

Polímeros de impresión molecular (MIPs) y su utilidad en procesos de extracción de 4-nonilfenol (4-NF) y bisfenol A (BPA) en muestras de agua

Polímeros de impressão molecular (MIPs) e sua utilidade em processos de extração de 4-nonilfenol (4-NF) e bisfenol A (BPA) em amostras de água

Molecularly Imprinted Polymers (MIPs) and Their Usefulness in 4-nonylphenol (4-NF) and Bisphenol A (BPA) Extraction Processes from Water Samples

Luis Fernando González Salazar¹, Rogelio Flores-Ramírez², Lorena Díaz de León-Martínez¹, Vanessa Sarahí Galván Romero¹, Jessica Meléndez Marmolejo¹, Karla Vargas-Berrones¹

¹ Centro de Investigación Aplicada en Ambiente y Salud. Avenida Sierra Leona No. 550, CP 78210, Colonia Lomas Segunda Sección, San Luis Potosí, SLP, México.

² CONACYT, Coordinación para la Innovación y Aplicación de la Ciencia y la Tecnología. Avenida Sierra Leona No. 550, CP 78210, Colonia Lomas Segunda Sección, San Luis Potosí, SLP, México.

Cita: González Salazar LF, Flores-Ramírez R, Díaz de León-Martínez L, Galván Romero VS, Meléndez Marmolejo J, Vargas-Berrones K. Polímeros de impresión molecular (MIPs) y su utilidad en procesos de extracción de 4-nonilfenol (4-NF) y bisfenol A (BPA) en muestras de agua. Rev. Salud ambient. 2023; 23(1):13-20.

Recibido: 27 de abril de 2022. **Aceptado:** 24 de febrero de 2023. **Publicado:** 15 de junio de 2023.

Autor para correspondencia: Karla Vargas-Berrones

Correo e: karla.vargas@uaslp.mx

Centro de Investigación Aplicada en Ambiente y Salud. Avenida Sierra Leona No. 550, CP 78210, Colonia Lomas Segunda Sección, San Luis Potosí, SLP, México.

Financiación: Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), Estancia posdoctoral CVU 815662.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran que no existen conflictos de intereses que hayan influido en la realización y preparación de este trabajo.

Declaraciones de autoría: Todos/as los/as autores/as contribuyeron al diseño del estudio y la redacción del artículo. Asimismo, la versión final fue aprobada por el conjunto de autores/as.

Resumen

Actualmente, la generación de residuos por actividades antropogénicas ha generado gran preocupación a nivel mundial principalmente debido a que uno de los desafíos a nivel mundial es garantizar la calidad del agua de acuerdo con sus usos. Algunos disruptores endocrinos (4-nonilfenol y bisfenol A) son de los compuestos más encontrados en cuerpos de agua, representando impactos potenciales a la salud humana y ambiental debido a que su degradación es incompleta en plantas tratadoras de agua. El presente trabajo muestra la síntesis de polímeros de impresión molecular (MIPs) con capacidad de retención mayor al 90 % para ambos compuestos. Esto representa un punto de partida para el desarrollo de metodologías aplicables para la remoción de contaminantes emergentes en cuerpos de agua.

Palabras clave: polímeros de impresión molecular; contaminantes emergentes; disruptor endocrino; 4-nonilfenol; bisfenol A.

Resumo

A produção de resíduos por atividades antropogénicas está a gerar grande preocupação em todo o mundo, principalmente porque um dos desafios mundiais é garantir a qualidade da água de acordo com seus usos. Alguns disruptores endócrinos (4-nonilfenol e Bisfenol A) são comumente os mais encontrados em cursos de água, representando impactos potenciais na saúde humana e ambiental, devido à sua degradação incompleta em estações de tratamento de água. Este trabalho mostra a síntese de

polímeros de impressão molecular (MIPs) com capacidade de retenção superior a 90% para ambos os compostos. Isso representa um ponto de partida para o desenvolvimento de metodologias aplicáveis à remoção de contaminantes emergentes em cursos de água.

Palavras-Chave: polímeros de impressão molecular; contaminantes emergentes; disruptor endócrino; 4-nonilfenol; bisfenol A.

Abstract

The generation of waste from anthropogenic activities has caused great concern worldwide, mainly because one of the challenges at the global level is to guarantee the quality of water according to its uses. Some endocrine disruptors (4-nonylphenol and bisphenol A) are some of the compounds that are most commonly found in water bodies and have potential impacts on human and environmental health due to their incomplete breakdown in water treatment plants. This paper refers to the synthesis of molecular imprinted polymers (MIPs) with a retention capacity in excess of 90 percent for both compounds. This represents a starting point for the development of applicable methodologies for the removal of emerging pollutants in water bodies.

Keywords: molecular imprinted polymers; emerging pollutants; endocrine disruptor; 4-nonylphenol; bisphenol A.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años la aparición de una gran variedad de compuestos de origen industrial y antropogénico en sistemas de agua ha generado gran preocupación a nivel mundial. La producción mundial de sustancias químicas sintéticas ha aumentado exponencialmente: entre 1903 y el 2000, la producción química anual aumentó de 1 millón a 400 millones de toneladas y del 2002 al 2011, más del 50 % de las sustancias químicas se clasificaron como nocivas para el medio ambiente y el 70 % de estas ocasionan impactos ambientales significativos. Adicionalmente, en el 2019, 81,8 millones de toneladas se reportaron como peligrosas para el medio ambiente y 208,6 millones de toneladas como peligrosas para la salud¹. Actualmente uno de los desafíos más grandes a nivel mundial es garantizar la calidad de los recursos hídricos, dado que diariamente se vierten en los ecosistemas acuáticos desechos industriales, urbanos y productos utilizados para el consumo humano a través de las aguas residuales². Debido a la reciente detección y a las bajas concentraciones ($\mu\text{g L}^{-1}$, ng L^{-1}) de muchos de estos compuestos existe una brecha en el conocimiento de su ocurrencia, destino, comportamiento, evaluación de riesgos y efectos ecológicos y humanos³. Estas sustancias son definidas como "contaminantes emergentes" que incluyen surfactantes, retardadores de llama, medicamentos, productos de cuidado personal, aditivos de gasolina y sus productos de degradación, biocidas, pesticidas y varios disruptores endocrinos (DE)⁴. Los DE se definen como agentes exógenos que interfieren con la síntesis, secreción, transporte, enlaces o eliminación de hormonas naturales en el cuerpo que son responsables del mantenimiento de la homeostasis, reproducción, desarrollo y comportamiento⁵. Estos incluyen estrógenos naturales, pesticidas organoclorados, alquilfenoles y derivados, bifenilos policlorados, plásticos y polímeros

sintéticos. Entre ellos el 4-nonilfenol (4-NF) y el bisfenol A (BPA) merecen especial atención debido a su actividad estrogénica, su amplia aplicación, su ubicuidad en el medio ambiente y su alta producción mundial⁶. El 4-NF es ampliamente utilizado en la fabricación de detergentes, emulsionantes, tensoactivos y películas para envasado de alimentos y el BPA se utiliza en policarbonatos, resinas epoxi utilizadas en biberones y envases de alimentos^{7,8}. Todos estos productos son descargados en las plantas tratadoras de agua, donde son removidos parcialmente a través de la adsorción y degradación biológica o química. Sin embargo, estos procesos no resultan en la completa eliminación y mineralización de los compuestos debido a que actualmente las plantas tratadoras de agua no están diseñadas para la degradación de estos metabolitos⁹. Por lo tanto, la vía de exposición de ambos compuestos es principalmente a través del consumo de agua y comida. Estudios previos han reportado la presencia de 4-NF y BFA en leche materna y alimentos¹⁰⁻¹⁴, sin embargo, también es posible la exposición a través de la inhalación de polvos y la absorción cutánea^{15,16}.

Debido a las bajas concentraciones encontradas en cuerpos de agua es necesario un método analítico adecuado y sacar conclusiones con respecto a su disposición y la posible amenaza que esto representa¹⁷. Por lo general, los métodos tradicionales requieren pretratamiento de las muestras para reducir las interferencias de la matriz y mejorar la detección de los compuestos, particularmente los que se encuentran a niveles traza. Recientemente, la técnica más utilizada para la extracción de contaminantes de muestras líquidas ambientales es la extracción en fase sólida (SPE), que permite mediciones relativamente rápidas y fáciles¹⁸. Por otro lado, en la última década los polímeros de impresión molecularmente (MIPs) combinados con SPE han atraído mucha atención, especialmente en la extracción de

trazas de analitos de grandes volúmenes de muestras y matrices complejas debido a su alta estabilidad y bajo costo¹⁹. Los MIPs son materiales sintéticos con sitios de reconocimiento generados artificialmente, capaces de unirse específicamente a una molécula objetivo con preferencia a otros compuestos estrechamente relacionados. Estos materiales se obtienen mediante la polimerización de monómeros funcionales y reticulados en torno a una molécula de interés (plantilla), lo que da lugar a un polímero de red tridimensional altamente reticulado²⁰. El objetivo de este trabajo es realizar la síntesis, caracterización morfológica y funcional a un polímero de impresión molecular para la extracción en fase sólida de 4-NF y BPA en muestras de agua.

METODOLOGÍA

1. MATERIALES Y MÉTODOS

Los estándares de 4-NF, bisfenol A, reactivos de polimerización, los monómeros: ácido metacrílico (MA), divinilbenceno (DVB), entrecruzante: dimetacrilato de etilenglicol (EDGMA), iniciador: azobisisobutironitrilo (AIBN), alcohol polivinílico (PVA) y lauril sulfato (SDS) fueron adquiridos de Sigma-Aldrich (Darmstadt, Alemania). Se utilizaron metanol y tolueno como disolventes orgánicos adquiridos de Tedia Company Inc. (Fairfield Ohio, EE.UU.) El agua desionizada fue proveída por un sistema de agua Milli-Q y el ácido clorhídrico (HCl) fue suministrados por Merck (Edo. México, México). Las soluciones para el stock de 4-NF fueron preparadas en metanol, mientras que las de BPA fueron preparadas en acetona. Ambas a una concentración de 100 µg mL⁻¹ y almacenadas a 4 °C hasta su uso. La cuantificación de 4-NF y BPA se llevó a cabo utilizando un sistema de cromatografía de gases HP 6890 acoplado a un detector de espectrometría de masas de impacto HP 5973 de Agilent Technologies (Santa Clara, CA, EE.UU.) equipado con una columna HP-5 ms (30 m × 0,25 mm, 0,25 µm). Las condiciones de cromatografía para la detección de 4-NF fueron las siguientes: la temperatura inicial de horno fue de 80 °C durante un minuto y se incrementó hasta 220 °C a una velocidad de 10 °C min⁻¹, posteriormente se calentó hasta 250 °C, con una rampa de 20 °C y finalmente, aumentó a una temperatura de 300 °C con una velocidad de 10 °C min⁻¹. Para la detección de BPA las condiciones de cromatografía fueron las siguientes: la temperatura inicial del horno fue de 100 °C durante un minuto y se incrementó hasta 300 °C a una velocidad de 30 °C min⁻¹, durante 3,8 minutos, finalmente un incremento de temperatura a 310 °C a una velocidad de 10 °C min⁻¹, durante 1 minuto. En ambos métodos, el gas acarreador fue helio con un flujo constante de 1,0 mL min⁻¹ y el volumen de inyección fue de 10 µL en modo *splitless*. Los datos se obtuvieron utilizando el *software* ChemStation-MSD (Santa Clara, CA, EE.UU.)

2. SÍNTESIS DE LOS MIPs Y NIPs

La metodología para la síntesis de los MIPs y NIPs para 4-NF y BPA fue acorde al trabajo previo realizado por nuestro grupo de investigación²⁰ con ligeras modificaciones. Los polímeros no impresos (NIPs) se obtuvieron en todos los casos siguiendo el mismo procedimiento de síntesis que los MIPs sin la adición de la molécula plantilla. En el caso de los MIPs la remoción de la molécula plantilla se llevó a cabo a través de un sistema de sonicación añadiendo una mezcla de metanol/HCl de 0,1 N como solvente para extraer la molécula plantilla. Finalmente, cada uno de los polímeros obtenidos se empacó en columnas para su posterior extracción en fase sólida.

3. CARACTERIZACIÓN MORFOLÓGICA

La caracterización morfológica de los polímeros sintetizados se realizó mediante microscopía electrónica de barrido (SEM) utilizando un equipo FE-SEM (FEI, Inspect F50). Los polímeros se analizaron tras su deposición en rejillas recubiertas de carbono y el posterior recubrimiento de oro.

4. ENSAYOS DE RETENCIÓN

Se colocaron 10 mg de polímero en una columna para extracción en fase sólida, el cual fue acondicionado con 4 mL de agua Mili-Q antes de cargar la muestra. La muestra fue cargada con una solución de 1 mg L⁻¹ de 4-NF y BPA, estando en contacto por 10 minutos. Para los lavados se añadieron 4 mL de agua Milli-Q y se fueron lavados agregando 2 mL de metanol dejando en contacto por 5 min y dejando eluir por goteo. Este procedimiento se realizó por triplicado para cada uno de los polímeros. La elución proporcionó la recuperación cuantitativa del 4-NF y BPA específicamente unido y permite seleccionar el polímero con la mayor tasa de retención de 4-NF y BPA.

5. ISOTERMAS DE ADSORCIÓN

Con base en los resultados obtenidos, se eligió el MIP con el mayor valor obtenido para los estudios posteriores. Se prepararon siete soluciones con diferentes concentraciones (15, 20, 30, 40, 50, 75, 90, 100 y 200 mg L⁻¹) que fueron añadidas a las columnas para la extracción en fase sólida conteniendo 10 mg de polímero. Estas diluciones se eligieron para saturar el MIP y obtener un mejor modelamiento en los modelos matemáticos. El polímero se tuvo en contacto por 10 minutos para su posterior análisis. Los datos experimentales fueron ajustados a los modelos de Langmuir, Freundlich y Redlich-Peterson para determinar los parámetros de la isoterma de adsorción.

El modelo de adsorción de Langmuir supone que cada número fijo de sitios homogéneos sólo puede adsorberse en la molécula de las muestras (ecuación 1).

$$q = \frac{q_m k C_e}{1 + k C_e} \quad \text{ecuación 1}$$

Donde q es la capacidad de adsorción en el equilibrio (mg g^{-1}), k es la constante de equilibrio del adsorbato (L mg^{-1}), q_m es la capacidad de adsorción en monocapa (mg g^{-1}) y C_e es la concentración del adsorbato en el equilibrio (mg L^{-1}).

La adsorción no homogénea y reversible del analito puede describirse mediante la isoterma de Freundlich (ecuación 2).

$$q = k C_e^{1/n} \quad \text{ecuación 2}$$

Donde q es la capacidad de adsorción en el equilibrio (mg g^{-1}), k es la constante de equilibrio de adsorción (L g^{-1}), C_e la concentración del adsorbato en el equilibrio (mg L^{-1}) y n la constante exponencial.

La isoterma Redlich-Peterson es una mezcla de las isotermas de Langmuir y Freundlich. Combina elementos de ambas ecuaciones, por lo que el mecanismo de adsorción es una mezcla y no sigue la monocapa ideal de adsorción (ecuación 3).

$$q = \frac{a C_e}{1 + b C_e^\beta} \quad \text{ecuación 3}$$

Donde q es la capacidad de adsorción en el equilibrio (mg/g), a es la constante de la isoterma de Redlich-Peterson (L g^{-1}), b es la constante de la isoterma de Redlich-Peterson (L mg^{-1}), β es un exponente que se encuentra entre 0 y 1, y C_e es la concentración del adsorbato en el equilibrio (mg L^{-1}).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la síntesis de los polímeros con 4-NF se lograron sintetizar nueve polímeros (6 MIPs y 3 NIPs), mientras que para BPA se sintetizaron un total de 4 polímeros (4 MIPs y 1 NIP).

La morfología de los MIPs y NIPs se evaluó mediante microscopía electrónica de barrido de superficie, mostrando diferentes morfologías para cada uno de los polímeros según la metodología de su síntesis. Los MIPs con plantilla de 4-NF sintetizados por emulsión y en masa utilizando divinilbenceno como monómero, presentaron una morfología aglomerada con una forma no definida

y un tamaño de partícula entre 20 y 50 μm . Por el contrario, los NIPs mostraron partículas esféricas con un tamaño menor a 100 μm . En los MIPs sintetizados por co-precipitación se observaron partículas individuales en forma de pastilla menores a 50 μm ; en cambio, el NIP presentó partículas aglomeradas con morfología no definida (figura 1).

Los MIPs de BPA sintetizados por el método de emulsión presentaron partículas esféricas aglomeradas con un rango de tamaño entre 67 y 100 μm . El MIP sintetizado por el método de masa mostró partículas aglomeradas con una morfología no definida y un tamaño de partícula heterogéneo. Así mismo, el NIP presentó el mismo tipo de morfología con un rango de tamaño entre 28 y 220 μm . Por último, el MIP sintetizado por la metodología de co-precipitación presentó una morfología de partícula de pastilla con un rango de tamaño de 100 y 180 nm (figura 2).

El efecto de la impresión se evaluó en los polímeros a través de los ensayos de retención. Los resultados para los MIPs de 4-NF y BPA presentaron valores superiores al 90 % en todos los métodos de síntesis, mientras que los NIPs presentaron valores entre el 50 % y 65 % de retención, lo que demuestra la alta selectividad del método. Los MIPs con mayor porcentaje de retención fueron los seleccionados para su estudio posterior. Para el 4-NF se utilizaron los MIPs sintetizados por co-precipitación (MC-AM) y en masa (MB-AM) utilizando ácido metacrílico como monómero, mientras que para los de BPA se eligieron los MIPs sintetizados por co-precipitación (MC-MS), en masa (MB-MS) y emulsión (ME-MS). Los valores de las isotermas fueron obtenidos a través de los modelos matemáticos utilizando la función *Solver* de Microsoft Excel. La tabla 1 muestra los parámetros para las isotermas de adsorción de mayor ajuste para los MIPs de 4-NF y BPA.

Los modelos obtenidos proporcionan información específica acerca de la superficie del MIP, así mismo, permiten conocer cómo se lleva a cabo el fenómeno de adsorción. El modelo de Langmuir indica que todos los sitios de unión son equivalentes, que el número de sitios es finito, que la adsorción tiene lugar en una sola capa y que no hay interacción entre las moléculas adsorbidas. Por el contrario, el modelo de Freundlich se limita a la concentración y produce superficies heterogéneas por fisiorción; y el modelo de Redlich-Peterson, al ser una combinación de los elementos de las ecuaciones de Langmuir y Freundlich, nos indica que el mecanismo de adsorción es una mezcla y no sigue la monocapa ideal de adsorción.

La utilidad de los MIPs para la efectiva extracción del 4-NF y BPA es demostrada junto con ventajas asociadas como el bajo costo, reversibilidad en la adsorción y desorción, estabilidad térmica, mecánica y química.

Figura 1. a) MIP por emulsión del 4-NF; b) NIP por emulsión del 4-NF; c) MIP en masa del 4-NF; d) NIP en masa del 4-NF; e) MIP de co-precipitación de 4-NF; f) NIP de co-precipitación de 4-NF

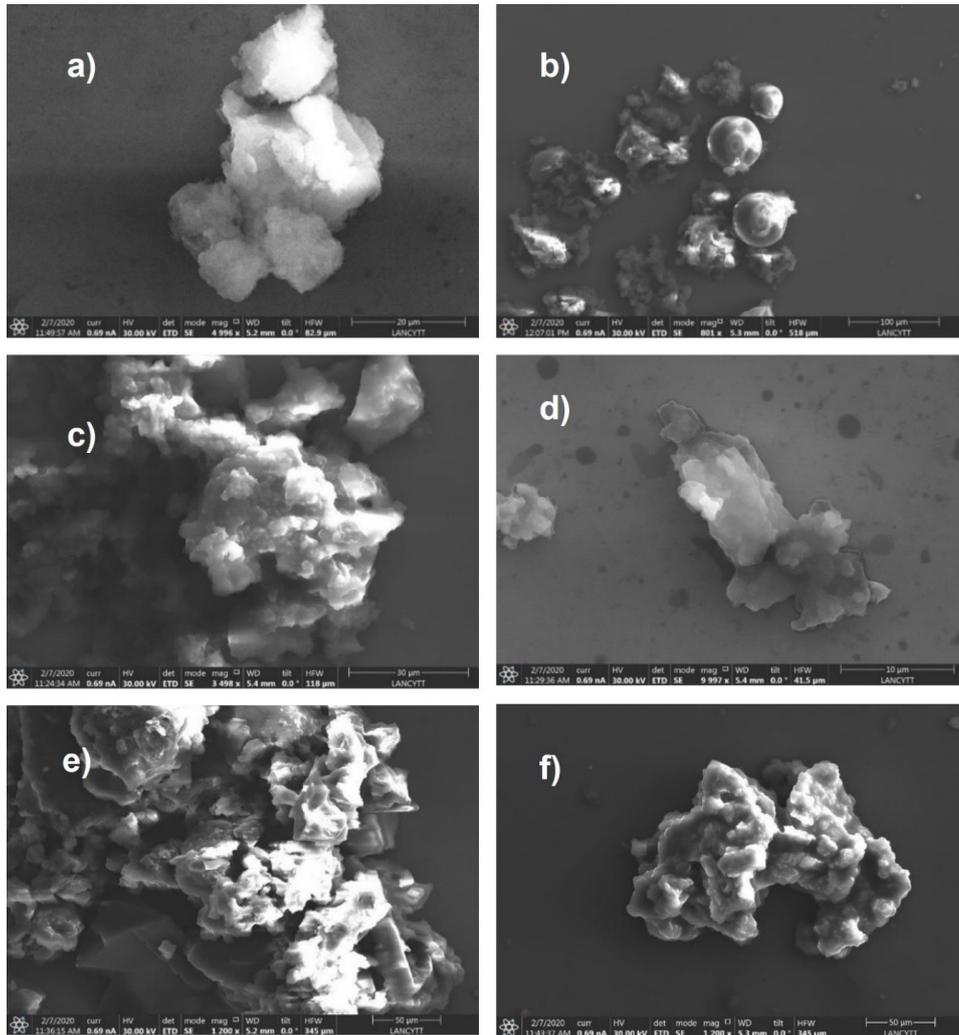


Figura 2. a) MIP por emulsión del BPA; b) MIP en masa del BPA; c) MIP de co-precipitación de BPA

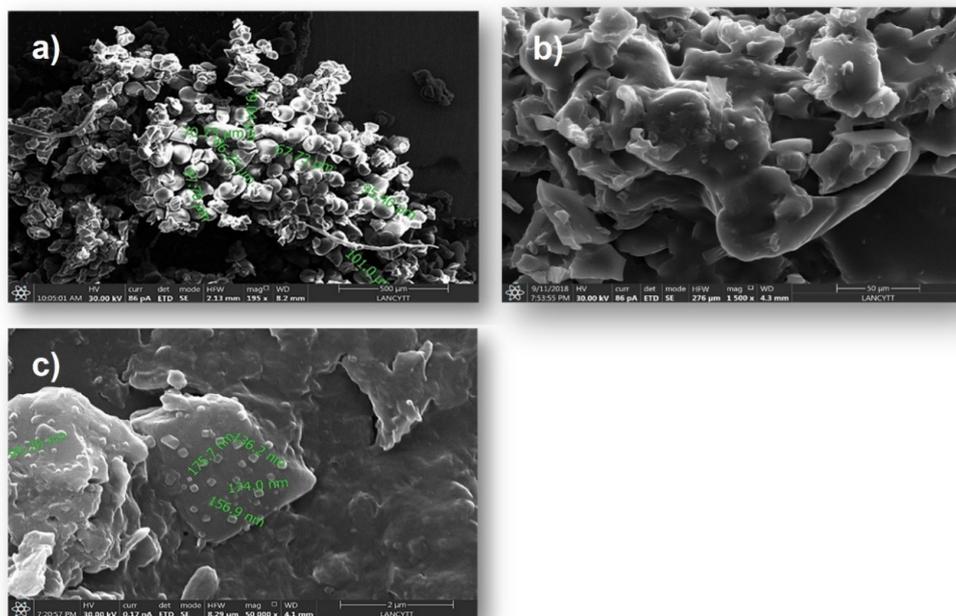


Tabla 1. Valores obtenidos de los modelos de mayor ajuste para los MIPs de 4-NF y BPA

MIPs BPA					
Parámetros Redlich-Peterson MB-MS		Parámetros Langmuir MC-MS		Parámetros Langmuir ME-MS	
a (L g ⁻¹)	2,79	qm (mg g ⁻¹)	7,13	qm(mg g ⁻¹)	9,73
B (L mg ⁻¹)	1	k (L mg ⁻¹)	0,007	k (L mg ⁻¹)	0,33
β	0,72				
MIPs 4-NF					
Parámetros Freundlich MC-MS		Parámetros Langmuir MB-MS			
a (μmol g ⁻¹)	350,7	Nt (μmol g ⁻¹)	277		
m	0,8	a (μmol g ⁻¹)	4		
k _o (mM ⁻¹)	1394,57	k _o (mM ⁻¹)	4		
r ²	0,80	r ²	0,55		

Tabla 2. Concentraciones de 4-NF y BPA en diferentes países

País	Compuesto	Tipo de muestra	Concentración (ppb)	Referencia
Mexico	4-NF	Recreacional	3.05	1
Mexico	4-NF	Agua residual	3.79	1
Mexico	4-NF	Agua Potable	2.48	1
Argentina	4-NF	Recreacional	2020.0	2
Argentina	4-NF	Agua residual	2550.0	2
Brazil	4-NF	Recreacional	<LOD	3
Brazil	4-NF	Agua potable	<LOQ	3
Brazil	4-NF	Recreacional	<LOD	4
Mexico	4-NF	Recreacional	<LOD	5
Mexico	4-NF	Agua potable	<LOD	5
Mexico	4-NF	Recreacional	<LOD	6
Mexico	4-NF	Agua residual	<LOD	6
Colombia	4-NF	Agua potable	<LOD	7
Turquia	BPA	Agua potable	0.0057	8
Arabia Saudita	BPA	Agua potable	41.19	9
Francia	BPA	Agua residual	1.27	10
Francia	BPA	Agua de grifo	0.025	10
Francia	BPA	Agua potable	4.2	10
China	BPA	Agua potable	0.012	11
China	BPA	Agua potable	0.08	12
Malasia	BPA	Agua potable	1.25	13
México	BPA	Agua de rio	0.9	14
China	BPA	Agua potable	0.0084	15

Debido a las bajas concentraciones en que estos compuestos son encontrados en matrices complejas en el ambiente la introducción de técnicas nuevas y más sensibles como la aplicación de MIPs es de vital importancia.

Actualmente se encuentran concentraciones de aditivos de microplásticos como el 4-NF y BPA en diferentes cuerpos de agua debido a la alta y rápida industrialización. En los últimos 70 años se ha incrementado la producción de plásticos de 1,5 millones de toneladas a 367 millones de toneladas para el 2020²¹ y se estima que para el 2025 se duplique dicha cantidad y se triplique para el 2050²². Por esta razón es común la presencia de dichos contaminantes en cuerpos de agua como se muestra en la tabla 2. Como consecuencia, efectos adversos en la salud ambiental han sido encontrados; por ejemplo, en plantas como en el frijol de mungo (*Vigna radiata*) la exposición a 1 000 mg/kg de NF causó necrosis en las venas de las hojas; en peces como *Oreochromis niloticus* y la exposición a concentraciones de 16 µg/L mostró alteraciones en las gónadas femeninas²³. También se han descrito efectos en murinos con exposición oral a 4-NF causa una reducción de células óseas, originado riesgo potencial de enfermedades de hueso como osteoporosis²⁴ y en humanos, tiene efectos citotóxicos en células de *Sertoli* en exposiciones a 20-30 µM por 24 h²⁵ y se bioacumulan en tejido subcutáneo adiposo²⁶. Por otro lado, el BPA ha sido encontrado en fluido folicular de mujeres con tejidos infértiles²⁷ y en cordón umbilical de bebés en Japón²⁸. Esto es de especial importancia ya que estudios en animales han mostrado que la exposición de BPA en oocitos ha ocasionado detención meiótica^{27, 29, 30}. Otros efectos comunes por la exposición a disruptores endocrinos incluyen alteraciones en el sistema reproductivo, cambios en los niveles de esteroides, diabetes, problemas cardiovasculares y comportamiento neuronal anormal³¹⁻³³.

El problema de los contaminantes emergentes en cuerpos de agua es tal que en países desarrollados existen regulaciones al respecto, sin embargo, en países en vías de desarrollo como lo son los pertenecientes a América Latina no se cuenta con un marco regulatorio, ocasionando un uso y generación de residuos desmedidos de productos que contienen estos compuestos. La presente investigación ofrece un punto de partida para establecer una alternativa para el tratamiento de aguas y la remoción de contaminantes emergentes. Así mismo, demuestra la necesidad de la intervención por parte de las autoridades para implementar un marco regulatorio como estrategia para minimizar la generación de residuos y potenciales efectos a la salud humana y ambiental.

CONCLUSIONES

El presente estudio muestra la síntesis de MIPs con una alta capacidad de retención para 4-NF y BPA (mayor al 90 %) en condiciones experimentales, lo que los convierte en un material altamente selectivo para la adsorción de dichos compuestos. Los MIPs sintetizados demostraron una alta capacidad de regeneración sencilla con metanol. El presente estudio representa un punto de partida para trabajos a futuro y para la remoción y evaluación de contaminantes emergentes en cuerpos de agua minimizando los riesgos potenciales asociados a los precursores y sus productos de degradación.

BIBLIOGRAFÍA

1. EUROSTAT. Chemicals production and consumption statistics. 2019.
2. Walker DB, Baumgartner DJ, Gerba CP, Fitzsimmons K. Chapter 16 - Surface Water Pollution. In: Brusseau ML, Pepper IL, Gerba CP, editors. Environmental and Pollution Science (Third Edition): Academic Press; 2019. p. 261-92.
3. Vargas-Berrones K, Bernal-Jácome L, Díaz de León-Martínez L, Flores-Ramírez R. Emerging pollutants (EPs) in Latin America: A critical review of under-studied EPs, case of study -Nonylphenol. Science of The Total Environment. 2020;726:138493.
4. EPA. Aquatic life ambient water quality criteria-nonylphenol. 2005.
5. EPA. Special report on environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis. Office of Research and Development, Washington, DC. EPA/630/R-96/012 1997. Available from: <https://nepis.epa.gov/Exe/ZyNET.exe/30004ZD3.TXT?ZyActionD=ZyDocument&Client=EPA&Index=1995+Thru+1999&Docs=&Query=&Time=&EndTime=&SearchMethod=1&TocRestrict=n&Toc=&TocEntry=&QField=&QFieldYear=&QFieldMonth=&QFieldDay=&IntQFieldOp=0&ExtQFieldOp=0&XmlQuery=&File=D%3A%5Czyfiles%5CIndex%20Data%5C95thru99%5Ctxt%5C0000006%5C30004ZD3.txt&User=ANONYMOUS&Password=anonymous&SortMethod=h%7C-&MaximumDocuments=1&FuzzyDegree=0&ImageQuality=r75g8/r75g8/x150y150g16/i425&Display=hpfr&DefSeekPage=x&SearchBack=ZyActionL&Back=ZyActionS&BackDesc=Results%20page&MaximumPages=1&ZyEntry=1&SeekPage=x&ZyPURL.>
6. Dimogerontas G, Liapi C. Endocrine Disruptors (Xenoestrogens): An Overview. In: Eliades T, Eliades G, editors. Plastics in Dentistry and Estrogenicity: A Guide to Safe Practice. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 3-48.
7. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). Reproductive Toxicology. 2007;24(2):139-77.
8. Soares A, Guieysse B, Jefferson B, Cartmell E, Lester JN. Nonylphenol in the environment: a critical review on occurrence, fate, toxicity and treatment in wastewaters. Environ Int. 2008;34(7):1033-49.
9. Varjani S, Joshi R, Srivastava VK, Ngo HH, Guo W. Treatment of wastewater from petroleum industry: current practices and perspectives. Environmental Science and Pollution Research. 2020;27(22):27172-80.

10. Ademollo N, Ferrara F, Delise M, Fabietti F, Funari E. Nonylphenol and octylphenol in human breast milk. *Environ Int.* 2008;34(7):984-7.
11. Le HH, Carlson EM, Chua JP, Belcher SM. Bisphenol A is released from polycarbonate drinking bottles and mimics the neurotoxic actions of estrogen in developing cerebellar neurons. *Toxicology Letters.* 2008;176(2):149-56.
12. Hao Z, Xiao Y, Jiang L, Bai W, Huang W, Yuan L. Simultaneous Determination of Bisphenol A, Bisphenol F, 4-Nonylphenol, 4-n-Nonylphenol, and Octylphenol in Grease-Rich Food by Carb/PSA Solid-Phase Extraction Combined with High-Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry. *Food Analytical Methods.* 2018;11(2):589-97.
13. Chang WH, Liu SC, Chen HL, Lee CC. Dietary intake of 4-nonylphenol and bisphenol A in Taiwanese population: Integrated risk assessment based on probabilistic and sensitive approach. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987).* 2019;244:143-52.
14. Guenther K, Heinke V, Thiele B, Kleist E, Prast H, Raecker T. Endocrine disrupting nonylphenols are ubiquitous in food. *Environ Sci Technol.* 2002;36(8):1676-80.
15. Dong C-D, Chen C-W, Chen C-F. Seasonal and spatial distribution of 4-nonylphenol and 4-tert-octylphenol in the sediment of Kaohsiung Harbor, Taiwan. *Chemosphere.* 2015;134:588-97.
16. Ferrara F, Ademollo N, Orrù MA, Silvestroni L, Funari E. Alkylphenols in adipose tissues of Italian population. *Chemosphere.* 2011;82(7):1044-9.
17. Gatidou G, Thomaidis NS, Stasinakis AS, Lekkas TD. Simultaneous determination of the endocrine disrupting compounds nonylphenol, nonylphenol ethoxylates, triclosan and bisphenol A in wastewater and sewage sludge by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A.* 2007;1138(1):32-41.
18. Rodriguez-Mozaz S, Lopez de Alda MJ, Barceló D. Advantages and limitations of on-line solid phase extraction coupled to liquid chromatography-mass spectrometry technologies versus biosensors for monitoring of emerging contaminants in water. *Journal of Chromatography A.* 2007;1152(1):97-115.
19. de León-Martínez LD, Rodríguez-Aguilar M, Ocampo-Pérez R, Gutiérrez-Hernández JM, Díaz-Barriga F, Batres-Esquivel L, et al. Synthesis and Evaluation of a Molecularly Imprinted Polymer for the Determination of Metronidazole in Water Samples. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology.* 2018;100(3):395-401.
20. Gallego-Gallegos M, Muñoz-Olivas R, Cámara C. Different formats of imprinted polymers for determining organotin compounds in environmental samples. *Journal of Environmental Management.* 2009;90:569-576.
21. Statista. Production of Plastics Worldwide from 1950 to 2018. 2023. Available from: <https://www.statista.com/statistics/282732/global-production-of-plastics-since-1950/>.
22. Forum WE. The New Plastics Economy-Rethinking the Future of Plastics. 2022. Available from: www3.weforum.org/docs/WEF_The_New_Plastics_Economy.pdf.
23. Rivero CLG, Barbosa, A.C., Ferreira, M.F.N., Dorea, J.G., Grisolia, C.K. Evaluation of genotoxicity and effects on reproduction of nonylphenol in *Oreochromis niloticus* (Pisces: cichlidae). *Ecotoxicology.* 2008(17):732-7.
24. Abnosi MH, Shojafar E. Biochemical and morphological changes in bone marrow mesenchymal stem cells induced by treatment of rats with p-Nonylphenol. *Iranian journal of basic medical sciences.* 2015;18(4):317-24.
25. Duan P, Hu, C., Butler, H.J., Quan, C., Chen, W., Huang, W., et al. Effects of 4-nonylphenol on spermatogenesis and induction of testicular apoptosis through oxidative stress-related pathways. *Reprod Toxicol.* 2016(62):27-38.
26. Ferrara F, Ademollo, N., Orrù, M.A., Silvestroni, L., Funari, E. Alkylphenols in adipose tissues of Italian population. *Chemosphere.* 2011(82):1044-9.
27. Machtinger R, Combelles CMH, Missmer SA, Correia KF, Williams P, Hauser R, et al. Bisphenol-A and human oocyte maturation in vitro. *Human Reproduction.* 2013;28(10):2735-45.
28. Sakurai K, Mori C. Fetal exposure to endocrine disruptors. *Nihon Rinsho.* 2000;58(12):2508-13.
29. Caserta D, Mantovani A, Marci R, Fazi A, Ciardo F, La Rocca C, et al. Environment and women's reproductive health. *Human Reproduction Update.* 2011;17(3):418-33.
30. Mead MN. The feed factor: estrogenic variability in lab animal diets. *Environ Health Perspect.* 2006;114(11):A640-2.
31. Arlos MJ, Parker WJ, Bicudo JR, Law P, Hicks KA, Fuzzen MLM, et al. Modeling the exposure of wild fish to endocrine active chemicals: Potential linkages of total estrogenicity to field-observed intersex. *Water Research.* 2018;139:187-97.
32. Silva A, de Oliveira CD, Quirino A, Silva F, Saraiva R, Silva-Cavalcanti J. Endocrine Disruptors in Aquatic Environment: Effects and Consequences on the Biodiversity of Fish and Amphibian Species. *Aquatic Science and Technology.* 2018;6:35.
33. Vilela CLS, Bassin JP, Peixoto RS. Water contamination by endocrine disruptors: Impacts, microbiological aspects and trends for environmental protection. *Environmental Pollution.* 2018;235:546-59.