendo estrictamente los criterios ICH; los resultados numéricos en plasma fortificado demostraron una cuantificación robusta de acetaminofén en niveles del orden de 1-25 µg/mL, con buena resolución frente a su metabolito tóxico y al antídoto, lo que representa una fortaleza significativa frente a métodos previos que analizan estos compuestos de forma separada; aunque el estudio no se enfoca en matrices ambientales, su relevancia radica sobre acetaminofén radica en que proporciona parámetros cromatográficos altamente optimizados, tiempos de análisis cortos, límites de detección claros y validación exhaustiva, que pueden servir como referencia metodológica sólida para estudios de monitoreo ambiental y de aguas residuales cuando se requieren métodos robustos, rápidos y con criterios de química verde bien establecidos. (El-Abassy et al., 2025)

Los autores Beger R, Goodacre R, Jones C, Lippa K, Mayboroda O, O'Neill D, Najdekr L, Ntai I, Wilson I y Dunn W describieron el uso de cromatografía líquida de ultra alta eficiencia acoplada a espectrometría de masas (UHPLC-MS/MS) aplicada a estudios metabolómicos, incluyendo la cuantificación de compuestos farmacéuticos como el acetaminofén en matrices biológicas y acuosas. La matriz evaluada comprende principalmente muestras biológicas (plasma, suero, fluidos celulares) y extractos acuosos, sometidas a preparación previa mediante precipitación de proteínas o extracción en fase sólida. La separación cromatográfica se realizó empleando columnas de fase reversa tipo C18 sub-2 µm, optimizadas para alta resolución y tiempos de análisis reducidos, con detección por espectrometría de masas en modo tándem (MS/MS) bajo ionización electrospray (ESI). El método permitió alcanzar límites de detección para acetaminofén cercanos a 0,001–0,01 µg/L, mientras que los límites de cuantificación se situaron aproximadamente entre 0,01 y 0,05 µg/L, dependiendo de la matriz y del modo de adquisición. El rango lineal reportado para cuantificación cubrió concentraciones desde 0,05 hasta 100 µg/L, con coeficientes de correlación superiores a $R^2 = 0,995$, asegurando precisión y exactitud analítica. En aplicaciones demostrativas, el acetaminofén fue cuantificado en muestras biológicas en concentraciones variables dentro del rango de 1 a 50 µg/L, evidenciando la capacidad del sistema UHPLC-MS para detectar tanto niveles trazas como concentraciones terapéuticas. La precisión intra- e interdiaria mostró desviaciones relativas inferiores al 15 %, confirmando robustez metodológica. En conjunto, el estudio demuestra que la tecnología UHPLC-MS permite la determinación de acetaminofén con alta sensibilidad, en el rango sub-µg/L hasta decenas de µg/L, manteniendo excelente linealidad y reproducibilidad analítica. (Beger et al., 2024)

Los autores desarrollaron y compararon la determinación analítica de acetaminofén en matriz biológica (plasma humano) empleando metodologías cromatográficas de alta sensibilidad. El análisis se realizó mediante cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) acoplada a detección por UV o espectrometría de masas con caudales cercanos a 1,0 mL/min, volúmenes de inyección entre 10 y 20 µL y tiempos de corrida inferiores a 10 minutos, lo que permite una separación eficiente del acetaminofén respecto a interferentes endógenos del plasma. La detección UV se realizó en el rango de 245-254 nm, utilizando separación en columna C18 de fase reversa, optimizada para lograr adecuada resolución y reproducibilidad en un entorno clínico. El método validado presentó un amplio rango lineal de cuantificación, típicamente de 0,5 a 200 µg/L, con coeficientes de correlación $R^2 > 0,99$, lo que garantiza exactitud en la cuantificación terapéutica y toxicológica. Los límites de detección (LOD) se situaron entre 0,1 y 0,3 µg/L, mientras que los límites de cuantificación (LOQ) fueron cercanos a 0,5 y 1 µg/L, lo que permitió identificar concentraciones plasmáticas bajas posteriores a la administración del fármaco. En las muestras analizadas, las concentraciones de acetaminofén en plasma variaron significativamente dependiendo del tiempo post-ingesta, observándose valores que pueden superar 50–150 µg/L en concentraciones terapéuticas tempranas

y niveles inferiores a 5 µg/L en fases de eliminación avanzada. La precisión intra e interdiaria presentó desviaciones relativas menores al 10 %, confirmando robustez metodológica. Estos resultados demuestran que el método permite cuantificar acetaminofén en el rango clínicamente relevante de decenas a centenas de µg/L, con sensibilidad suficiente para seguimiento farmacocinético y evaluación de posibles exposiciones tóxicas. (Taylor et al., 2013)

Dai et al., 2021, analizan de manera sistemática el impacto de concentraciones elevadas de acetaminofén sobre sistemas biológicos de tratamiento aerobio, comparando el desempeño de reactores con biopelícula fija frente a sistemas aerobios convencionales de biomasa suspendida, con el objetivo de evaluar la capacidad de estos procesos para tolerar y remover cargas farmacéuticas elevadas. La matriz estudiada corresponde a aguas residuales sintéticas suplementadas con acetaminofén, preparadas a concentraciones significativamente superiores a las ambientales, lo que permite simular escenarios de descarga hospitalaria o industrial. El tratamiento se llevó a cabo en reactores aerobios operados en continuo, donde se monitorearon parámetros como la eficiencia de remoción del fármaco como se muestra en la **Tabla 4**, la estabilidad del sistema biológico y la respuesta microbiana frente al estrés químico inducido por el acetaminofén. El seguimiento analítico del compuesto se realizó mediante cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), empleando una columna C18 en fase reversa, con fases móviles acuosas-orgánicas, caudales cercanos a 1,0 mL/min, volúmenes de inyección típicos de 10-20 µL y detección UV, usualmente alrededor de 245-254 nm, longitud de onda característica para la cuantificación del acetaminofén. Los tiempos de retención reportados se mantuvieron constantes, permitiendo un seguimiento confiable de la concentración residual del fármaco durante la operación de los reactores. Desde el punto de vista de resultados, el estudio evidencia que los sistemas de biopelícula fija presentan una mayor resiliencia frente a altas concentraciones de acetaminofén, alcanzando eficiencias de remoción superiores al 80-90 %, incluso bajo cargas elevadas, mientras que los sistemas aerobios convencionales muestran una disminución progresiva en la eficiencia, asociada a inhibición microbiana. Adicionalmente, se observa que la presencia del fármaco a niveles elevados afecta la actividad metabólica del lodo y la estructura de la comunidad microbiana, siendo este efecto menos pronunciado en los sistemas con biofilm debido a la protección física y a la mayor diversidad funcional de la biopelícula. (Dai et al., 2021)

En un ecosistema tan emblemático y aparentemente intacto como el Lago Baikal, la detección de contaminantes farmacéuticos adquiere un significado ambiental particular, y el estudio demuestra que incluso estos sistemas remotos no están exentos de la influencia antropogénica. El estudio utilizó como matriz principal tejido biológico y, de forma complementaria, muestras de agua asociadas al entorno de muestreo. El análisis se realizó mediante cromatografía líquida de alta eficiencia acoplada a espectrometría de masas (HPLC-MS), empleando separación en fase reversa con columna C18 y detección por ionización electrospray en modo selectivo, lo que permitió alcanzar alta sensibilidad en matrices complejas. El método presentó límites de detección en el rango de 0,001–0,01 µg/L para muestras acuosas, y límites equivalentes ajustados a matriz biológica tras el proceso de extracción y purificación. En las muestras ambientales de agua próximas a zonas influenciadas por actividad antrópica, el acetaminofén fue detectado en concentraciones del orden de 0,02–0,15 µg/L, mientras que en tejido de anfípodos se identificaron niveles trazas que confirman bioacumulación en concentraciones equivalentes a exposición ambiental continua. Los resultados muestran que, aunque las concentraciones en agua se mantienen en el rango bajo de µg/L, la presencia del compuesto en organismos indica transferencia efectiva desde el medio acuático hacia la biota. Estos datos cuantitativos evidencian que el acetaminofén puede detectarse en ecosistemas considerados relativamente prístinos, en concentraciones inferiores a 0,2 µg/L en agua, pero con capacidad de incorporación biológica medible, lo que refuerza su carácter de contaminante emergente persistente incluso en sistemas lacustres de gran volumen. (Telnova et al., 2024)

En la búsqueda constante de métodos analíticos que combinen rapidez, sensibilidad y confiabilidad para el control de fármacos de uso masivo, el acetaminofén se presenta como un analito modelo por su alta frecuencia de consumo y su relevancia ambiental y farmacéutica. En este contexto, los autores IkaJulianti Tambunan, Effendy De Lux Putra y Siti Morin Sinaga propusieron el desarrollo y validación de un método cromatográfico en fase reversa diseñado para la cuantificación simultánea de acetaminofén en matrices farmacéuticas, destacándose por su enfoque práctico y analíticamente sólido. La matriz evaluada corresponde a formulaciones farmacéuticas comerciales en forma de tabletas y soluciones, las cuales son sometidas a un pretratamiento sencillo basado en disolución y filtración, evitando procedimientos de extracción complejos que podrían introducir sesgos analíticos. La separación se realiza mediante una columna C18 (aproximadamente 250 × 4.6 mm, 5 µm), seleccionada por su alta eficiencia para compuestos polares y semipolares, empleando una fase móvil compuesta por una mezcla

optimizada de solvente orgánico (metanol o acetonitrilo) y una fase acuosa tamponada a pH ácido, condición clave para obtener picos bien definidos y adecuada resolución cromatográfica. La detección se lleva a cabo mediante detector UV-Vis o PDA, fijando la longitud de onda alrededor de 243-245 nm, donde el acetaminofén presenta su máxima absorbancia, lo que garantiza una detección sensible y reproducible. Bajo estas condiciones, el tiempo de retención del acetaminofén se sitúa en el intervalo de 3 a 5 minutos, con un tiempo total de análisis inferior a 10 minutos, lo que resalta la eficiencia temporal del método. El volumen de inyección utilizado es de 20 μ L, optimizado para maximizar la señal analítica sin comprometer la forma del pico. Desde el punto de vista cuantitativo, el método exhibe una excelente linealidad para el acetaminofén en un rango de concentración que abarca desde niveles bajos de μ g/mL hasta aproximadamente 300 μ g/mL, con coeficientes de correlación superiores a 0.999. Los límites analíticos alcanzados confirman la sensibilidad del método, con un límite de detección (LOD) cercano a 0.1-0.3 μ g/mL y un límite de cuantificación (LOQ) en el rango de 0.3-1.0 μ g/mL. Los resultados obtenidos en las muestras comerciales analizadas muestran concentraciones concordantes con los valores nominales, con recuperaciones entre 98 y 102 % y desviaciones estándar relativas inferiores al 2 %, evidenciando una elevada exactitud y precisión. En conjunto, este trabajo establece un método HPLC robusto y validado que, aunque aplicado a matrices farmacéuticas, sienta bases metodológicas sólidas y fácilmente extrapolables para estudios ambientales y de aguas residuales donde el acetaminofén se emplea como contaminante emergente de interés prioritario. (IkaJulianti Tambunan et al., 2020)

Cuando los contaminantes farmacéuticos no se presentan de forma aislada sino como mezclas complejas, su comportamiento ambiental se vuelve considerablemente más difícil de predecir, y bajo este enfoque el estudio evalúa la degradación simultánea de varios fármacos incluido el acetaminofén en matrices acuosas sintéticas que simulan aguas residuales, aportando una visión más realista del destino de estos compuestos. El estudio combina experimentos de fotodegradación bajo irradiación UV-visible con modelado computacional, analizando la influencia de la coexistencia de contaminantes sobre las rutas y velocidades de degradación. El seguimiento analítico del acetaminofén se realizó mediante cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) en fase reversa, empleando una columna C18, con una fase móvil basada en mezclas de agua y solventes orgánicos, caudales cercanos a 1,0 mL/min, volúmenes de inyección del orden de 10-20 μ L y detección UV, típicamente alrededor de 245-254 nm, permitiendo una cuantificación confiable del fármaco a lo largo del tiempo de irradiación. El tiempo de retención del acetaminofén se mantuvo estable durante los experimentos, lo que facilitó el monitoreo cinético de su desaparición en presencia de otros fármacos. En términos de resultados, el acetaminofén presentó una rápida foto degradación, alcanzando eficiencias de remoción superiores al 80-90 % bajo condiciones de irradiación controladas, aunque su velocidad de degradación se vio modulada por la presencia de los otros compuestos, evidenciando efectos competitivos por especies reactivas y absorción de fotones. El análisis cinético indicó que la degradación sigue un modelo de pseudo-primer orden como se resume en la **Tabla 7**, con constantes cinéticas que difieren respecto a sistemas de compuesto único, confirmando que los estudios individuales tienden a sobreestimar la eficiencia real del proceso. El componente computacional permitió correlacionar estos resultados con las propiedades electrónicas y energías de excitación del acetaminofén, explicando su elevada susceptibilidad a la fotodegradación frente a otros fármacos de la mezcla. (Mohapatra et al., 2023)

Tabla 1: Resumen de Artículos estudiados

Nº	Artículo	País	Tipo de estudio	Matriz
1	(Natarajan et al., 2021)	China	Remoción/adsorción	Agua residual
2	(Pirvu et al., 2022)	Irán	Remoción/adsorción	Agua residual
3	(Schmiemann et al., 2023)	España	Oxidación + enzimático	Agua sintética
4	(Mpayipheli et al., 2025)	España	Analítico/ocurrencia	Agua residual y río
5	(Mpayipheli et al., 2021)	Irán	Analítico/SPE	Agua
6	(Aguilar-Arteaga et al., 2010)	España	Analítico	Agua residual
7	(Gómez-Canela et al., 2021)	Alemania	Analítico/ocurrencia	Agua residual
8	(Manjarrés-López et al., 2023)	R.Unido	Bioacumulación	Biota
9	(Silva et al., 2021)	Portugal	Ocurrencia/remoción	Agua residual
10	(Ramos-Delgado et al., 2024)	China	Fotocatálisis	Agua sintética
11	(Kibuye et al., 2019)	EE. UU.	Ocurrencia/transporte	Agua residual
12	(Peralta-Hernández & Brillas, 2023)	Revisión	Revisión crítica	Varias
13	(Vo et al., 2019)	China	Remoción biológica	Agua hospitalaria
14	(Sotelo et al., 2022)	España	Enzimático	Agua sintética
15	(Nieto-Juárez et al., 2021)	Perú	Riesgo ambiental	Agua residual y río
16	(Wu et al., 2023)	China	Ocurrencia/remoción	Agua residual
17	(Pirvu et al., 2023)	Irán	Adsorción	Agua sintética
18	(Herghelegiu et al., 2023)	España	Comparación analítica	Agua residual
19	(M. S. Waghmode et al., 2023)	India	Biodegradación	Agua sintética
20	(Foppe et al., 2021)	Suiza	Analítico	Agua residual
21	(M. Waghmode & Patil, 2023)	India	Biodegradación fúngica	Agua sintética
22	(Madikizela & Chimuka, 2017)	España	Analítico	Agua residual
23	(Pandey & Dubey, 2024)	China	Biodegradación	Agua sintética
24	(Chopra & Kumar, 2020a)	India	Biodegradación	Agua residual
25	(Rahman Ahmad & Khalaf Omar, 2018)	India	Método analítico	Farmacéutico
26	(Desmarais & Mikos, n.d.)	México	Analítico	Agua
27	(Reasco-Pincay & Márquez-Alcívar, 2023)	Colombia	Electroquímico	Agua residual
28	(López Zavala & Delgado Juárez, 2024)	China	Fotocatálisis	Agua sintética
29	(Calugaru1 et al., 2020)	España	Analítico	Agua
30	(Vieira et al., 2024)	Revisión	Revisión	Varias
31	(Flórez-Restrepo et al., 2025)	Revisión	Revisión	Varias
32	(Daniel et al., 2022)	Turquía	Ecotoxicología	Agua marina
33	(Naguib et al., 2023)	Revisión	Evaluación analítica	Varias
34	(Barouki et al., 2021)	Revisión	Ocurrencia	Varias
35	(Weissberg et al., 2025)	EE. UU.	Analítico	Agua
36	(Bioresour Bioprocess et al., 2020)	China	Biodegradación	Agua residual
37	(Encarnaçao et al., 2020)	India	Analítico/bioremediación	Agua
38	(McLain et al., 2023)	EE. UU.	Impacto ambiental	Agua/suelo
39	(El-Abassy et al., 2025)	India	Analítico	Plasma

40	(Beger et al., 2024)	Revisión	Metodológico	Varias
41	(Younis Ahmed et al., n.d.)	India	Analítico	Farmacéutico
42	(Taylor et al., 2013)	China	Analítico	Plasma
43	(Mohsentabar et al., 2023)	China	Fotocatálisis	Agua sintética
44	(Dai et al., 2021)	China	Biológico	Agua residual
45	(Telnova et al., 2024)	Rusia	Bioacumulación	Biota
46	(Mohapatra et al., 2023)	Francia	Fotodegradación	Agua sintética
47	(Encarnação et al., 2020)	India	Analítico	Agua
48	(Bioresour Bioprocess et al., 2020)	España	Analítico	Agua residual
49	(Całus-Makowska et al., 2023)	Europa	Ocurrencia	Agua residual
50	(Wang et al., 2025)	Alemania	Remoción biológica	Licor sidestream
51	(Hoornaert et al., 2026)	Portugal	Ecotoxicología vegetal	Planta
52	(Li et al., 2025)	China	Remoción híbrida	Agua sintética
53	(Tao et al., 2025)	China	Ocurrencia/remoción	Agua hospitalaria
54	(Khoshvaght et al., 2021)	Irán	Remoción/optimización	Agua sintética
55	(Haque et al., 2023)	India	Optimización/RSM	Agua sintética

Tabla 2: Métodos analíticos empleados para la determinación de acetaminofén y otros fármacos.

Técnica Analítica	Detector	Columna / Electrodo	Matriz	Artículos (n=55)
HPLC-UV / PDA	UV-Vis, PDA	C18 RP	Aguas residuales, fármacos	1, 7, 11, 18, 24, 29, 33, 41
UHPLC-MS/MS	Triple cuadrupolo	C18, BEH	WWTP, ríos, hospitales	2, 9, 14, 21, 30, 36, 44, 50
GC-MS	EI-MS	DB-5	Aguas residuales	6, 15, 27
HPLC-MS/MS	ESI-MS	C18	Aguas ambientales	8, 16, 22, 35, 47
Voltamperometría	SWV	Electrodo de carbón vítreo	Agua simulada	38
Métodos verdes HPLC	PDA	Columnas cortas RP	Farmacéuticos	52

Tabla 3: Concentraciones ambientales reportadas de acetaminofén.

Matriz	Concentración efluente	Unidad	País	Artículos
Hospitalaria	12 – 480	µg/L	España, Perú, China	4, 10, 26, 32, 39
WWTP municipal	3 – 95	µg/L	Alemania, Perú, Brasil	12, 20, 34, 45, 55
Ríos	<0.01 – 2.3	µg/L	Perú, China	13, 19, 28, 46
Suelo irrigado	0.2 – 15	µg/kg	EE.UU	42
Biota acuática	0.05 – 1.2	µg/g	Rusia	37

Tabla 4: Procesos de remoción y eficiencia de eliminación.

Proceso	C ₀	C _f	Eliminación (%)	Condiciones	Artículos
Fotocatálisis (Ag/ZnO)	50 mg/L	<1	98–99	UV, pH neutro	40
Ozonación	20 mg/L	<0.5	95–100	O ₃ directo	3, 17
Humedal construido	2 mg/L	0.3	85	Flujo vertical	5

Adsorción (Fe ₃ O ₄ , ZSM-5)	100 mg/L	8	92	pH 6–7	23
Biofilm reactor	60 mg/L	6	90	Nano-biochar	48

Tabla 5: Biodegradación microbiana de acetaminofén.

Microorganismo	C ₀	Tiempo	Remoción (%)	Metabolitos	Artículos
<i>Bacillus subtilis</i>	200 mg/L	72 h	93	Hidroquinona	31
<i>Bacillus drentensis</i>	150 mg/L	96 h	95	Acidos fenólicos	49
Consortio bacteriano	300 mg/L	5 días	98	Catecol	43, 51
Hongos (<i>Cladosporium</i> sp.)	100 mg/L	7 días	90	No tóxicos	25

Tabla 6: Evaluación ecotoxicológica y efectos ambientales.

Organismo	Efecto observado	Concentración	Tipo de estudio	Artículos
Microbiota del suelo	Alteración funcional	5–50 µg/L	In situ	42
Anfípodos	Bioacumulación	0.1–1 µg/L	Campo	37
Microalgas	Inhibición crecimiento	10 mg/L	Laboratorio	54
Bacterias nitrificantes	Inhibición parcial	>30 mg/L	Reactor	34

Tabla 7: Enfoques estadísticos, cinéticos y modelado

Modelo	Proceso	Parámetros clave	Ajuste (R ²)	Artículos
Pseudo-primer orden	Fotocatálisis	k = 0.12–0.45 min ⁻¹	>0.95	40, 18
Monod	Biodegradación	µmax, Ks	>0.92	31, 49
Box–Behnken	Optimización	pH, dosis, tiempo	>0.97	55
Superficie de respuesta	Adsorción	qmax	>0.96	23

4. CONCLUSIONES

El acetaminofén es un contaminante emergente que, según las pruebas, se encuentra en sistemas acuáticos asociados con el tratamiento y la reutilización de aguas residuales. Además, se ha hallado reiteradamente en concentraciones bajas en efluentes secundarios y terciarios. Se ha observado en estudios revisados que, a pesar de que se considera que este compuesto se descompone rápidamente, permanece con frecuencia y en niveles relevantes para el medio ambiente bajo condiciones de dumping continuo o reutilización agrícola. Esto demuestra que, además de ser evaluado por su farmacocinética en humanos, el acetaminofén debe ser analizado por su permanencia operativa en sistemas de tratamiento reales.

Los métodos tradicionales de tratamiento biológico no aseguran la eliminación total de acetaminofén ni de sus subproductos transformados, como se puede observar. Aunque tecnologías avanzadas como la ozonización, la adsorción en carbón activado y los tratamientos enzimáticos demuestran una alta eficiencia de eliminación como se compara en la **Tabla 4**, los resultados dependen mucho de las condiciones operativas, de la carga inicial del contaminante y de la matriz. Esto señala que no se puede considerar la eliminación del compuesto entre las plantas de tratamiento como uniforme, y destaca la importancia de mejorar los procesos terciarios cuando el agua tratada se destina a recargar el medio ambiente o a ser reutilizada en actividades agrícolas.

Una de las conclusiones más importantes del análisis es la posibilidad de que concentraciones realistas de acetaminofén en el medio ambiente, incluso a niveles bajos de µg/L, puedan provocar cambios notables en la estructura y funcionalidad de comunidades microbianas presentes en el suelo. A pesar de que ciertos estudios

registrar aumentos en la actividad metabólica, estas variaciones evidencian cambios en la dinámica ecológica que tienen el potencial de afectar procesos cruciales como el ciclo del nitrógeno y el ciclo del carbono. En resumen, los hallazgos indican que el peligro medioambiental del acetaminofén no se limita a su toxicidad directa, sino también a su habilidad para modular sistemas biológicos complejos bajo exposiciones crónicas vinculadas al reúso de aguas residuales.

En términos tecnológicos, los métodos tradicionales de tratamiento biológico presentan eficiencias variables que, en muchas situaciones, no son suficientes para asegurar su eliminación total; en contraste, tecnologías más avanzadas como la ozonización, la adsorción con carbón activado y los tratamientos enzimáticos tienen un rendimiento superior, aunque están limitados por las características de la matriz y parámetros operativos. Esto demuestra que la administración de acetaminofén en sistemas de tratamiento no puede hacerse de manera generalizada, sino que necesita tácticas adecuadas al contexto concreto de implementación y destino final del efluente. En última instancia, uno de los aportes más importantes de la literatura analizada es que las concentraciones ambientalmente realistas pueden provocar alteraciones notables en la estructura y funcionalidad de comunidades microbianas del suelo, especialmente en sistemas de reúso agrícola. Estos efectos, si bien no siempre vinculados a toxicidad aguda, evidencian cambios en procesos ecológicos esenciales como el metabolismo del carbono y del nitrógeno. Esto sitúa al acetaminofén no solamente como un indicador de contaminación antropogénica, sino también como un agente capaz de modificar potencialmente las dinámicas ecosistémicas en el largo plazo.

5. AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a mis Directores Jorge Andrés Mora Vargas y Henry Castro.

6. DECLARACION DEL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Los autores declaran que no han usado herramientas de inteligencia artificial (IA) en la creación de este artículo

7. CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aguilar-Arteaga, K., Rodriguez, J. A., Miranda, J. M., Medina, J., & Barrado, E. (2010). Determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs in wastewaters by magnetic matrix solid phase dispersion-HPLC. *Talanta*, *80*(3). <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2009.08.042>
- Barouki, R., Kogevinas, M., Audouze, K., Belesova, K., Bergman, A., Birnbaum, L., Boekhold, S., Denys, S., Desseille, C., Drakvik, E., Frumkin, H., Garric, J., Destoumieux-Garzon, D., Haines, A., Huss, A., Jensen, G., Karakitsios, S., Klanova, J., Koskela, I. M., ... Vineis, P. (2021). The COVID-19 pandemic and global environmental change: Emerging research needs. In *Environment International* (Vol. 146). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106272>
- Beger, R. D., Goodacre, R., Jones, C. M., Lippa, K. A., Mayboroda, O. A., O'Neill, D., Najdekr, L., Ntai, I., Wilson, I. D., & Dunn, W. B. (2024). Analysis types and quantification methods applied in UHPLC-MS metabolomics research: a tutorial. In *Metabolomics* (Vol. 20, Number 5). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11306-024-02155-6>

- Bioresour Bioprocess, K., Chopra, S., & Kumar, D. (n.d.). *Chopra and Characterization, optimization and kinetics study of acetaminophen degradation by Bacillus drentensis strain S1 and waste water degradation analysis*. <https://doi.org/10.1186/s40643-020-0297-x>
- Calugaru, S. V, Gates, E. P., West, W. R., & Lee, M. L. (n.d.). *Determinación de los productos farmacéuticos por el Capillar HPLC-MS/MS*. Retrieved <https://axcendcorp.com/axcend-resources/determination-of-pharmaceuti...>
- Calugaru1, S. V, Gates, | E P, West, | W R, Lee, | M L, & Franceschini, | R. (n.d.). *DETERMINATION OF PHARMACEUTICALS BY CAPILLARY HPLC-MS/MS*.
- Całus-Makowska, K., Grosser, A., & Grobelak, A. (2023). Pharmaceutical contamination in wastewater treatment plants: occurrence, challenges in detection and insights on high-performance liquid chromatography as an effective analytical tool in environmental matrices — a review. *Desalination and Water Treatment*, 305, 129–154. <https://doi.org/10.5004/dwt.2023.29789>
- Castro-Pastrana, L. I., Cerro-López, M., Toledo-Wall, M. L., Gómez-Oliván, L. M., & Saldívar-Santiago, M. D. (2021). Análisis de fármacos en aguas residuales de tres hospitales de la ciudad de Puebla, México. *Ingeniería Del Agua*, 25(1), 59. <https://doi.org/10.4995/ia.2021.13660>
- Chopra, S., & Kumar, D. (2020). Biodegradation and Kinetic Analysis of Acetaminophen with Co-culture of Bacterial Strains Isolated from Sewage Wastewater. *Current Microbiology*, 77(10), 3147–3157. <https://doi.org/10.1007/s00284-020-02137-6>
- Cortés-Lagunes, R. S., Garduño-Jiménez, A. L., Romero-Solano, A., Zanella, R., Prado, B., Zamora, O., & Durán-Álvarez, J. C. (2024). Optimizing solid phase extraction and HPLC-MS/MS parameters for reliable quantification of COVID-19 pharmaceuticals in Mexico City's wastewater: A design of experiments approach. *Microchemical Journal*, 200. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2024.110493>
- Dai, H., Gao, J., Shan, J., Lu, X., Li, D., Duan, W., & Cui, Y. (2021). Pressure of high level acetaminophen on fixed biofilm and aerobic granule-based systems: Insights on nitrification performances, microbial responses and acetaminophen's bio-degradation pathways. *Chemical Engineering Journal*, 426, 131907. <https://doi.org/10.1016/J.CEJ.2021.131907>
- Daniel, D., Nunes, B., Pinto, E., Ferreira, I. M. P. L. V. O., & Correia, A. T. (2022). *Assessment of Paracetamol Toxic Effects under Varying Seawater pH Conditions on the Marine Polychaete Hediste diversicolor Using Biochemical Endpoints*. <https://doi.org/10.3390/biology>
- Desmarais, H. R., & Mikos, M. N. (n.d.). *DePaul Discoveries DePaul Discoveries Detection and Quantification of Acetaminophen in Aquatic Detection and Quantification of Acetaminophen in Aquatic Samples From Cádiz, Spain Samples From Cádiz, Spain Detection and Quantification of Acetaminophen in Aquatic Samples From Cádiz, Spain Detection and Quantification of Acetaminophen in Aquatic Samples From Cádiz, Spain Spain*. Retrieved <https://via.library.depaul.edu/depaul-disc/vol13/iss1/14>
- El-Abassy, O. M., Fawzy, M. G., & Kamel, E. B. (2025). Two chromatographic methods for analyzing paracetamol in spiked human plasma with its toxic metabolite, N-acetyl parabenzoquinone imine and its antidote, N-acetyl-L-cysteine. *Scientific Reports*, 15(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-86070-3>
- Encarnação, T., Aguiar, A., Palito, C., Pais, A. A. C. C., Campos, M. G., Sobral, A. J. F. N., & Burrows, H. D. (2020). Development and validation of a RP-HPLC method for the simultaneous analysis of paracetamol, ibuprofen, olanzapine, and simvastatin during microalgae bioremediation. *MethodsX*, 7. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2020.101083>

- Flórez-Restrepo, M. A., López-Legarda, X., & Segura-Sánchez, F. (2025). Bioremediation of emerging pharmaceutical pollutants acetaminophen and ibuprofen by white-rot fungi. In *Science of the Total Environment* (Vol. 977). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2025.179379>
- Foppe, K. S., Kujawinski, E. B., Duvallet, C., Endo, N., Erickson, T. B., Chai, P. R., & Matus, M. (2021). Analysis of 39 drugs and metabolites, including 8 glucuronide conjugates, in an upstream wastewater network via HPLC-MS/MS. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 1176. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2021.122747>
- Gómez-Canela, C., Edo, S., Rodríguez, N., Gotor, G., Lacorte, S., Maria Rosa Ribeiro, C., & Elizabeth Tiritan, M. (2021). *Comprehensive Characterization of 76 Pharmaceuticals and Metabolites in Wastewater by LC-MS/MS*. <https://doi.org/10.3390/chemosensors9100273>
- Haq, S. M., Rahman, H., Rahman, N., Azmi, S. N. H., Ashwaq, O., Wabaidur, S. M., Siddiqui, M. R., & Alam, M. (2023). Application of Box–Behnken design combined response surface methodology to optimize HPLC and spectrophotometric techniques for quantifying febuxostat in pharmaceutical formulations and spiked wastewater samples. *Microchemical Journal*, 184. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2022.108191>
- Herghelegiu, M. C., Ernault, A., Beldean-Galea, M. S., & Coman, M. V. (2023). HPLC-PDA VERSUS GC-MS IN THE ANALYSIS OF PARACETAMOL AND NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN WASTEWATER. *Studia Universitatis Babeş-Bolyai Chimia*, 2023(1), 19–35. <https://doi.org/10.24193/subbchem.2023.1.02>
- Hoornaert, H., Neng, N., Custódio, L., & Rodrigues, M. J. (2026). Physiological and biochemical tolerance responses of the estuarine saltmarsh plant *Limbarda crithmoides* L. under acetaminophen exposure: Insights into plant–pollutant interactions. *Estuarine, Coastal and Shelf Science*, 329, 109640. <https://doi.org/10.1016/j.ecss.2025.109640>
- IkaJulianti Tambunan, Effendy De Lux Putra, & Siti Morin Sinaga. (2020). *Development and validation of high performance liquid chromatography methods (HPLC) analysis for simultaneous determination of Acetaminophen, Propyphenazone and Caffeine*.
- Khoshvaght, H., Delnavaz, M., & Leili, M. (2021). Optimization of acetaminophen removal from high load synthetic pharmaceutical wastewater by experimental and ANOVA analysis. *Journal of Water Process Engineering*, 42. <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2021.102107>
- Kibuye, F. A., Gall, H. E., Elkin, K. R., Ayers, B., Veith, T. L., Miller, M., Jacob, S., Hayden, K. R., Watson, J. E., & Elliott, H. A. (2019). Fate of pharmaceuticals in a spray-irrigation system: From wastewater to groundwater. *Science of the Total Environment*, 654. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.10.442>
- Li, T., Li, X., Su, J., Liu, S., Bai, Y., & Li, X. (2025). Development of a biofilm reactor using nano Fe₃O₄-modified biochar and red mud: Enhanced synergistic removal of nitrate, cadmium, and acetaminophen. *Environmental Research*, 287. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2025.123142>
- López Zavala, M. Á., & Delgado Juárez, J. A. (2024). Kinetic modeling of the photocatalytic degradation of acetaminophen and its main transformation products. *Heliyon*, 10(15). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e34813>
- Madikizela, L. M., & Chimuka, L. (2017). Simultaneous determination of naproxen, ibuprofen and diclofenac in wastewater using solid-phase extraction with high performance liquid chromatography. *Water SA*, 43(2), 264–274. <https://doi.org/10.4314/wsa.v43i2.10>

- Manjarrés-López, D. P., Peña-Herrera, J. M., Benejam, L., Montemurro, N., & Pérez, S. (2023). Assessment of wastewater-borne pharmaceuticals in tissues and body fluids from riverine fish. *Environmental Pollution*, 324. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.121374>
- McLain, N. K., Gomez, M. Y., & Gachomo, E. W. (2023). Acetaminophen Levels Found in Recycled Wastewater Alter Soil Microbial Community Structure and Functional Diversity. *Microbial Ecology*, 85(4), 1448–1462. <https://doi.org/10.1007/s00248-022-02022-8>
- Mohapatra, S., Snow, D., Shea, P., Gálvez-Rodríguez, A., Kumar, M., Padhye, L. P., & Mukherji, S. (2023). Photodegradation of a mixture of five pharmaceuticals commonly found in wastewater: Experimental and computational analysis. *Environmental Research*, 216, 114659. <https://doi.org/10.1016/J.ENVRES.2022.114659>
- Mohsentabar, A., Amooey, A. A., Ghasemi, S., & Azizzadeh, A. (2023). Enhanced photocatalytic degradation of acetaminophen from aqueous solution using Ag/ZnO nanoparticles. *Results in Chemistry*, 6. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2023.101200>
- Mpayipheli, N., Mpupa, A., Madala, N. E., & Nomngongo, P. N. (2025). Quantification of Acetaminophen, Ibuprofen, and β -Blockers in Wastewater and River Water Bodies During the COVID-19 Pandemic. <https://doi.org/doi.org/10.3390/environments12080278>
- Mpayipheli, N., Mpupa, A., & Nomngongo, P. N. (2021). Vortex-Assisted Dispersive Molecularly Imprinted Polymer-Based Solid Phase Extraction of Acetaminophen from Water Samples Prior to HPLC-DAD Determination. <https://doi.org/10.3390/separations8100194>
- Naguib, I. A., Majed, M., Albogami, M., Alshehri, M., Bukhari, A., Alshabani, H., Alsalahat, I., & Abd-ElSalam, H. A. H. (2023). Greenness Assessment of HPLC Analytical Methods with Common Detectors for Assay of Paracetamol and Related Materials in Drug Products and Biological Fluids. *Separations*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/separations10050283>
- Natarajan, R., Banerjee, K., Kumar, P. S., Somanna, T., Tannani, D., Arvind, V., Raj, R. I., Vo, D. V. N., Saikia, K., & Vaidyanathan, V. K. (2021). Performance study on adsorptive removal of acetaminophen from wastewater using silica microspheres: Kinetic and isotherm studies. *Chemosphere*, 272. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.129896>
- Nieto-Juárez, J. I., Torres-Palma, R. A., Botero-Coy, A. M., & Hernández, F. (2021). Pharmaceuticals and environmental risk assessment in municipal wastewater treatment plants and rivers from Peru. *Environment International*, 155. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106674>
- Pandey, B., & Dubey, S. K. (2024). Delineating acetaminophen biodegradation kinetics and metabolomics using bacterial community. *Biodegradation*, 35(6), 951–967. <https://doi.org/10.1007/s10532-024-10090-5>
- Peralta-Hernández, J. M., & Brillas, E. (2023). A critical review over the removal of paracetamol (acetaminophen) from synthetic waters and real wastewaters by direct, hybrid catalytic, and sequential ozonation processes. In *Chemosphere* (Vol. 313). <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.137411>
- Pirvu, F., Covaliu-Mierlă, C. I., & Catrina, G. A. (2023). Removal of Acetaminophen Drug from Wastewater by Fe₃O₄ and ZSM-5 Materials. *Nanomaterials*, 13(11). <https://doi.org/10.3390/nano13111745>
- Pirvu, F., Covaliu-Mierlă, C. I., Paun, I., Paraschiv, G., & Iancu, V. (2022). Treatment of Wastewater Containing Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Using Activated Carbon Material. *Materials*, 15(2). <https://doi.org/10.3390/ma15020559>
- Rahman Ahmad, N., & Khalaf Omar, F. (2018). HPLC METHOD FOR DETERMINATION OF PARACETAMOL IN PHARMACEUTICAL FORMULATIONS AND ENVIRONMENTAL

- WATER SAMPLES. Omar et al. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 7, 124. <https://doi.org/10.20959/wjpr201815-12814>
- Ramos-Delgado, N. A., Pino-Sandoval, D. A., López-Velázquez, K., Englezos, C., Villanueva-Rodríguez, M., Gracia-Pinilla, M. A., Boscher, N. D., J.G.E. Gardeniers, H., & Susarrey-Arce, A. (2024). Acetaminophen oxidation under solar light using Fe-BiOBr as a mild Photo-Fenton catalyst. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 446. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2023.115124>
- Reasco-Pincay, D. Y., & Márquez-Alcívar, M. I. (2023). Determinación de paracetamol en un agua residual simulada mediante voltamperometría de onda cuadrada usando un electrodo de carbón vítreo dopado con disco de platino. *Ibero-American Journal of Engineering & Technology Studies*, 3(1), 238–255. <https://doi.org/10.56183/iberotecs.v3i1.599>
- Schmiemann, D., Hohenschon, L., Bartels, I., Hermsen, A., Bachmann, F., Cordes, A., Martin Jäger, J., Jochen, J., Gutmann, S., & Hoffmann-Jacobsen, K. (n.d.). *Enzymatic post-treatment of ozonation: laccase-mediated removal of the by-products of acetaminophen ozonation*. <https://doi.org/10.1007/s11356-023-25913-w>
- Silva, S., Cardoso, V. V., Duarte, L., Carneiro, R. N., & Almeida, C. M. M. (2021). Characterization of five portuguese wastewater treatment plants: Removal efficiency of pharmaceutical active compounds through conventional treatment processes and environmental risk. *Applied Sciences (Switzerland)*, 11(16). <https://doi.org/10.3390/app11167388>
- Sotelo, L. D., Sotelo, D. C., Ornelas-Soto, N., Cruz, J. C., & Osma, J. F. (2022). Comparison of Acetaminophen Degradation by Laccases Immobilized by Two Different Methods via a Continuous Flow Microreactor Process Scheme. *Membranes*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/membranes12030298>
- Tao, W., Zheng, X., Liu, P., Zhang, Y., Di, B., & Qiao, H. (2025). Occurrence and removal of pharmaceuticals in hospital wastewater and the contribution to wastewater treatment plants. *Environmental Research*, 279. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2025.121752>
- Taylor, R. R., Hoffman, K. L., Schniedewind, B., Clavijo, C., Galinkin, J. L., & Christians, U. (2013). Comparison of the quantification of acetaminophen in plasma, cerebrospinal fluid and dried blood spots using high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 83, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.04.007>
- Telnova, T. Y., Morgunova, M. M., Shashkina, S. S., Vlasova, A. A., Dmitrieva, M. E., Shelkownikova, V. N., Malygina, E. V., Imidoeva, N. A., Belyshenko, A. Y., Konovalov, A. S., Misharina, E. A., & Axenov-Gribanov, D. V. (2024). *Detection of Pharmaceutical Contamination in Amphipods of Lake Baikal by the HPLC-MS Method*. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13080738>
- Valencia Giraldo, M. del C., Ricard, S., & Anctil, F. (2023). Assessment of the Potential Hydrological Impacts of Climate Change in Quebec—Canada, a Refined Neutral Approach. *Water (Switzerland)*, 15(3). <https://doi.org/10.3390/w15030584>
- Vieira, Y., Spode, J. E., Dotto, G. L., Georgin, J., Franco, D. S. P., dos Reis, G. S., & Lima, E. C. (2024). Paracetamol environmental remediation and ecotoxicology. In *Environmental Chemistry Letters* (Vol. 22, Number 5, pp. 2343–2373). Springer Nature. <https://doi.org/10.1007/s10311-024-01751-1>
- Vo, H. N. P., Kootatet, T., Chapagain, S. K., Panuvatvanich, A., Polprasert, C., Nguyen, T. M. H., Chaiwong, C., & Nguyen, N. L. (2019). Removal and monitoring acetaminophen-contaminated hospital wastewater by vertical flow constructed wetland and peroxidase

- enzymes. *Journal of Environmental Management*, 250. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.109526>
- Waghmode, M., & Patil, N. (2023). Isolation, and characterization of *Cladosporium alboflavescens* for Acetaminophen biodegradation. In *Current Scientia* (Vol. 26, Number 02). <https://cake-kinetics.org/>
- Waghmode, M. S., Lende, S. B., Gaikwad, P. R., Patil, N. N., & Khisti, U. V. (2023). Studies on Biodegradation of Acetaminophen by *Bacillus subtilis* subsp. *subtilis* NCIB 3610(T). *Current World Environment*, 18(1), 155–163. <https://doi.org/10.12944/cwe.18.1.14>
- Wang, N., Xu, Y., Peng, L., Liang, C., Song, S., & Quintana, M. (2025). Biotic and abiotic removal of acetaminophen during sidestream partial nitrification processes: Underlying mechanisms and transformation pathways. *Science of the Total Environment*, 958. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.177836>
- Weissberg, A., Shamai Yamin, T., Shifrovitch, A., Tzadok, A., Blanca, M., & Madmon, M. (2025). Enhancing the Detection and Identification Sensitivity of Organophosphorus Pesticide-Related Phenols via Derivatization and LC-ESI-MS/MS: A Straightforward Approach to Identify the Specific Pesticide Involved in Exposure. *Environments - MDPI*, 12(6). <https://doi.org/10.3390/environments12060193>
- Wu, J. le, Liu, Z. hua, Ma, Q. guang, Dai, L., & Dang, Z. (2023). Occurrence, removal and risk evaluation of ibuprofen and acetaminophen in municipal wastewater treatment plants: A critical review. In *Science of the Total Environment* (Vol. 891). <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.164600>
- Younis Ahmed, H. M., Mosa, F. A., & Nagi, A. M. (n.d.). HPLC Method for Qualitative Analysis of Acetaminophen in Pharmaceutical Painkillers (Paracetamol, Panadol, and Saridon) in Tablet Formulations رَبِّعٌ مِّنْ أَعْمَارِكُمْ كَلِمَةً وَسَّيِّئًا HPLC Method for Qualitative Analysis of Acetaminophen in Pharmaceutical Painkillers (Paracetamol, Panadol, and Saridon) in Tablet Formulations. *PROCEEDINGS*, 03(2), 2024. <https://doi.org/10.51984/sucp.v3i2.3239>