

Mtra. María Elena Contreras Garfias  
 Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud  
 PRESENTE



Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
	2	3	2021				

**Datos del Alumno**

Nombre : EDGAR TONATIUH MARTINEZ VAZQUEZ	
Matrícula : 2163081705	Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica
Domicilio : SECRETARIA DE LA PRESIDENCIA LT1 MZ392 Col. FEDERAL BUROCRATICA, HUIXQUILUCAN EDO. MEXICO, C.P. 52777	
Teléfono : 5552910477	Celular : 5529975825
Correo Electrónico : tonatiuh.mtz.v@gmail.com	CURP : MAV980429HDFRZD07

**Datos del Proyecto**

Nombre del Proyecto : ANALISIS CROMATOGRAFICO DE ANALITOS DERIVADOS DE PRODUCTOS DE TABACO							
Lugar donde se realizó el Servicio Social : INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PUBLICA							
Dependencia : SECRETARIA DE SALUD PUBLICA							
Entidad Federativa : Distrito Federal							
Municipio : Tlalpan	Localidad : Sección 16						
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	11	12	2019		11	6	2020

**PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES**

Sector: 3.- Público	Tipo: 1.- Externo
Orientación: 8.- Salud, Alimentación Y Nutrición	

**FIRMAS**

JUAN MANUEL MARTINEZ NUÑEZ 34134

Asesor Interno  
 Nombre, firma y No. Económico

EDGAR TONATIUH MARTINEZ VAZQUEZ

Alumno  
 Nombre, firma

COPYTZY CRUZ CRUZ

Asesor Externo  
 Nombre, firma y No. Económico

Vo. Bo. de la Comisión  
 Nombre y firma de la persona que autoriza  
 Dra. María Angélica Gutiérrez Nava

Ciudad de México., a 2 de marzo de 2021.

**Mtra. María Elena Contreras Garfias**

**Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud**

**Universidad Autónoma Metropolitana**

**PRESENTE**


Por medio de la presente me permito comunicar a usted que el alumno: Edgar Tonatiuh Martínez Vázquez con matrícula: 2163081705 concluyó el proyecto de Servicio Social: “Análisis cromatográfico de analitos derivados de productos de tabaco”. Qué se realizó en colaboración entre el laboratorio 109 ubicado en el edificio N de la UAM unidad Xochimilco y el laboratorio LACOT ubicado en el Instituto Nacional de Salud Pública sede Tlalpan del 11 de diciembre de 2019 al 11 de junio de 2020 bajo mi asesoría cubriendo un total de 480 horas de acuerdo al siguiente calendario de actividades:

Etapa	Fechas	Observaciones
<b>Etapa 1:</b> Revisión bibliográfica y elaboración de proyecto de investigación.	<b>11 de diciembre de 2019 a 19 de enero de 2020</b>	<b>Esta etapa se realizó en el laboratorio 109</b> del edificio N de la <b>UAM Xochimilco</b> , bajo la supervisión del Dr. Juan Manuel Martínez Núñez
<b>Etapa 2:</b> Trabajo experimental	<b>20 de enero de 2020 a 30 de abril de 2020</b>	<b>Esta etapa se realizó en el laboratorio LACOT del Instituto Nacional de Salud Pública Unidad Tlalpan</b> , bajo la supervisión de la Dra. Copytzy Cruz Cruz.
<b>Etapa 3:</b> Análisis de resultados, conclusión bibliográfica y escritura del reporte de servicio social	<b>1 de mayo de 2020 al 11 de junio de 2020</b>	<b>Esta etapa se concluyó de manera bibliográfica de manera no presencial</b> debido a la Contingencia COVID-19 y al confinamiento recomendado por las autoridades gubernamentales, bajo la supervisión del Dr. Juan Manuel Martínez Núñez.

Atentamente,



Dr. Juan Manuel Martínez Núñez  
Asesor interno  
Número económico asesor interno: 35134



Dra. Copytzy Cruz Cruz  
Asesora Externa  
Cédula profesional: 11511286



*"2020, año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"*

Cuernavaca, Morelos a 23 de octubre de 2020

**SRH/SS/2328/2020**

Asunto: **Carta de liberación Servicio Social**

**DR. JUAN ESTEBAN BARRANCO FLORIDO**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS**  
**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO**  
**P R E S E N T E**

Me permito hacer de su conocimiento que el C. Edgar Tonatiuh Martínez Vázquez, alumno de la Licenciatura de Química Farmacéutica Biológica, con número de matrícula 2163081705 de esa universidad, fue asignado en el Departamento de Prevención y Control de Tabaquismo del Centro de Investigación en Salud Poblacional de este Organismo Público Descentralizado, a cargo de la doctora Copytzy Cruz Cruz y el maestro Inti Barrientos Gutiérrez.

Con base en los registros de asistencia y en las bitácoras de trabajo, damos constancia que ha terminado satisfactoriamente con la realización su servicio social, cumpliendo un total de 480 horas en un periodo comprendido del 20 de enero al 30 de abril de 2020.

Reciba un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA  
DIR. DE ADMINISTRACIÓN Y FINANZAS  
DIR. DE RECURSOS HUMANOS

**DRA. K. AVRIL OSNAYA NEGRETE**  
**SUBDIRECTORA DE RECURSOS HUMANOS**

Verificó y Validó: CAAP  
Integró y Revisó: ammb

**Dr. Juan Esteban Barranco Florido**

**Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos**

**P R E S E N T E**

Apreciable Dr. Barranco,

Por medio de la presente hago de su conocimiento que el alumno Edgar Tonatiuh Martínez Vázquez, con matrícula 2163081705, concluyó satisfactoriamente su servicio social, cumpliendo 480 horas de trabajo en el proyecto titulado "Análisis cromatográfico de analitos derivados de productos de tabaco" en el Departamento de Prevención y Control de Tabaquismo.

Los tiempos de trabajo estuvieron agendados de la siguiente manera:

Etapa	Fechas	Observaciones
<b>Etapa 1:</b> Revisión bibliográfica y elaboración de proyecto de investigación.	<b>11 de diciembre de 2019 a 19 de enero de 2020</b>	<b>Esta etapa se realizó en el laboratorio 109</b> del edificio N de la <b>UAM Xochimilco</b> , bajo la supervisión del Dr. Juan Manuel Martínez Núñez
<b>Etapa 2:</b> Trabajo experimental	<b>20 de enero de 2020 a 30 de abril de 2020</b>	<b>Esta etapa se realizó en el laboratorio LACOT del Instituto Nacional de Salud Pública Unidad Tlalpan</b> , bajo mi supervisión.
<b>Etapa 3:</b> Análisis de resultados, conclusión bibliográfica y escritura del reporte de servicio social	<b>1 de mayo de 2020 al 11 de junio de 2020</b>	<b>Esta etapa se concluyó de manera bibliográfica de manera no presencial</b> debido a la Contingencia COVID-19 y al confinamiento recomendado por las autoridades gubernamentales, bajo la supervisión del Dr. Juan Manuel Martínez Núñez.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

Atentamente,

Dra. Copytzy Cruz Cruz

Ciudad de México, a 2 de marzo de 2021.

**CDE. Patricia Enzaldo de la Cruz**

**Coordinadora Divisional de Servicio Social de CBS**

**P R E S E N T E**

Apreciable CDE. Enzaldo,

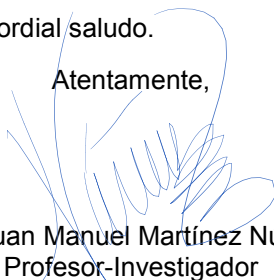
Por medio de la presente hago de su conocimiento que el alumno Edgar Tonatiuh Martínez Vázquez, con matrícula 2163081705, concluyó satisfactoriamente su servicio social, cumpliendo 480 horas de trabajo en el proyecto titulado “Análisis cromatográfico de analitos derivados de productos de tabaco” en el Departamento de Prevención y Control de Tabaquismo.

Los tiempos de trabajo estuvieron agendados de la siguiente manera:

Etapa	Fechas	Observaciones
<b>Etapa 1:</b> Revisión bibliográfica y elaboración de proyecto de investigación.	<b>11 de diciembre de 2019 a 19 de enero de 2020</b>	<b>Esta etapa se realizó en el laboratorio 109</b> del edificio N de la <b>UAM Xochimilco</b> , bajo la supervisión del Dr. Juan Manuel Martínez Núñez
<b>Etapa 2:</b> Trabajo experimental	<b>20 de enero de 2020 a 30 de abril de 2020</b>	<b>Esta etapa se realizó en el laboratorio LACOT del Instituto Nacional de Salud Pública Unidad Tlalpan</b> , bajo la supervisión de la Dra. Copytzy Cruz Cruz.
<b>Etapa 3:</b> Análisis de resultados, conclusión bibliográfica y escritura del reporte de servicio social	<b>1 de mayo de 2020 al 11 de junio de 2020</b>	<b>Esta etapa se concluyó de manera bibliográfica de manera no presencial</b> debido a la Contingencia COVID-19 y al confinamiento recomendado por las autoridades gubernamentales, bajo la supervisión del Dr. Juan Manuel Martínez Núñez.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

Atentamente,



Dr. Juan Manuel Martínez Núñez  
Profesor-Investigador  
Departamento de Sistemas Biológicos  
Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco

Ciudad de México, a 2 de marzo de 2021.

CDE. Patricia Enzaldo de la Cruz  
Coordinadora Divisional de Servicio Social de

**CBS P R E S E N T E**

Por medio de la presente hago de su conocimiento que he concluido satisfactoriamente mi servicio social, cumpliendo 480 horas de trabajo en el proyecto titulado “Análisis cromatográfico de analitos derivados de productos de tabaco” realizado en colaboración entre el Laboratorio 109 de la Unidad Interdisciplinaria de Docencia, Investigación y Servicio y el Instituto Nacional de Salud Pública,

Los tiempos de trabajo estuvieron agendados de la siguiente manera:

Etapa	Fechas	Observaciones
<b>Etapa 1:</b> Revisión bibliográfica y elaboración de proyecto de investigación.	<b>11 de diciembre de 2019 a 19 de enero de 2020</b>	<b>Esta etapa se realizó en el laboratorio 109 del edificio N de la UAM Xochimilco, bajo la supervisión del Dr. Juan Manuel Martínez Núñez</b>
<b>Etapa 2:</b> Trabajo experimental	<b>20 de enero de 2020 a 30 de abril de 2020</b>	<b>Esta etapa se realizó en el laboratorio LACOT del Instituto Nacional de Salud Pública Unidad Tlalpan, bajo la supervisión de la Dra. Copytzy Cruz Cruz</b>
<b>Etapa 3:</b> Análisis de resultados, conclusión bibliográfica y escritura del reporte de servicio social	<b>1 de mayo de 2020 al 11 de junio de 2020</b>	<b>Esta etapa se concluyó de manera bibliográfica de manera no presencial debido a la Contingencia COVID-19 y al confinamiento recomendado por las autoridades gubernamentales, bajo la supervisión del Dr. Juan Manuel Martínez Núñez.</b>

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

Atentamente,




Edgar Tonatiuh Martínez  
Vázquez Matrícula:  
2163081705  
Alumno de la Licenciatura de QFB  
Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco


Universidad Autónoma Metropolitana  
Unidad Xochimilco  
División de Ciencias Biológicas y de la Salud  
Química Farmacéutica Biológica  
Instituto Nacional de Salud Pública  
Sede Tlalpan

# “Análisis cromatográfico de analitos derivados de productos de tabaco”

**Proyecto Genérico: Evaluación de productos relacionados con la  
salud**

Nombre: Edgar Tonatiuh Martínez Vázquez  
2163081705

Asesor interno: Dr. Juan Manuel Martínez Núñez   
35134

Asesor externo: Dra. Copytzy Cruz Cruz 

Periodo: 11 de diciembre del 2019 a 11 de junio del 2020



## **ÍNDICE**

### **1. MARCO TEORICO**

*1.1 Epidemiología del consumo de tabaco*

*1.2 Compuestos químicos de los productos de tabaco y su efecto en la salud*

*1.3 Espacios libres de humo de tabaco*

### **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

### **4. HIPÓTESIS**

### **5. OBJETIVOS**

### **6. METODOLOGÍA:**

6.1 Búsqueda bibliográfica de los principales compuestos químico de tabaco

6.2 Búsqueda bibliográfica de técnicas analíticas para la cuantificación de nicotina en refill de cigarros electrónicos

6.3 Análisis químico-cuantitativo de nicotina ambiental desde monitores de difusión pasiva

6.4 Propuesta analítica para la cuantificación de nicotina en líquidos de cigarro electrónico.

### **7. ACTIVIDADES REALIZADAS**

### **8. OBJETIVOS Y METAS ALCANZADOS**

### **9. RESULTADOS**

9.1 Búsqueda bibliográfica de los principales compuestos químico de tabaco

9.2 Búsqueda bibliográfica de técnicas analíticas para la cuantificación de nicotina en refill de cigarros electrónicos

9.3 Análisis químico-cuantitativo de nicotina ambiental desde monitores de difusión pasiva

9.4 Propuesta analítica para la cuantificación de nicotina en líquidos de cigarro electrónico.

### **10. CONCLUSIONES**

### **11. BIBLIOGRAFÍA**

### **12. ANEXOS**



## **1. MARCO TEÓRICO**

### *1.1 Epidemiología del consumo de tabaco*

El consumo de tabaco es la principal causa de mortalidad evitable en todo el mundo. (1) A nivel mundial, cada año mueren 4 millones de personas por enfermedades relacionadas al consumo del tabaco. (1) De acuerdo a estimaciones, en 2020 el tabaco será causa del 12% de las muertes a nivel mundial, siendo mayor al de las muertes causadas por VIH/SIDA, tuberculosis, mortalidad materna, accidentes automovilísticos, homicidios y suicidios en conjunto. (1) En el continente americano, el consumo de tabaco es responsable de aproximadamente un millón de muertes por año, de las cuales 500 mil corresponden a países de América Latina y el Caribe. (1) En México, las enfermedades asociadas al tabaquismo generan 53,000 muertes cada año, lo cual representa el 10% de las muertes nacionales. (1)

En México, entre 2000 y 2020 el número de fumadores incrementó de 9 a 13 millones de personas. (1) De acuerdo a la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco (ENCODAT-2016) el 17.6% de la población de entre 12 y 65 años fuma tabaco lo que corresponde a 14.9 millones de fumadores en México.(3) El tabaquismo afecta a grupos vulnerables como son los niños, jóvenes y mujeres, provocando adicción temprana y diversos daños a la salud. (2,3) El uso de cigarrillo puede ocasionar secuelas en el organismo, disminuyendo la calidad de vida de quien lo consume. Algunos de los daños producidos son cáncer de pulmón, cáncer de esófago, boca, riñón, páncreas, hígado, estómago, vejiga y leucemia mieloide aguda; asimismo, el tabaquismo aumenta el riesgo de padecer infecciones en las vías respiratorias como neumonía y tuberculosis, además de debilitar la función inmunitaria. (4, 5,6)

### *1.2 Compuestos químicos de los productos de tabaco y su efecto en la salud*

El tabaco contiene más de 4000 sustancias químicas, de las cuales 400 son altamente tóxicas y 45 cancerígenas, lo que explica por qué el 50% de los fumadores mueren prematuramente y el resto tienen 10 veces más riesgo de presentar cáncer en general y se asocian más de 25 enfermedades. (2) La nicotina es el compuesto químico responsable de la adicción al tabaco. (2) La nicotina es un estimulante altamente

adictivo del sistema nervioso central y periférico con una dosis letal de 0.8-1.0 mg/kg de peso corporal (dosis oral letal mínima aguda) en adultos no fumadores. Al fumar, los pulmones absorben la nicotina y ésta pasa a la sangre y posteriormente al cerebro. La nicotina llega al cerebro en 8 segundos después de inhalar el humo del tabaco. La nicotina es un estimulante que actúa directamente sobre el corazón alterando la frecuencia cardiaca y la presión arterial. Además, tiene efectos sobre la respiración, y una vez presente en el torrente sanguíneo se distribuye rápidamente hacia los diferentes tejidos y órganos, por lo que tiene efectos en los aparatos y sistemas del cuerpo. (7)

En los últimos años adicionales al consumo de tabaco convencional se ha sumado el consumo de productos alternativos con o sin tabaco denominados Sistemas electrónicos de administración de nicotina y sistemas similares sin nicotina. (8) Dichos productos han ganado espacio en el mercado al pensarse menos nocivos que el cigarrillo común. Sin embargo, el consumo de estos productos se ha asociado a problemas médicos serios, incluido el cáncer. (9) Un ejemplo de ello es el incremento de casos de lesión pulmonar y muertes en los Estados Unidos (E.U.) en 2019, las cuales tenían como común denominador el uso de vaporizadores. (9) Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (U.S. Centers for Disease Control, CDC, por sus siglas en inglés) indicaron que la mayoría de los pacientes con las lesiones pulmonares usaban los productos que contienen tetrahidrocannabinol, y algunos que contienen nicotina. (9) A la fecha, muchas personas hacen uso de los cigarrillos electrónicos cuya finalidad es dejar de fumar, pero los cigarrillos electrónicos presentan demasiados riesgos e inclusive provocan mayor adicción. (9)

En el 2009 la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) cuantificó la cantidad de nicotina e impurezas en dos marcas de cartuchos de cigarros electrónicos (CE). El estudio destacó la presencia de bajas cantidades de nicotina en algunas botellas de líquido con la etiqueta "sin nicotina". El mismo informe demostró la presencia de compuestos tóxicos como dietilenglicol. Además, la presencia de nitrosaminas específicas del tabaco (TSNA) y carcinógenos humanos. (16) A la fecha, diferentes estudios han reportado pequeñas cantidades de formaldehído, acetaldehído y acroleína en el aerosol como resultado del calentamiento de

propilenglicol y glicerina vegetal. (16) También se han encontrado bajos niveles de formaldehído y acetaldehído en algunos cartuchos, así como pequeñas cantidades de otros compuestos orgánicos volátiles como benceno, tolueno, xileno y estireno tanto en líquido como en aerosol. (17) Debido a que los CE contienen varios componentes metálicos, los metales también se pueden encontrar en los fluidos de la almohadilla fibrosa del “cartomizador” (el nuevo modelo CE de cartucho donde el atomizador y el cartucho se han combinado en una sola unidad) y en el aerosol. (17)

Datos recientes han demostrado que las diferencias entre el contenido de nicotina y las etiquetas son más pequeñas que las reportadas anteriormente, lo que sugiere una mejora en el proceso de fabricación a lo largo de los años. (16, 18-22) Algunas industrias estadounidenses están adoptando mejores estándares de fabricación. En Europa están en proceso de introducción algunas normas de calidad para los líquidos estableciendo como límite máximo de nicotina en 20 mg/ml para los CE clasificados como productos de consumo. Los líquidos de relleno con mayor concentración de nicotina se pueden vender solo si lo aprueba la regulación farmacéutica. (16, 18-22) La nicotina es un estimulante altamente adictivo por lo que su contenido en los líquidos y cartuchos de relleno debe cumplir los límites establecidos en la etiqueta de los productos que la contienen. (20, 21, 23, 24). De acuerdo con el nivel de tolerancia sugerido por las pautas de la Asociación Estadounidense de Estándares de Fabricación de líquido de refil, el contenido de nicotina debe ser de  $\pm 10\%$  de la concentración en la etiqueta (20, 21, 23, 24).

La nicotina utilizada para la producción de líquido de refil se extrae del tabaco, y el proceso de extracción puede producir algunas impurezas específicas del tabaco, sospechosas de ser dañinas. Estas impurezas son alcaloides como la nornicotina, anatabina, anabasina, miosmina, cotinina, nicotina-N'-óxidos (isómeros cis y trans),  $\beta$ -nicotirina y  $\beta$ -nornicotirina y se sugiere que surgen por la actividad bacteriana u oxidación durante el procesamiento del tabaco. La nicotina y la cotinina en el tabaco están presentes en gran medida como los isómeros levorotarios (S) (solo 0.1% - 0.6% del contenido total de nicotina es (R)-nicotina), mientras que la anabasina, anatabina y nornicotina en el tabaco existen como una mezcla de enantiómeros (16,17).

Hasta la fecha, se han desarrollado y utilizado métodos de cromatografía de gases (GC) y cromatográficos de líquidos para la determinación de nicotina en una variedad

de matrices. Los mismos métodos pueden ser adecuados para el análisis de líquido de “refil” y aerosol. Dado que la nicotina es relativamente volátil y térmicamente estable, GC generalmente ofrece un método analítico apropiado para cuantificar la nicotina (25).

### *1.3 Espacios libres de humo de tabaco*

Adicional al riesgo a la salud que representa el consumo de productos de tabaco, otro factor relevante lo representa el humo de tabaco de segunda mano. El humo de segunda mano es la combinación del humo que resulta de la combustión de un producto de tabaco y el humo que exhala el fumador (10, 11, 12, 13). La Agencias ambientales, toxicológicas y de investigación del cáncer en Estados Unidos (E.U.) han clasificado al humo de tabaco en el ambiente como cancerígeno (12, 13, 14). La inhalación de esta sustancia presente en el ambiente es un factor de riesgo de cáncer en las personas que no fuman (4, 5, 10).

En E.U. ocurren aproximadamente 7300 muertes por cáncer de pulmón cada año en adultos que no fumaban, lo cual se relaciona a la exposición al humo de tabaco de segunda mano (4). El humo de tabaco de segunda mano causa enfermedades y muerte prematura en adultos que no fuman y en niños (5,10), causa irritación en las vías respiratorias y efectos dañinos inmediatos en el corazón de la persona y en los vasos sanguíneos, aumenta el riesgo de enfermedades cardíacas en 25 a 30%. (10)

El humo de segunda mano se ha asociado con 34 mil muertes anuales por enfermedades cardíacas en E.U. (4), y el riesgo de ataque cerebral. (4) Las mujeres embarazadas expuestas al humo de tabaco de segunda mano tienen riesgo de tener un bebé con bajo peso al nacer. (4) Los niños expuestos al humo de segunda mano tienen un riesgo mayor de presentar síndrome de muerte súbita del lactante, infecciones de oídos, resfriados, neumonía y bronquitis, además de aumentar la frecuencia y gravedad de los síntomas de asma en niños que tienen este padecimiento. (5,10)

Una medida para proteger a la población de las consecuencias por la exposición al humo de tabaco es estableciendo espacios 100% Libres de Humo de Tabaco (ELHT).(15) México fue el primer país de América Latina en ratificar el Convenio

Marco de la OMS para el control de tabaco en 2004, este convenio establece en su artículo 8 la protección contra la exposición al humo de tabaco, en particular, en nuestro país, la Ley General para el Control de Tabaco, establece en su Capítulo III, artículos del 26 al 29, las especificaciones para el consumo y Protección contra la Exposición al Humo de Tabaco.(15) La Ley General para el Control de Tabaco (LGCT), obliga al mantenimiento de Espacios Libres de Humo de Tabaco, de tal forma que, el reconocimiento que se otorga, es una acción de fomento, no de vigilancia sanitaria. (15)

La Comisión Nacional Contra las Adicciones (CONADIC) reconoce los ambientes libres de humo de tabaco como parte de una política de fomento sanitario. Dicha política promueve el cumplimiento de lo dispuesto en la LGCT y que se centra en reconocer aquellas zonas que cumplen con los criterios de ambiente libre de humo de tabaco e incluso van por encima de las disposiciones al eliminar cualquier área interior para fumar. El objetivo del programa de espacios 100% libres de humo de tabaco es reconocer los lugares donde exista evidencia de la ausencia del acto de fumar en las instalaciones y protección a los no fumadores, a través de la observación dirigida y el interrogatorio a informantes claves. (15)

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El consumo de tabaco es la principal causa de mortalidad evitable en todo el mundo. En México, en los años del 2000 al 2020 el número de fumadores incrementó de 9 a 13 millones de personas. Las enfermedades asociadas al tabaquismo generan 53,000 muertes cada año, el consumo de tabaco en nuestro país constituye un problema de salud pública que tiene una alta prevalencia, se estima que el 17.6% de la población de entre 12 a 65 años fuma tabaco esto corresponde a 14.9 millones de fumadores.

El uso de cigarrillo puede ocasionar secuelas en el organismo, disminuyendo la calidad de vida de quien lo consume, en consecuencia, genera daños como: cáncer de pulmón, cáncer de esófago, boca, riñón, páncreas, hígado, estómago, vejiga y leucemia mieloide aguda; asimismo, el tabaquismo aumenta el riesgo de padecer infecciones en las vías respiratorias como neumonía y tuberculosis, además de debilitar la función inmunitaria.

La nicotina es uno de los componentes principales del cigarro convencional o en los sistemas electrónicos de administración de nicotina y sistemas similares sin nicotina. Al fumar, los pulmones absorben la nicotina y ésta pasa a la sangre y posteriormente al cerebro, llegando aproximadamente en 8 segundos después de inhalarse. Es un estimulante que actúa directamente sobre el corazón alterando la frecuencia cardiaca y la presión arterial. La evaluación de la dosis de nicotina consumida por los fumadores y aquella a la que se exponen los individuos desde el humo de tabaco ambiental son fundamentales para promover la regulación del uso de estos productos y con ello reducir sus efectos adversos en la población.

En los últimos años ha incrementado el consumo de productos de tabaco y sistemas electrónicos de administración de nicotina. Una cantidad importante de personas consumen cigarrillos electrónicos con la finalidad de dejar de fumar, sin embargo, estos presentan demasiados riesgos y se asocian a un mantenimiento de la adicción a nicotina. Lo anterior, hace relevante buscar alternativas metodológicas para cuantificar los niveles de nicotina y otros compuestos tóxicos desde productos de tabaco y humo de segunda mano que contribuyan a la regulación de dichos productos en el contexto nacional. Dado que la nicotina es volátil y térmicamente estable, la cromatografía de gases es un abordaje analítico apropiado para cuantificarla. El objetivo del presente trabajo fue analizar el contenido de nicotina en monitores de difusión pasiva y proponer una metodología para evaluar el contenido de dicho compuesto en líquidos de refill.

### **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

Desde una muestra de espacios públicos evaluados en sus niveles de nicotina ambiental con monitores de difusión pasiva ¿Cuántos son 100% libres de humo de tabaco? ¿El método analítico más adecuado para cuantificar nicotina en líquidos de refill de cigarrillos electrónicos es la cromatografía de gases?

### **4. HIPÓTESIS**

Los espacios reportados como 100% libres de humo de tabaco no tienen niveles cuantificables de nicotina.

El abordaje analítico más eficiente para cuantificar nicotina en líquidos de refill de cigarro electrónico es cuantificación por cromatografía de gases

## **5. OBJETIVOS**

### **General:**

- Analizar nicotina en Monitores de Difusión Pasiva y proponer una metodología para cuantificar nicotina en líquidos de refill.

### **Específicos:**

- Conocer los fundamentos de las técnicas de cromatografía de gases
- Aplicar métodos cromatográficos en el análisis de derivados del tabaco.
- Determinar la presencia de nicotina en zonas libres de humo de cigarro.
- Desarrollar y proponer un método de validación para la cuantificación de nicotina contenida en los líquidos de refill de cigarro electrónico

## **6. METODOLOGÍA**

Las actividades del presente reporte de servicio social incluyeron: 1) la búsqueda bibliográfica de los principales compuestos químicos de tabaco, 2) búsqueda bibliográfica de técnicas analíticas para la cuantificación de nicotina en refill de cigarrillos electrónicos, 3) análisis químico-cuantitativo de nicotina ambiental desde monitores de difusión pasiva, y 4) propuesta analítica de cuantificación de nicotina en líquidos de cigarro electrónico.

### **6.1 Búsqueda bibliográfica de los principales compuestos químicos de tabaco**

Se realizó una búsqueda de información en Pubmed, utilizando los siguientes operadores de búsqueda: [("tobacco products"[MeSH Terms] OR ("tobacco"[All Fields] AND "products"[All Fields]) OR "tobacco products"[All Fields]) AND ("analysis"[Subheading] OR "analysis"[All Fields]) AND ("2019/01/01"[PDAT]: "2020/12/31"[PDAT])]. Los criterios de inclusión de los artículos fueron: 1) el título mencionara la cuantificación de productos de tabaco, 2) artículos publicados en el periodo 2019-2020, 3) realizaran una cuantificación de componentes presentes en productos de tabaco. Los artículos incluidos fueron revisados por segunda ocasión en términos de su resumen y utilizando los criterios de inclusión previamente definidos.



## 6.2 Búsqueda bibliográfica de técnicas analíticas para la cuantificación de nicotina en refill de cigarros electrónicos

Para desarrollar la técnica analítica necesaria para cuantificar nicotina en cigarros electrónicos se realizó una búsqueda de información en Pubmed, utilizando los siguientes operadores de búsqueda: ("tobacco products"[MeSH Terms] OR ("tobacco"[All Fields] AND "products" [All Fields]) OR "tobacco products"[All Fields]) AND ("chromatography" [MeSH Terms] OR "chromatography"[All Fields]) AND ("2018/01/01"[PDAT]: "2019/12/31"[PDAT]). Los títulos fueron revisados de acuerdo a los criterios de inclusión: 1) artículos que en el título mencionaran cromatografía para cuantificación de nicotina, 2) mencionaran el análisis por cromatografía de gases conectado a detector FID o TSD. Al finalizar la selección de artículos por título se procedió a una segunda revisión donde se analizó su resumen para descartar aquellos que no incluyeran información del tema de interés.

## 6.3 Análisis químico-cuantitativo de nicotina ambiental desde monitores de difusión pasiva

En el presente trabajo se desarrolló una técnica para cuantificar nicotina en humo de tabaco de segunda mano. La técnica analítica de cuantificación de nicotina en humo de tabaco de segunda mano se desarrolló fue la impregnación del filtro con bisulfato de sodio para poder obtener la nicotina en ambiente y cuantificar los niveles de nicotina mediante una cromatografía de gases. Esta primera técnica se dividirá en los puntos descritos a continuación basada en David Hammon<sup>43</sup>

La técnica de cuantificación de nicotina desde humo de tabaco ambiental se divide en las siguientes etapas: 1) Acondicionamiento de los monitores de difusión pasiva, 2) Extracción de nicotina desde los monitores de difusión pasiva y 3) Análisis cromatográfico

### 6.3.1 Acondicionamiento de los monitores de difusión pasiva: Preparación del Filtro

1. En una caja petri verter 10 mL de bisulfato de sodio al 4%.

2. Tomar el filtro con las pinzas y sumergirlo con la cara de teflón hacia abajo, manteniéndolo en el fondo de la caja por 5 segundos aproximadamente. 3.
3. Voltar y sumergir por otros 5 segundos retirando al mismo tiempo las burbujas formadas en esta cara con ayuda de las pinzas.
4. Sacar el filtro y quitar el exceso de solución rozando la cara con teflón 3 veces por la orilla de la caja Petri.
5. Colocar el filtro en el desecador con la cara de teflón hacia abajo.
6. Secar al vacío por 1 hora aproximadamente.
7. Introducir el filtro con la cara de teflón hacia arriba en un frasco identificado.
8. Sellar con teflón y almacenar a temperatura ambiente en un lugar fresco y seco.

NOTA: El desecador deberá limpiarse con papel absorbente y metanol, y el plato deberá ser forrado con papel aluminio, asegurándose que la cara opaca del papel aluminio quede por fuera.

#### 6.3.2 Extracción de nicotina desde los monitores de difusión pasiva

1. Sacar del refrigerador el tubo de cultivo con el filtro y atemperar a medio ambiente
2. Adicionar 2 mL de etanol al 5 % y sonicar durante 1 minuto.
3. Adicionar 2 mL de Hidróxido de sodio 10 N y sónico durante 3 minutos
4. Adicionar 235  $\mu\text{L}$  de mezcla Heptano-Amonio y 26  $\mu\text{L}$  de isoquinolina 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  como estándar interno.
5. Agitar homogéneamente en Vortex multipulsos durante 1 minuto teniendo precaución de que el Vortex llegue hasta el fondo del tubo.
6. Preparar baño frío con acetona y hielo seco
7. Congelar la fase acuosa y desechar, teniendo cuidado de que el filtro se encuentre hasta el fondo del tubo.
8. Transferir la fase superior orgánica (aproximadamente 250  $\mu\text{L}$ ) a un vial con inserto de vidrio.
9. Verificar con papel indicador que el pH de los extractos sea neutro.
10. Tapar el vial e inyectar en el CG-TSD

### 6.3.3 Análisis cromatográfico: procedimiento práctico

#### 1. Preparación de soluciones estándar

##### 1.1.- Preparación del disolvente

1.1.1. Adicionar 100  $\mu$ L de trietilamina a 1000 mL de heptano grado HPLC, burbujear amoniaco gaseoso a flujo constante durante 3 minutos.

1.1.2.- Inyectar 1  $\mu$ L de la mezcla de heptano-amonio al cromatógrafo.

1.1.3.- Almacenar en frasco ámbar a 16 °C

##### 1.2.- Preparación del estándar de Nicotina 100 ug/mL

1.2.1.- Tomar 10  $\mu$ L de Nicotina 99.7% y aforar a 100 mL con Heptano Amonio

1.2.2.- Almacenar en frasco ámbar a 16 °C

##### 1.3.- Preparación del estándar de Nicotina 10 ug/mL

1.3.1.- Tomar 2.5 mL del estándar de 10  $\mu$ g/mL de Nicotina y aforar a 25 mL con Heptano-Amonio.

1.3.2.- Almacenar en frasco ámbar a 16 °C

##### 1.4.- Preparación del estándar de Nicotina 1 ug/mL

1.4.1.- Tomar 250  $\mu$ L de la solución de 100  $\mu$ g/mL y aforar a 25 mL con Heptano-Amonio

1.4.2.- Almacenar en un frasco ámbar a 16 °C

##### 1.5.- Preparación del Estándar Interno de Isoquinolina 100 ug/mL

1.5.1.- Tomar 9.5  $\mu$ L de Isoquinolina y aforar a 100 mL con Heptano-Amonio

1.5.2.- Almacenar en frasco ámbar a 16 °C

##### 1.6.- Preparación del Estándar Interno de Isoquinolina de 10 ug/mL

1.6.1.- Tomar 5 mL de isoquinolina 100  $\mu$ g/mL y aforar a 50 mL con Heptano-Amonio.

1.6.2.- Almacenar en frasco ámbar a 16 °C.

#### 2.- Preparación de soluciones de trabajo

##### 2.1.- Preparación del Etanol al 5%

2.1.1.- Tomar 55.2 mL de etanol grado HPLC y verter a 994.8 mL de agua des ionizada. Una vez en el frasco ámbar agitar vigorosamente.

2.1.2.- Almacenar a temperatura ambiente

##### 2.2.- Preparación del NaOH 10N

2.2.1.- Pesar 405.7 g de NaOH en un matraz volumétrico de 1000 mL

2.2.2.- Aforar con agua des ionizada.

2.2.3.- Almacenar en un frasco ámbar a temperatura ambiente.

### 2.3. Preparación de la Curva de Calibración

2.3.1.- Inyectar 1µL de Heptano-Amonio al CG

2.3.2.- Las soluciones empleadas deberán estar a temperatura ambiente. Agitar las disoluciones de Nicotina por 30 segundos y la disolución de Isoquinolina por 60 segundos. Dejar reposar ambas disoluciones por 60 segundos.

2.3.3.- De acuerdo a la tabla 1 se prepara la curva de calibración de 6 puntos con su duplicado:

2.3.4.- Inyectar 1 µL al CG usando el método Reserva Rampa Cortada

Tabla 1, Curva de calibración para validación de sistema en la técnica de análisis de nicotina desde monitores de difusión pasiva

Concentración de Nicotina (ng/mL)	Disolución de Nicotina (µL)	Heptano-Amonio (L)	Isoquinolina de 10ug/mL (L)	Volumen Final (µL)
50	50 (A)	950	NA	1000
100	100 (A)	900	NA	1000
200	200 (A)	800	NA	1000
500	500 (A)	500	NA	1000
1000	1000 (A)	0	NA	1000
2500	250 (B)	750	NA	1000
5000	500 (B)	500	NA	1000
Bco	-	1000	NA	1000

A= estándar de nicotina 1 µg/mL

B= estándar de nicotina 10 µg/mL

### 6.4 Propuesta analítica para la cuantificación de nicotina en líquidos de cigarro electrónico.

La técnica analítica de cuantificación de nicotina en líquidos de refill de cigarro electrónico está basada en la técnica de David Hammond<sup>42</sup> El procedimiento incluye la dilución y cuantificación de Nicotina en soluciones de recarga de cigarrillos electrónicos por Cromatografía de Gases.

## MATERIAL Y EQUIPO

Metanol CAS- 67-56-1(Burdick and Jackson, grado HPLC/GC)

Quinolina CAS-91-22-5 (Sigma, 98%)

Nicotina CAS-54-11-5 (Sigma 99% CG)

Isoquinolina CAS-119-65-3 (Sigma y Aldrich 97%)

Balanza Analítica BOECO BAS 31 PLUS

Cromatógrafo de Gases marca VARIAN, mod, CP3800, con Detector de ionización de flama (FID, por sus siglas en inglés)

Columna capilar marca Agilent HP 5 (5% de fenilmetilpolisiloxano) con las siguientes dimensiones: 30 m de longitud, 0,32 mm de diámetro interno y 0,25  $\mu\text{m}$  de espesor de película.

Campana de Extracción, marca ALDER, modelo C5-15 T. ALD

Matraz volumétrico Marca Simax Czech republic.

Micropipeta Eppendorf volumen 5000  $\mu\text{L}$

Micropipeta Boeco germany volumen 1000  $\mu\text{L}$

Frascos ámbar de 100 mL y de 30 mL con contratapa de teflón

Vaso de precipitados de 100 mL

Vial ámbar de 2 mL con tapón de rosca y septa de teflón 2mm x 9mm

Puntas para micropipeta vol 1000 y 5000  $\mu\text{L}$

Gradillas de plástico para tubo de cultivo

Espátula de acero inoxidable

Cinta de teflón de 1 cm

**CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS:** La temperatura del inyector y el detector es de 300 °C. La temperatura de la columna debe aumentarse de 60 a 200 ° C (20 ° C / min) y mantener por 5 min. El volumen de inyección debe ser de 1  $\mu\text{l}$ . Nitrógeno debe ser el gas portador con un flujo de 2.4 ml / min.

Nota: (El artículo nos dice que el gas portador es helio, se propone utilizar nitrógeno en esta técnica)

## PROCEDIMIENTO

### Preparación de soluciones estándar

#### 1.1.- Preparación del estándar de Nicotina 50 mg/MI

1.1.1.- Tomar 0.2532 g de Nicotina 99.7% y aforar a 5,0 mL con propilenglicol

1.1.2.- Almacenar en frasco ámbar a 16 °C y sellar la tapa con cinta teflón.

#### 1.2.- Preparación del estándar de Nicotina 100 mg/mL

1.2.1.- Tomar 0.5065 g de Nicotina 99.7% y aforar a 5,0 mL con propilenglicol

1.2.2.- Almacenar en frasco ámbar a 16 °C y sellar la tapa con cinta teflón.

#### 1.3.- Preparación del estándar de Nicotina 150 mg/mL

1.3.1.- Tomar 0.7597 g de Nicotina 99.7% y aforar a 5,0 mL con propilenglicol

1.3.2.- Almacenar en frasco ámbar a 16 °C y sellar la tapa con cinta teflón.

#### 1.4.- Preparación del estándar de Nicotina 200 mg/mL

1.4.1.- Tomar 1.013 g de Nicotina 99.7% y aforar a 5,0 mL con propilenglicol

1.4.2.- Almacenar en frasco ámbar a 16 °C y sellar la tapa con cinta teflón.

#### 1.5.- Preparación del estándar de Nicotina 250 mg/mL

1.5.1.- Tomar 1.2662 g de Nicotina 99.7% y aforar a 5,0 mL con propilenglicol

1.5.2.- Almacenar en frasco ámbar a 16 °C y sellar la tapa con cinta teflón.

#### 1.6.- Preparación del estándar de Nicotina 300 mg/mL

1.6.1.- Tomar 1.5195 g de Nicotina 99.7% y aforar a 5,0 mL con propilenglicol

1.6.2.- Almacenar en frasco ámbar a 16 °C y sellar la tapa con cinta teflón.

1.7.- Preparación del Estándar Interno de isoquinolina 50 mg/mL en metanol

1.7.1.- Tomar 0.2577 g de quinolina y aforar a 5,0 mL con metanol

1.7.2.- Almacenar en frasco ámbar a 16 °C y sellar la tapa con cinta teflón

#### Preparación de la Curva de Calibración

2.1.- Inyectar 1µL de metanol al CG

2.2.- Las soluciones empleadas deberán estar a temperatura ambiente. Agitar las disoluciones de nicotina por 30 segundos y la disolución de quinolina por 60 segundos. Dejar reposar ambas disoluciones por 60 segundos.

2.3.- De acuerdo a la tabla 2 se prepara una curva de calibración de 6 puntos y un blanco por duplicado.

Tabla 2, Curva de calibración cálculo de la concentración de nicotina desde monitores de difusión pasiva

Concentración de Nicotina (mg/mL)	Disolución de Nicotina en propilenglicol (µL)	Metanol (µL)	Quinolina de 50 µg/mL (µL)	Volumen Final (mL)
0 (Bco)	--	9900	100	10
0.5	100 A	9800	100	10
1	100 B	9800	100	10
1.5	100 C	9800	100	10
2	100 D	9800	100	10
2.5	100 E	9800	100	10
3	100 F	9800	100	10

2. A= estándar 50 mg/mL

3. B= estándar 100 mg/ml

4. C= estándar 150 mg/mL

5. D= estándar 200 mg/mL

6. E= estándar 250 mg/mL

7. F= estándar 300 mg/mL

**Nota:** La curva se realizará pesando 100 mg de muestra, posteriormente se llevará a un volumen final de 10 mL con metanol. Por duplicado.



- 2.4.- Crear la lista de inyección en la bitácora y en el cromatógrafo de gases.
- 2.5.- Colocar los viales en el carrusel en concentración ascendente, con sus duplicados
- 2.6.- Inyectar 1  $\mu$ L al CG.
- 2.7.- Dilución de Nicotina
- 2.7.1.- Se pesan 100 mg de la solución de recarga del cigarrillo electrónico por la técnica de pipeteo inverso y se transfieren a un frasco ámbar de 30 mL.
- 2.7.2.- Adicionar 10 mL de metanol
- 2.7.3.- Agregar 100  $\mu$ L de la solución de estándar interno.
- 2.7.4.- Agitar durante 10 min en vortex a 3000 rpm
- 2.7.5.- Transferir 1 mL de muestra a un vial ámbar con tapa y septa de teflón de 2mm x 9 mm
- 2.7.6.- Inyectar 1  $\mu$ L de muestra en el GC-FID.
- 2.7.7.- La dilución se realiza por triplicado para la comprobación de las muestras y la linealidad del método.

## **7. Actividades Realizadas**

Para la realización del presente trabajo se hicieron búsquedas bibliográficas con el fin de desarrollar la parte de antecedentes y la técnica analítica a implementar para cumplir el objetivo del trabajo, con base en la información obtenida se determinó el método analítico de cromatografía de gases para poder cuantificar el nivel de nicotina en ambiente.

Se realizó una organización de los materiales y reactivos disponibles en el laboratorio para conocer la accesibilidad de éstos y determinar cuáles eran funcionales y cuántos ya estaban caducos. Una vez clasificados los materiales y determinados los métodos se ejecutó una corrida en el cromatógrafo de gases para evaluar la funcionalidad del equipo con los reactivos determinados

y posteriormente realizar las corridas necesarias para la presente investigación.

## **8. Objetivos y Metas alcanzados**

Se alcanzó el objetivo de la presente investigación el cual fue analizar nicotina en Monitores de Difusión Pasiva y proponer una metodología para la cuantificación de nicotina en líquidos de refill. Al finalizar la parte experimental se logró alcanzar la meta propuesta para cuantificar la nicotina en los espacios libres de humo de tabaco, encontrándose que todos los lugares analizados cumplen con límites de nicotina especificados en el marco legal regulatorio del Estado de México. Aunque el análisis mostró que los lugares analizados cumplieron con las especificaciones se encontró una presencia baja de nicotina, lo que indica que puede haber arrastre en el ambiente del exterior. Respecto a la metodología propuesta para el análisis de nicotina en líquidos de refill de cigarrillos electrónicos, se pudo establecer la técnica analítica en la presente investigación.

## **9. Resultados**

### **9.1 Búsqueda bibliográfica de los principales compuestos químicos de tabaco**

Se realizó una búsqueda de información en Pubmed, utilizando los siguientes operadores de búsqueda: [("tobacco products"[MeSH Terms] OR ("tobacco"[All Fields] AND "products"[All Fields]) OR "tobacco products"[All Fields]) AND ("analysis"[Subheading] OR "analysis"[All Fields]) AND ("2019/01/01"[PDAT]: "2020/12/31"[PDAT])].

Al finalizar la búsqueda, se encontraron 477 títulos de artículos, los cuales fueron revisados en términos de los criterios de inclusión siendo estos: artículos que en el título mencionaran cuantificación de productos de tabaco, que fueran publicados en el periodo 2019-2020, realizaran una cuantificación de componentes presentes en productos de tabaco. Al finalizar la selección de artículos por título quedaron 29 artículos. Los artículos seleccionados fueron revisados por segunda ocasión en

términos de su resumen y utilizando los criterios de inclusión previamente definidos, al finalizar esta selección 14 artículos fueron descartados ya que no contenían la información de interés. Al finalizar la búsqueda y selección se incluyeron 15 artículos en extenso.

La Tabla 3 muestra el total de artículos incluidos en la revisión bibliográfica, en la primera columna se presenta el año de publicación, y país donde fue realizado el estudio, el 41% de los artículos fueron realizados en E.U., China 11%, Malasia 5% entre otros. En la columna 2 se presentan los principales productos de tabaco y los compuestos químicos analizados. Los productos analizados fueron cigarros, cigarros electrónicos, hojas de tabaco, cigarros tipo Virginia, en los cuales los más analizados fueron cigarros 41.17% y cigarros electrónicos 25.52%.

En relación a los compuestos de tabaco, alrededor del 30% de los artículos cuantificaron nicotina, nornicotina, miosmina, anatabina y anabasina. Otros compuestos como metales pesados fueron cuantificados en el 20 % de los artículos presentes en la tabla donde son mencionados principalmente cadmio, plomo, cobre, cromo, níquel, plata, estaño, silicio, aluminio, zinc, hierro y el cobalto, solventes como acetaldehído, formaldehído, tolueno, benceno entre otros. En la columna 3 se muestran las concentraciones de los principales compuestos químicos contenidos en los productos de tabaco, como se mencionó antes el más cuantificado fue nicotina dando resultados que van desde los 4.24 a 0.02211 mg/cig (miligramos por cigarros) así como alcaloides que son nornicotina 419.09 a 103 µg/cig, miosmina 86 a 4.96 µg/cig, anatabina 258.7 a 109.66 µg/cig y anabasina 33.03 a 8.98 µg/cig, mencionadas entre el 30 a 13 %, metales pesados principales encontrados con concentraciones Cadmio 1.55 mg/kg, Plomo 7.37 mg/kg, Cobre 30.47 mg/ kg, Cromo 1.72 mg/ kg, Níquel 3.17 mg/kg, Hierro 595 mg/kg y el Cobalto 2.19 mg/kg, también los solventes más mencionados para cigarros electrónicos encontrados en concentraciones los cuales son: acetaldehído 0.07 µg/mL, formaldehido 0.4 µg/mL, tolueno 61.8 µg/mL y benceno 29.6 µg/mL.

Tabla 3. Principales compuestos hallados en productos de tabaco

Artículo	Tipo de producto	Compuesto químico	Resultados
2020, Li C China 25	Cigarro	Nicotina, nornicotina, miosmina, anatabina, anabasina y nicotirina	Los datos de 6 muestras están dados en promedio $\pm$ desviación estándar medido en $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ Nicotina: (20.17 $\pm$ 0.1660), (20.25 $\pm$ 0.168), (20.09 $\pm$ 0.164), (20.19 $\pm$ 0.166), (20.07 $\pm$ 0.135), (20.29 $\pm$ 0.139) Nornicotina: (415.76 $\pm$ 3.236), (410.13 $\pm$ 3.152), (418.45 $\pm$ 3.277), (412.37 $\pm$ 3.186), (419.09 $\pm$ 3.286), (418.45 $\pm$ 3.227) Miosmina: (4.92 $\pm$ 0.120), (4.87 $\pm$ 0.118), (4.96 $\pm$ 0.121), (4.84 $\pm$ 0.118), (4.89 $\pm$ 0.119), (4.81 $\pm$ 0.117) Anatabina: (109.32 $\pm$ 1.066), (108.94 $\pm$ 1.059), (109.66 $\pm$ 1.073), (108.79 $\pm$ 1.056), (109.49 $\pm$ 2.261), (109.63 $\pm$ 2.366) Anabasina: (8.94 $\pm$ 0.130), (8.98 $\pm$ 0.131), (8.87 $\pm$ 0.129), (8.75 $\pm$ 0.156), (8.79 $\pm$ 0.152), (8.84 $\pm$ 0.157) Nicotirina: (2.28 $\pm$ 0.042), (2.29 $\pm$ 0.051), (2.19 $\pm$ 0.048), (2.26 $\pm$ 0.052), (2.23 $\pm$ 0.050), (2.21 $\pm$ 0.043)
2020, Budzyńska E. Alemania 26	Cigarros electrónicos	Linalool, mentol, geraniol, mentona, 2,3-butanodiona, 2,3-pentanodiona, 2,3-hexanodiona, 2,3-heptanodiona, estragol, metil eugenol.	Las concentraciones de los compuestos en las muestras analizadas fueron iguales a: 490 $\mu\text{g}$ / L para linalool, 502 $\mu\text{g}$ / L para geraniol, 508 $\mu\text{g}$ / L para mentol, 510 $\mu\text{g}$ / L para mentona, 566 $\mu\text{g}$ / L para 2,3-butanodiona, 548 $\mu\text{g}$ / L para 2,3-pentanodiona, 537 $\mu\text{g}$ / L para 2,3-hexanodiona, 526 $\mu\text{g}$ / L para 2,3-heptanodiona, 541 $\mu\text{g}$ / L para estragol y 592 $\mu\text{g}$ / L para metil eugenol.
2019, Hawke J. E.U.27	Humo de cigarro	Acetaldehído, acetona, 1,3-butadieno, 2-butanona, benceno, isopreno y tolueno.	Acetaldehído: 387.4 $\pm$ 54.2 $\mu\text{g}/\text{cig}$ 1,3-butadieno: 27.3 $\pm$ 3.3 $\mu\text{g}/\text{cig}$ Acetona: 174.7 $\pm$ 16.6 $\mu\text{g}/\text{cig}$ Isopreno: 270.9 $\pm$ 36.9 $\mu\text{g}/\text{cig}$ 2-butanona: 61.8 $\pm$ 5.5 $\mu\text{g}/\text{cig}$ Benceno: 29.6 $\pm$ 3 $\mu\text{g}/\text{cig}$ Tolueno: 61.8 $\pm$ 6.1 $\mu\text{g}/\text{cig}$
2019, Popova V Bulgaria 28	Nicotiana glutinosa L. Hojas.	Manool, esclareno, Óxido de manoilo, Alcohol diterpeno esclareol, nicotina. $\alpha$ -	Manool (14.2%), Esclareno (8.4%) Óxido de manoilo (8.1%). Alcohol diterpeno esclareol (14.2%).

		tocoferol, tridecanoína, esclareol, solanona	Nicotina (32,9%), α-tocoferol (8,2%), tridecanoína (6,9%), esclareol (6,9%) solanona (6,9%)
Artículo	Tipo de producto	Compuesto químico	Resultados
2020, Lee JH Corea del sur E.U.Japón 29	Cigarros electrónicos	formaldehido, acetaldehido, acetona, acroleína, crotonaldehido	Las concentraciones fueron formaldehido 0.40 µg / mL, acetaldehido 0.07 µg / mL, acetona 1.15 µg / mL, acroleína 4.25 µg / mL y crotonaldehido 0.18 µg / mL
2019, Janaydeh M Malasia 30	Cigarro	cadmio y plomo	Cadmio: 3.05 µg/g (dw) Plomo: 0.80 µg/g (dw)
2019, Palazzolo D E.U. 31	Cigarro electrónico	Nicotina, Nornicotina, Cotinina, Anabasina, Anatabina, Miosmina.	1 Nicotina=18 ± 4 µg/mL Nornicotina= 13 ± 1 µg/mL Cotinina=Indetectable Anabasina= Indetectable Anatabina= 203 ± 48 µg/mL Miosmina= 13 ± 9 µg/mL 2 Nicotina=23 ± 1 µg/mL Nornicotina= 5 ± 0 µg/mL Cotinina= Indetectable Anabasina= 2 ± 0 µg/mL Anatabina=Indetectable Miosmina= 4 ± 0 µg/mL 3 Nicotina=24 ± 1 µg/mL Nornicotina= 18 ± 0 µg/mL Cotinina= 3 ± 1 µg/mL Anabasina= Indetectable Anatabina=Indetectable Miosmina= 3 ± 0 µg/mL 4 Nicotina=25 ± 0 µg/mL Nornicotina= 13 ± 0 µg/mL Cotinina=Indetectable Anabasina= Indetectable Anatabina=279 ± 6 µg/mL Miosmina= 37 ± 2 µg/mL 5 Nicotina=20 ± 0 µg/mL Nornicotina= 21 ± 0 µg/mL

			<p>Cotina=Indetectable  Anabasina= 66 ± 4 µg/mL  Anatabina=835 ± 9 µg/mL  Miosmina=14 ± 0 µg/mL</p>
Articulo	Tipo de producto	Compuesto químico	Resultados
2019, Özcan MM India Turquia 32	Cigarro	Metales pesados	<p>Cd 0,44 y 1,55 mg / kg,  Co 0,26 y 2,19 mg / kg.  Cr 0,88 mg / kg y 1,72 mg / kg,  Mo 0,39 a 1,13 mg / kg.  Cu 10.36 y 30.47 mg / kg,  Fe 306.03 y 595.42 mg / kg.  Ni 1.00 y 3.17 mg / kg,  Pb 0.16 y 7.37 mg / kg.</p>
2019, Savareear B E.U. 33	Cigarro	93 Compuestos Orgánicos Volátiles	<p>Solo se muestran los compuestos encontrados en concentración mayor a 1 µg/ cigarro</p> <p>Acetona = 1.5 ± 0.2 1.9 ± 0.1  Ácido acético = 7.7 ± 1.0 8.3 ± 0.5  Furano 2-metilo = 1.4 ± 0.0 1.2 ± 0.1  Piridina = 2.2 ± 0.0 2.5 ± 0.4  1H-Pirrol = 2.0 ± 0.0 1.6 ± 0.1  Pirazina, 2,3-dimetil = 1.2 ± 0.1 1.6 ± 0.0  Glicerina = 449.3 ± 251.7 ± 14.2  Glicerina, 1-acetato = 17.7 ± 1.3 7.4 ± 0.3  4H-piran-4-ona, 2,3-dihidro-  3,5-dihidroxi-6-metilo = 4.5 ± 0.3 9.1 ± 0.6  Triacetina = 19.7 ± 1.3 29.0 ± 1.1  (E) -Solanona = 1.8 ± 0.1 2.9 ± 0.2  Piridina 3- (1-metil-2-pirrolidinilo) -, (S) - = 207.9 ± 15.7 668.0 ± 8.0  5,9-Undecadien-2-one, 6,10-dimetil-, (E) = 1.4 ± 0.1 1.4 ± 0.3  Nicotirina = 1.8 ± 0.1 10.7 ± 0.4  2,3'-Dipiridilo = 1.5 ± 0.1 9.4 ± 0.3  Neoftadieno = 5.4 ± 0.4 23.1 ± 1.8</p>

			Ciclododecaciclotetradeceno, 14,15-didehidro- 1,4,5,8,9,10,11,12,13,16,17,18,19, = 1.1 ± 0.1 3.9 ± 0.2 Ácido 2,5-octadecadiinoico, éster metílico = 2.0 ± 0.1 8.5 ± 0.1 Fitol = 1.2 ± 0.1 1.8 ± 0.0
Artículo	Tipo de producto	Compuesto químico	Resultados
2019, Ishizaki A Canada 34	Cigarrillos de combustión	4- (metilnitrosamino) -1- (3-piridil) -1- butanona (NNK), N'-nitrosornicotina (NNN), N'-nitrosoanatabina (NAT) y N'- nitrosoanabasina (NAB)	210 pg (21.0%) de NNK, 133 pg (13.3%) de NNN, 220 pg (22.0%) de NAT, y 218 pg (21.8%) de NAB
2019, Williams M E.U. 35	Cigarros electrónicos	Cromo, níquel, cobre, plata, estaño, silicio, aluminio, zinc, hierro, plomo, manganeso, el cobalto, el molibdeno, el titanio y el tungsteno.	Medidos por porcentaje en las muestras de filamentos, alambre grueso, unión alambre-alambre y unión alambre-aire-tubo Cartuchos 17, Desechables 11, Tanques 6, Cartucho filamento AL 0 Cr 100 Cu 29.4 Fe 41.1 Mn 5.8 Mo 0 Ni 100 Ag 5.8 Ti 0 W 0 Zn 5.8 Cartucho alambre grueso Cr 5.8 Cu 52.94 Fe 11.7 Mn 5.8 Ni 35.2 Ag 35.2 Sn 0 Cartucho unión alambre-alambre Ca 0 Cr 47 Cu 58.8 Fe 17.6 Pb 0 Mn 5.8 Ni 41.1 Si 0 Ag 5.8 Sn 5.8 Zn 23.5 Cartucho unión alambre-aire-tubo Ca 5.8 C 17.6 Cr 5.8 Cu 17.6 Fe 5.8 Pb 23.5 O 17.6 Sn 41.1 Zn 11.7 Desechable filamento AL 9 Cr 100 Cu 9 Fe 27.2 Mn 0 Mo 9 Ni 91 Ag 0 Ti 9 W 0 Zn 0 Desechable alambre grueso Cr 0 Cu 100 Fe 0 Mn 0 Ni 27.2 Ag 91 Sn 9 Desechables unión alambre-alambre Ca 9 Cr 0 Cu 45.4 Fe 0 Pb 18.8 Mn 0 Ni 0 Si 0 Ag 0 Sn 54.4 Zn 54.4 Desechable unión alambre-aire-tubo Ca 0 C 9 Cr 0 Cu 0 Fe 0 Pb 18.8 O 9 Sn 100 Zn 0 Tanque filamento AL 16.6 Cr 100 Cu 16.6 Fe 66.6 Mn 16.6 Mo 0 Ni 83.3 Ag 0 Ti 0 W 0 Zn 16.6 Tanque alambre grueso



			Cr 0 Cu 16.6 Fe 0 Mn 0 Ni 50 Ag 16.6 Sn 0 Tanques unión alambre-alambre Ca 0 Cr 33.3 Cu 0 Fe 0 Pb 0 Mn 0 Ni 33.3 Si 0 Ag 0 Sn 0 Zn 0 Tanques unión alambre-aire-tubo (Ca 0 C 0 Cr 0 Cu 0 Fe 0 Pb 0 O 0 Sn 0 Zn 0)
Artículo	Tipo de producto	Compuesto químico	Resultados
2019, Li X E.U. 36	Cigarros, tipo Virginia y de tipo mixto	nicotina, la nor nicotina, la miosmina, la N-metil anabasina, la $\beta$ -nicotirina, la anabasina, la anatabina, la isonicoténina y la cotinina	En mg/g Nicotina= Cigarros tipo Virginia 21.06, 22.11. Cigarros 17.10, 18.07, 27.07, 26.71, Cigarros mixtos 10.62, 9.92 Nor nicotina= Cigarros tipo Virginia 0.41, 0.39, 0.40, 0.31, 0.27, 0.31. Cigarros mixtos 0.22, 0.22 Miosima= Cigarros tipo Virginia 0.036, 0.037. Cigarros 0.042, 0.035, 0.086, 0.064, 0.008, 0.002 N-metil anabasina= Cigarros tipo Virginia 0.014, 0.014. Cigarros 0.014, 0.14, 0.012, 0.012. Cigarros mixtos 0.002, 0.001 $\beta$ -nicotirina= Cigarros tipo Virginia 0.010, 0.010. Cigarros 0.010, 0.010, 0.016, 0.027. Cigarros mixtos 0.009, 0.010 Anabasina= Cigarros tipo Virginia 0.109, 0.113. Cigarros 0.106, 0.108, 0.068, 0.068. Cigarros mixtos 0.040, 0.016 Anatabina= Cigarros tipo Virginia 1.393, 1.335. Cigarros 1.191, 1.232, 0.323, 0.485. Cigarros mixtos 0.352, 0.218 Isonicoténina= Cigarros tipo Virginia 0.036, 0.038. Cigarros 0.046, 0.036, 0.059, 0.094 Cigarros mixtos 0.027, 0.025 Cotinina= Cigarros tipo Virginia 0.043, 0.046. Cigarros 0.051, 0.036, 0.023, 0.032 Cigarros mixtos 0.005, 0.004
2018, Jeong WT E.U. 37	Cigarro	nicotina, nor nicotina, anatabina y anabasina	Nicotina 4.24 mg / cig, nor nicotina 103.52 $\mu$ g / cig, anatabina 258.72 $\mu$ g / cig, y anabasina 33.03 $\mu$ g / cig
2019, Cai B China 38	Cigarro	cianuro de hidrógeno (HCN), amoníaco (NH <sub>3</sub> ), fenol, benzo [a] pireno (B [a] P), monóxido de carbono (CO), crotonaldehído y el 4- (metilnitrosamino) - y 1- (3-piridil) -1-butanona (NNK)	HCN= 107 $\mu$ g / cig. NH <sub>3</sub> = 9.05 $\mu$ g / cig. Fenol=20.05 $\mu$ g / cig Crotonaldehído= 19.79 $\mu$ g / cig B [a] P= 13.76 $\mu$ g / cig CO= 13.84 $\mu$ g / cig NNK= 3.97 $\mu$ g / cig

2018, Kamissoko A Francia Indonesia 39	Humo de cigarrillo	Benceno, tolueno, etilbenceno, xilenos y nicotina	Benceno, tolueno, etilbenceno y xilenos (de 2 a 35 µg / cigarrillo) y nicotina (0.68 ± 0.05 mg / cigarrillo)
---	-----------------------	--	---

## 9.2 Búsqueda bibliográfica de técnicas analíticas para la cuantificación de nicotina en refill de cigarrillos electrónicos

Para desarrollar la técnica analítica necesaria para cuantificar nicotina en cigarrillos electrónicos se realizó una búsqueda de información en Pubmed, utilizando los siguientes operadores de búsqueda: ("tobacco products"[MeSH Terms] OR ("tobacco"[All Fields] AND "products" [All Fields]) OR "tobacco products"[All Fields]) AND ("chromatography" [MeSH Terms] OR "chromatography"[All Fields]) AND ("2018/01/01"[PDAT]: "2019/12/31"[PDAT]). Al finalizar la búsqueda se obtuvieron 90 títulos de artículos de interés, fueron revisados de acuerdo a los criterios de inclusión: artículos que en el título mencionaran cromatografía para cuantificación de nicotina, que se realizara el análisis por cromatografía de gases conectado a detector FID o TSD. Al finalizar la selección de artículos por título quedaron 17 artículos, se procedió a una segunda revisión donde se analizó su resumen para descartar aquellos que no incluyeran información. Al finalizar se eligieron 3 artículos de interés y se depuraron 14 artículos.

La Tabla 4 muestra el total de artículos incluidos en la revisión bibliográfica, en la primera columna se presenta el año de publicación, y el autor que realizó el estudio y los países donde fueron realizados los estudios son: Polonia, Alemania y Canadá. En la columna 2 se presenta la técnica analítica desarrollada para la cuantificación de nicotina en líquidos de cigarrillos electrónicos, la cual fue cromatografía de gases con detector termoiónico específico y cromatografía de gases con detector de ionización de flama. En la columna 3 se muestran las características de la fase móvil y estacionaria. En Polonia se utilizó una columna capilar CP-Sil 8CB, 25 m × 0.25 mm × 0.39 mm mientras que en Canadá y Alemania utilizaron una columna capilar (5% de fenil metilpolisiloxano) con las siguientes dimensiones: 30 m de longitud, 0,32 mm de diámetro interno y 0,25 m de espesor de película, los tres artículos reportan helio como gas acarreador. En la columna 4 se describen las condiciones de operación del equipo y detector utilizado: temperatura del horno (280° a 300°C), del inyector (250° a 300°C), velocidad de flujo requerida (1 a 2.4 mL/min) y los tiempos que se tiene que mantener la temperatura del horno que es de 5 minutos y el aumento necesario en grados por minuto (20° a 25°C). En la columna 5 se describe la preparación de la muestra y los estándares internos que fueron utilizados en la técnica, el más

mencionado fue quinolina metanol 50 mg/mL estando en el 2/3 de los artículos. En la columna 6 se muestran los resultados obtenidos de los productos analizados que fueron los líquidos de cigarrillos electrónicos y se obtuvieron concentraciones que van desde los 25 a 0 mg/mL observando que los envases tienen variaciones en lo que se reportan de contenido en sus empaques  $14-14 \pm 0.7$ ,  $24-19 \pm 0.3$ ,  $18-16 \pm 0.7$ ,  $16-18 \pm 1.3$ ,  $16-15 \pm 0.5$ ,  $18-16 \pm 1.4$ ,  $11-10 \pm 0.8$ ,  $24-21 \pm 1.1$ ,  $24-25 \pm 1.1$ ,  $18-18 \pm 1.4$ ,  $0-0 \pm 0.0$ ,  $16-16 \pm 0.3$ ,  $16-4 \pm 0.1$ ,  $18-23 \pm 2.4$ ,  $12-14 \pm 0.4$ ., Donde se muestra que el envase que reporta 0 mg/ml de nicotina en efecto no contiene el componente.

Tabla 4. Desarrollo de técnicas cromatográficas para la obtención de nicotina.

Artículo	Técnica analítica	Características de la fase estacionaria y fase móvil	Condiciones de operación del equipo y del detector	Preparación de la muestra	Resultados
Maciej L. Goniewicz 2013 Polonia (40)	Cromatografía de gases con detector termoiónico específico	CP-Sil 8CB, 25 m × 0.25 mm × 0.39 mm El gas portador fue helio con un flujo de 2.4 ml / min.	Horno 60 a 200 ° C (20 ° C / min) y se mantuvo por 5 minutos inyector y el detector 300 ° C	Dilución con metanol, estándar interno (quinolina 50 mg / ml en metanol).	Se reportan la concentración que marca el envase y la obtenida en mg/mL, el nivel más bajo fue 0.0 y el más alto 09- 24 25 ± 1.1
Wolfgang S, 2013 Alemania (41)	Cromatografía de gases con detector de ionización de flama	Columna capilar (5% de fenil metilpolisiloxano) 30 m, x 0,32 mm x 0,25 µm El gas portador fue helio con un flujo de 1 ml / min.	Horno 140 ° C (mantenida 5 min) hasta 210 ° C a 20 ° C / min inyector de 250 ° C y detector 280 ° C.	Dilución Solución estándar interna (heptadecano, 25 mg / ml de isopropanol), se diluyó con 2 ml de isopropanol.	Primer resultado liquido sin nicotina segundo con nicotina medido en mg/L Liquido 1= 0.0 23,000 Liquido 2= 0.0 22,000 Liquido 3= 0.0 21,000
C. D. Czoli, 2018 Canadá (42)	Cromatografía de gases con detector de ionización de flama	Columna capilar de fenil metilpolisiloxano al 5% 30 m, x 0,32 mm x 0,25 m El gas portador fue helio con un flujo de 2.4 ml / min.	Horno 60 a 200 ° C (20 ° C / min) y se mantuvo por 5 minutos inyector y el detector 300 ° C	Dilución con metanol, estándar interno (quinolina 50 mg / ml en metanol).	La concentración promedio de nicotina de 10.9 (SD = 4.2) mg / mL

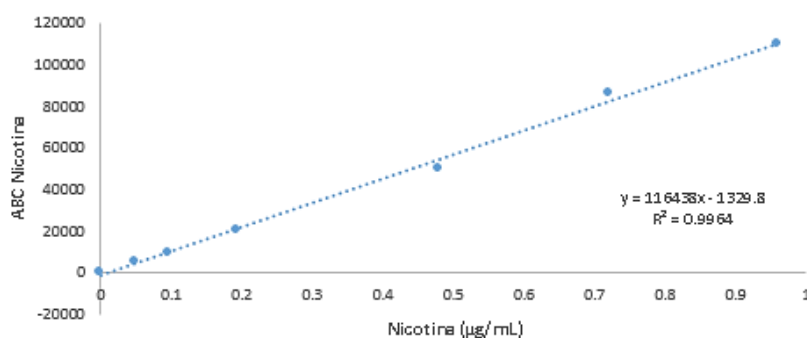
### 9.3 Análisis químico-cuantitativo de nicotina ambiental desde monitores de difusión pasiva

La Tabla 5 presenta los resultados obtenidos de la curva de calibración para cuantificar nicotina considerando el proceso de extracción que requiere la técnica de evaluación de nicotina desde monitores de difusión pasiva. La información que se muestra es la respectiva concentración del estándar y el área bajo la curva obtenida desde cada cromatograma de nicotina. De igual manera la figura 1 representa gráficamente la relación lineal entre concentraciones y las áreas cromatográficas respectivas, evidenciando que el sistema cromatográfico tenía adecuada linealidad y era óptimo para realizar el proceso de cuantificación directo en los monitores de difusión pasiva.

Tabla 5. Curva de calibración con proceso de extracción, corrida en el Cromatógrafo de Gases (CG)

Puntos de la curva de calibración de Nicotina (ug/ml)	Promedio de área bajo la curva de nicotina
0	0
0.04	4860.6
0.096	9623.4
0.192	20388.6
0.48	50102.4
0.72	86668
0.96	109677.9

Figura 1. Curva de calibración de nicotina de 0-1 ug/ml



La Tabla 6 muestra el % de recobro de nicotina considerando las distintas etapas del análisis químico como fueron extracción, concentración y cuantificación por cromatografía de gases. Los datos confirman que el proceso analítico tiene adecuado porcentaje de recobro, así como reproducibilidad y repetibilidad.

Tabla 6. Porcentajes de recobro

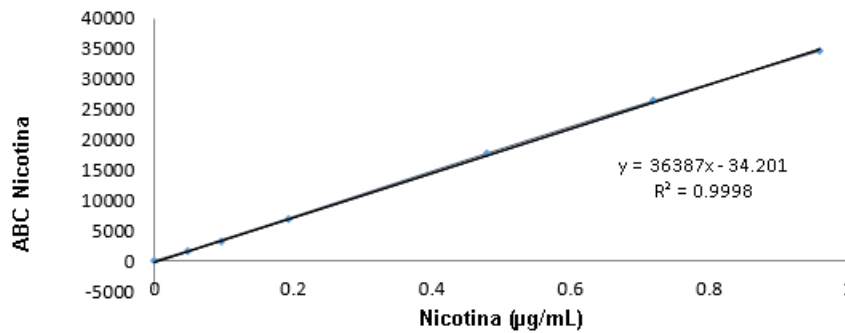
Cantidad de Nicotina en ug/ml	Porcentaje de recobro (promedio)
0.050	112.6278
0.1	99.6409
0.2	98.7858
0.5	93.5754
0.75	106.7351
1.0	100.9743

La Tabla 7 muestra la curva de calibración de la cuantificación de nicotina desde monitores estándar con concentraciones conocidas y crecientes del analito de interés precargado, en el cual se observa una relación lineal entre las concentraciones teóricas y las áreas bajo la curva cromatográficas. Adicionalmente, en la Figura 2 se muestra el gráfico que representa la curva de calibración, donde se corrobora la relación lineal, así como el coeficiente de correlación obtenido a partir del análisis de los datos experimentales, el cual al ser 0.9989 indica que el método es lineal.

Tabla 7. Curva de calibración de Nicotina de 0-1 ug/ml del promedio

Puntos Curva Calibración Nicotina (ug/mL)	PROMEDIO ABC Nicotina
0	0
0.048	1585.333
0.096	3389.667
0.192	6917.333
0.48	17685.000
0.72	26364.333
0.96	34641.000

Figura 2. Curva de calibración de nicotina 0 - 1 µg/mL del promedio



La Tabla 8 muestra los resultados de concentración de nicotina en cada monitor de difusión pasiva que fue expuesto en los bares y restaurantes incluidos en el estudio. Asimismo, se muestran los resultados de los controles de calidad incluidos en el análisis químico, como los controles positivos y los límites de detección y cuantificación del instrumento analítico.

Tabla 8. Análisis de las muestras

ID	ABC Nicotina	Corrección Blanco	Nicotina (µg/m3)
100	244	-105158.00	0.1249
101	1471	-112449.00	0.2232
102	255	-114392.00	0.1257
103	1410	-111037.00	0.2184
104	555	-107047.00	0.1106
105	112	-106786.00	0.0888
106	1000	1000.00	0.1348
107	495	495.00	0.1106
108	1646	1646.00	0.1759
109	2095	2095.00	0.2706
110	621	621.00	0.1552
112	1443	1443.00	0.2196
113	9222	9222.00	0.8391
114	773	773.00	0.1664
115	573	573.00	0.1508
116	501	501.00	0.1458
117	243	243.00	0.1233

<b>118</b>	452	452.00	0.1374
<b>119</b>	2451	2451.00	0.3043
<b>120</b>	769	769.00	0.1615
<b>121</b>	294	294.00	0.0983
<b>122</b>	148	148.00	0.1173
<b>123</b>	426	426.00	0.1394
<b>124</b>	544	544.00	0.1468
<b>125</b>	515	515.00	0.1482
<b>126</b>	3568	3568.00	0.3675
<b>127</b>	10695	10695.00	0.9049
<b>128</b>	25802	25802.00	2.0572
<b>129</b>	2616	2616.00	0.3013
<b>CP1</b>	385	385.00	0.3839
<b>CP2</b>	6361	6361.00	268.6574
<b>CP 3</b>	132963	132963.00	521.2404
<b>CP 4</b>	2555	2555.00	135.7052
<b>CP 5</b>	31405	31405.00	7.674522
<b>CP 6</b>	30108	30108.00	7.321310
<b>CP 7</b>	22281	22281.00	5.5766

CP, control positivo

Límite de cuantificación LC =0.0285

Límite de detección LD= 0.0178

La concentración promedio de nicotina cuantificada desde los monitores de difusión pasiva fue de 0.2851  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Los niveles de nicotina encontrados revelan que los sitios evaluados mas que presencia de fumadores en sitio, existió arrastre de humo desde exteriores hacia el sitio de monitoreo. Lo cual revela que se deben fortalecer los mecanismos para garantizar un ambiente 100% libre de humo de tabaco.

#### 9.4 Propuesta analítica para la cuantificación de nicotina en líquidos de cigarro electrónico.

Debido a la situación de la pandemia por COVID-19 no se pudo concluir la parte experimental de cuantificar los niveles de nicotina en líquidos de refill, por lo que solo



se definió el abordaje analítico y se desarrolló el protocolo de validación de la técnica, el cual se encuentra en el anexo 1.

## **10. CONCLUSIONES**

El consumo de tabaco es la principal causa de mortalidad a nivel mundial. En México, entre 2000 y 2020 el número de fumadores incrementó de 9 a 13 millones de personas. Una medida que se ha tomado para proteger a la población de las consecuencias por la exposición al humo de tabaco es estableciendo espacios 100% Libres de Humo de Tabaco (ELHT).

Los resultados obtenidos en el presente reporte demuestran que existen niveles bajos de nicotina ambiental producto de la combustión de productos de tabaco en bares y restaurantes. Considerando lo anterior, será necesario evaluar que factores favorecen estos niveles e implementar medidas para reducirlos.

En los últimos años ha incrementado la producción de nuevos sistemas electrónicos de administración de nicotina y sistemas similares sin nicotina. Tras la búsqueda bibliográfica evidenciamos que son diversos los productos al respecto, así como los contenidos químicos de ellos, los cuales hacen necesario implementar estrategias analíticas que permitan evaluar dichos contenidos. Considerando lo anterior, se plantea un abordaje analítico, así como su estrategia de validación, que permita cuantificar los niveles de nicotina en cartuchos de refill de los denominados cigarrillos electrónicos. Dicha estrategia fue desarrollada para su implementación en el Laboratorio Analítico de Compuestos de Tabaco del Instituto Nacional de Salud Pública.

## **11. BIBLIOGRAFÍA**

1. Pan American Health Organization / World Health Organization. n.d. OPS/OMS México - Situación Del Tabaco En México | OPS/OMS. [online] Available at: <[https://www.paho.org/mex/index.php?option=com\\_content&view=article&id=96:situacion-tabaco-mexico&Itemid=387](https://www.paho.org/mex/index.php?option=com_content&view=article&id=96:situacion-tabaco-mexico&Itemid=387)>
2. Prevención, diagnóstico y tratamiento del consumo de tabaco y humo ajeno, en el primer nivel de atención [Internet]. Secretaria de Salud. 2009 [cited 25 March 2020]. Available from:

[http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/108-GPC\\_ConsumodeTabacoyhumodetabaco/SSA\\_108\\_08\\_EyR1.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/108-GPC_ConsumodeTabacoyhumodetabaco/SSA_108_08_EyR1.pdf)

3. Adicciones, C., 2017. *Encuesta Nacional De Consumo De Drogas, Alcohol Y Tabaco, ENCODAT 2016-2017*. [online] gob.mx. Available at: <<https://www.gob.mx/salud%7Cconadic/acciones-y-programas/encuesta-nacional-de-consumo-de-drogas-alcohol-y-tabaco-encodat-2016-2017-136758>> [Accessed 14 May 2020].
4. S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*, 2014. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014.
5. U.S. Department of Health and Human Services. *How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010.
6. U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004.
7. La neta del tabaco y algo más [Internet]. Conadic.salud.gob.mx. 2012 [cited 25 March 2020]. Available from: [http://www.conadic.salud.gob.mx/Guia\\_Preventivas/La\\_neta\\_del\\_tabaco.pdf](http://www.conadic.salud.gob.mx/Guia_Preventivas/La_neta_del_tabaco.pdf)
8. CONVENIO MARCO DE LA OMS PARA EL CONTROL DEL TABACO. Sistemas electrónicos de administración de nicotina y sistemas similares sin nicotina, Séptima reunion, Delhi (India), 7-12 de noviembre de 2016.
9. Riesgos para la salud de los cigarrillos electrónicos, el tabaco sin humo y las pipas de agua [Internet]. Cancer.Net. 2020. Available from: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/prevenci%C3%B3n-y-vida-saludable/dejar-de-consumir-tabaco-despu%C3%A9s-de-un-diagn%C3%B3stico-de->

[c%C3%A1ncer/riesgos-para-la-salud-de-los-cigarrillos-electr%C3%B3nicos-el-tabaco-sin-humo-y-las-pipas-de-agua](#)

10. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2006.
11. National Toxicology Program. Tobacco-Related Exposures. In: Report on Carcinogens. Fourteenth Edition. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 2016.
12. National Cancer Institute. Cancer Trends Progress Report: Secondhand Smoke Exposure. National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda, MD, January 2017.
13. International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoking, Second-hand tobacco smoke, and Smokeless tobacco. In: Personal Habits and Indoor Combustions: A Review of Human Carcinogens. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 100E. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2012. p. 43-318.
14. U.S. Environmental Protection Agency. Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and Other Disorders. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment, Office of Research and Development; 1992.
15. Adicciones, C., 2018. Espacios 100% Libres De Humo De Tabaco. [online] gob.mx. Available at: <<https://www.gob.mx/salud/conadic/acciones-y-programas/espacios-100-libres-de-humo-de-tabaco>>
16. Etter JF, Zäther E, Svensson S. Analysis of refill liquids for electronic cigarettes. *Addiction*. 2013;108:1671–1679
17. FDA. Laboratory analysis of electronic cigarettes conducted by FDA. 2009. <http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm173146.htm>. Accessed September 30, 2014

18. Polosa R, Rodu B, Caponnetto P, Maglia M, Raciti C. A fresh look at tobacco harm reduction: the case for the electronic cigarette. *Harm Reduct J.* 2013;10:19
19. O' Connor RJ. Non-cigarette tobacco products: what have we learned and where are we headed? *Tob Control.* 2012;21:181–190.
20. Davis B, Dang M, Kim J, Talbot P. Nicotine concentrations in electronic cigarette refill and do-it-yourself fluids. *Nicotine Tob Res.* 2014. doi:10.1093/ntr/ntu080
21. AEMSA. American e-liquid manufacturing standards association. Version 1.8. 2014. <http://www.aemsa.org/standards>. Accessed September 30, 2014.
22. Westenberger, B.J. Evaluation of e-cigarettes; FDA, DPATR-FY-09-232009 (pp. 1–8). 2009. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/scienceresearch/ucm173250.pdf>. Accessed September 30, 2014.
23. Etter JF, Bullen C, Flouris AD, Laugesen M, Eissenberg T. Electronic nicotine delivery systems: a research agenda. *Tob Control.* 2011;20:243–248
24. Yildiz D. Nicotine, its metabolism and an overview of its biological effects. *Toxicol.* 2004;43:619–632
25. Schober W, Szendrea K, Matzea W, et al. Use of electronic cigarettes (e-cigarettes) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers. *Int J Hyg Environ Health.* 2013;217:628–637. doi:10.1016/j.ijheh.2013.11.003
26. Chao L., E'xian L., Ming M., Xiuming L., Junheng Y., Yiqin W., Wei J., Zhihua L., Yunhua Q. Simultaneous determination of six alkaloids in tobacco and tobacco products by direct analysis of real time triple quadrupole mass spectrometry with the modified pretreatment method. *Journal of Separation Science* 2020
27. E. Budzyńska, S. Sielemann, Jarosł. Puton, A.L.R.M. Surminski, Analysis of e liquids for electronic cigarettes using GC-IMS/MS with headspace sampling, *Talanta* 2019
28. Hawke J., Errington G., Bente M. Evaluation of an online, real-time, soft-photon ionisation time-of-flight mass spectrometer for mainstream tobacco smoke analysis. *BMC Chemistry* 2019 13:135
29. Popova V, Ivanova T, Stoyanova A, Nikolova V, Hristeva T, Gochev V, Yonchev Y, Nikolov N, Zhelezkov VD. Terpenoids in the Essential Oil and Concentrated

- Aromatic Products Obtained from *Nicotiana glutinosa* L. Leaves. *Molecules* (Basel, Switzerland) 2019 25(1)
30. Lee J.-H., Patra J.K., Shin H.-S. Analytical methods for determination of carbonyl compounds and nicotine in electronic No-Smoking aid refill solutions, *Analytical Biochemistry* 2019
  31. Janaydeh M., Ismail A., Zulkifli S.Z., Hishamuddin O. Toxic heavy metal (Pb and Cd) content in tobacco cigarette brands in Selangor state, Peninsular Malaysia. *Environ Monit Assess* 2019 191:637
  32. Palazzolo D., Nelson J.M., Hudson Z. The Use of HPLC-PDA in Determining Nicotine and Nicotine-Related Alkaloids from E-Liquids: A Comparison of Five E-Liquid Brands Purchased Locally. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2019 16(17)
  33. Özcan M.M., Aljuhaimi F., Uslu N., Ghafoor K., Isam A. Ahmed M., Babiker E.E. Distribution of heavy metal and macroelements of Indian and imported cigarette brands in Turkey. *Environmental Science and Pollution Research* 2019
  34. Savareear B., Escobar J.A., Brokl M., Saxton M.J., Wright C., Liu C., Focant J.F.. Non-targeted analysis of the particulate phase of heated tobacco product aerosol and cigarette mainstream tobacco smoke by thermal desorption comprehensive two-dimensional gas chromatography with dual flame ionisation and mass spectrometric detection *Journal of Chromatography A*, 2019 1603 327–337n.
  35. Ishizaki A., Kataoka H.. A sensitive method for the determination of tobacco-specific nitrosamines in mainstream and sidestream smokes of combustion cigarettes and heated tobacco products by online in-tube solid-phase microextraction coupled with liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*. 2019 1075 98e105
  36. Williams M., Bozhilov N.K., Talbot P. Analysis of the elements and metals in multiple generations of electronic cigarette atomizers. *Environmental Research* 2019 175 156–166.
  37. Xintong L., Fang L., Huifang W., Fan H., Rui Y., Mingqin Z. Gas Chromatography-Mass Spectrometry Method for Simultaneous Detection of Nine Alkaloids in Tobacco and Tobacco Products by QuEChERS Sample Preparation. *Analytical Sciences* 2019

38. Jeong W.T., Cho H.K., Lee H.R., Song K.H., Lim H.B. Comparison of the content of tobacco alkaloids and tobacco-specific nitrosamines in 'heat-not-burn' tobacco products before and after aerosol generation, *Inhalation Toxicology*. 2019
39. Caia B., Li Z., Wang R., Geng Z., Shi Z., Xie S, Wang S, Yang Z, Ren X. Emission level of seven mainstream smoke toxicants from cigarette with variable tobacco leaf constituents. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2019 103 181–188.
40. Kamissoko A., Vincent C. S., Schramm F. A. Study of the mainstream cigarette smoke aerosols by Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry coupled to laser/desorption and electrospray ionization – Additional insights on the heteroaromatic components. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 2018 33 Suppl 1
41. Schober, W., Szendrei, K., Matzen, W., Osiander-Fuchs, H., Heitmann, D., Schettgen, T. Fromme, H. Use of electronic cigarettes (e-cigarettes) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2013, 217(6), 628–637.
42. Goniewicz M.L., Kuma T., Gawron M., Knysak J., Kosmider L. Nicotine Levels in Electronic Cigarette. *Nicotine & Tobacco Research* 2013, Volume 15, Number 1 158–166
43. Czoli C.D., Goniewicz M.L., Palumbo M., White C. M., Hammond D. E-cigarette nicotine content and labelling practices in a restricted market: Findings from Ontario, Canada. *International Journal of Drug Policy* 2018, 58, 9–12
44. Hammond K., and Leaderer Brian P.; A diffusion monitor to measure exposure to passive smoking. *Environmental Science Technology*. 1987; 21: 494 - 497.

## 12. Anexos

### Anexo 1

Procedimiento para validar la técnica de “Cuantificación de Nicotina en soluciones de recarga de cigarrillos electrónicos por Cromatografía de Gases”

Escribe un párrafo del fundamento químico de la técnica de análisis

#### 1. Precisión del sistema

Preparar por sextuplicado la solución de nicotina a una concentración de 1.5 mg/mL, por pesadas independientes. De acuerdo a lo establecido en “Propuesta analítica para la cuantificación de nicotina en líquidos de cigarro electrónico.”

Con base al criterio de aceptación se reportará que el sistema es preciso si el CV es  $\leq 1.5\%$ .

#### 2. Adecuabilidad del sistema (Métodos cromatográficos)

Inyectar en el Cromatógrafo de gases (CG), por quintuplicado una de las soluciones de nicotina utilizadas en Precisión del sistema. Reportar la respuesta del analito, calcular el CV y para cada inyección:

Factor capacidad ( $K'$ ), resolución (si procede,  $R$ ), factor de coe (T), número de platos teóricos ( $N$ ).

Criterios de aceptación:

$CV \leq 2\%$  para respuesta analítica. Valores superiores deben ser justificados.

Para cada inyección, se recomienda:  $K' > 2$ ;  $R > 2$ ;  $T < 2$

Factor de capacidad  $K = V_s / V_m$

La razón volumétrica de fases  $V_M / V_S$ , se denota usualmente por  $\beta$ . Así,  $k' = K/\beta$ .

Dicho de otra forma, el factor de capacidad es el tiempo adicional que una banda de soluto requiere para eluir, en comparación con un soluto no retenido (para el cual  $k' = 0$ ), dividido entre el tiempo de elución de una banda no retenida

Resolución  $R_s = (t'_{R,2} - t'_{R,1}) / (0.5 \cdot (W_2 + W_1))$

El grado de separación o resolución de dos bandas adyacentes se define como la distancia entre los picos de las bandas (o centros) dividida entre el ancho promedio de las bandas. Si la retención y el ancho de la banda se miden en unidades de tiempo

Platos teóricos

$N_{ef} = L/H = (t'_{R}/\sigma)^2$

Donde L es la longitud de la columna, H es la altura del plato,  $t^*R$  es el tiempo ajustado para la elución del centro de la banda y  $\sigma$  es la variancia de la banda en unidades de tiempo. El ancho en la base del pico, (determinado con las intersecciones de las tangentes a los puntos de inflexión con la línea base), es igual a cuatro desviaciones estándar suponiendo una distribución gaussiana ideal

Factor de coleo  $T = W_{0.05}/2f$

El factor de coleo (T), se define como la relación de la distancia del ancho del pico,  $W=0.05$ , dividido entre dos veces la distancia, f, del máximo del pico hacia el lado izquierdo del pico.

Estas distancias deben medirse a un punto que corresponda a un 5 % de la altura partiendo de la línea base.

### 3. Linealidad del sistema

Preparar por triplicado 6 niveles de concentración de nicotina, estas serán de 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 y 3.0 mg/mL por pesadas independientes.

Criterios de aceptación:  $r^2 \geq 0.98$  IC ( $\beta_1$ ), no debe incluir el cero

Otro criterio de aceptación debe ser justificado.

### 4. Exactitud y Repetibilidad del método

Preparar por sextuplicado una solución de recarga de cigarrillos electrónicos (muestra problema), por pesadas independientes y siguiendo el “ Propuesta analítica para la cuantificación de nicotina en líquidos de cigarro electrónico” a una de ellas se le adicionará una concentración de nicotina conocida de 1 mg/mL y a otra se le dará un procedimiento de dilución 1:2.

Criterios de aceptación: IC( $\mu$ ) debe incluir el 100% o que el promedio aritmético del % de recobro se incluya en el intervalo: 98-102% método cromatográfico

CV del porcentaje de recobro: No mayor de 2% en método cromatográfico.

### 5. Linealidad del método

Preparar por triplicado 6 niveles de concentración de nicotina, estas serán de 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 y 3.0 mg/mL por pesadas independientes.

Criterios de aceptación:



Cantidad adicionada vs cantidad recuperada:  $r^2 > 0.98$

El IC ( $\beta_1$ ) (intervalo de confianza) debe incluir la unidad

El IC ( $\beta_0$ ) debe incluir el cero

El CV no mayor de 2%

El IC ( $\mu$ ) debe incluir el 100% o el promedio aritmético del % de recobro se incluya en el intervalo: 98-102% método cromatográfico

CV del porcentaje de recobro: No mayor de 2% en método cromatográfico.

#### 6. *Precisión del Método (Precisión Intermedia o Tolerancia inter día / analista)*

Analizar por triplicado una muestra cuyo contenido sea a una concentración de 1.5 mg/mL de nicotina preparándose por pesado independiente en dos días diferentes y por dos analistas diferentes.

Criterios de aceptación:  $CV \leq 2\%$  para métodos cromatográficos y volumétricos.

#### 7. Estabilidad Analítica de la Muestra

Preparar la solución de nicotina a una concentración de 1.5 mg/mL, se fraccionará en 4 frascos sellados con teflón, 2 en frascos transparentes y 2 en frascos ámbar.

Un frasco ámbar almacenar en refrigeración y un frasco transparente almacenar a temperatura de 16 ° C, después de 24 horas se inyectarán al CG y se cuantificará la nicotina; el otro par de frascos se dejará a temperatura ambiente y cada 24 horas por 5 días consecutivos, se inyectarán al CG para cuantificar la nicotina esto permitirá determinar la degradación o estabilidad de la muestra.

Criterios de aceptación:  $|di| \leq 2\%$  métodos cromatográficos

#### 8. Límite de cuantificación (LC)

LC con base en curva de calibración y desviación estándar de los blancos:

Preparar por quintuplicado una solución con la concentración 0.1 mg/mL de nicotina por pesados independientes. Simultáneamente, preparar 5 blancos.

Criterio de aceptación:

Calcular la regresión lineal de las 5 soluciones y calcular  $r^2$  esta deberá ser  $\geq 0.98$

IC ( $\beta_1$ ), no debe incluir el cero

## 9. Robustez

Establecer los factores instrumentales (temperatura de la columna: 200°C incrementando desde 60°C, 20°C/min hasta 200°C y mantener por 5 min., El volumen de inyección es de 1 µl, gas portador con un flujo de 2.4 ml / min., temperatura del horno 300°, temperatura del inyector 300° y presión de la columna), como factores no instrumentales (almacenamiento, pesado, pipeteado y aforo), relacionados al método y sean críticos, otros parámetros críticos como son presión de los gases flujo, temperatura del horno y del detector. En condiciones normales y distintas de operación, analizar una muestra problema por triplicado preparada en pesado independiente.

Criterios de aceptación:  $|di| \leq 2\%$  métodos cromatográficos y volumétricos.

## Anexo 2

### *Abreviaturas*

Calcular el valor de la pendiente (b1)

La ordenada en el origen (b0)

El coeficiente de determinación (r<sup>2</sup>)

El intervalo de confianza para la pendiente (IC (β<sub>1</sub>))

El intervalo de confianza para la ordenada al origen (IC (β<sub>0</sub>))

El coeficiente de variación de regresión (CV<sub>y/x</sub>)

Calcular el porcentaje de recobro de cada placebo adicionado o muestra adicionada.

Calcular el promedio aritmético (Y)

La desviación estándar (S)

El coeficiente de variación (CV)

Diferencia absoluta de la media aritmética (|di|)

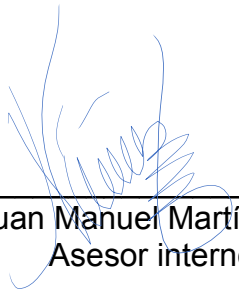
El intervalo de confianza para la media poblacional IC (μ) del porcentaje de recobro.

Análisis cromatográfico de analitos derivados de productos de tabaco  
Edgar Tonatiuh Martínez Vázquez  
Matrícula: 2163081705

Resumen


Antecedentes: el consumo de tabaco es la principal causa de mortalidad a nivel mundial. En México, entre 2000 y 2020 el número de fumadores incrementó de 9 a 13 millones de personas. Una medida que se ha tomado para proteger a la población de las consecuencias por la exposición al humo de tabaco es estableciendo espacios 100 % Libres de Humo de Tabaco. Objetivo: Analizar nicotina en Monitores de Difusión Pasiva (MDP) y proponer una metodología para cuantificar nicotina en líquidos de refill. Métodos: Se inyectó 1 µl del extracto de los MDP a un cromatógrafo de gases para analizar la cantidad de nicotina. Las condiciones cromatográficas fueron las siguientes: la temperatura del inyector y el detector fue de 300 °C. La temperatura de la columna se aumentó de 60 a 200 °C (20 °C / min) y se mantuvo por 5 min. Como fase móvil se utilizó nitrógeno gas con un flujo de 2.4 ml / min. Se hizo una búsqueda en PubMed para encontrar las condiciones más adecuadas para análisis de nicotina en líquidos de refill utilizando palabras clave estandarizadas y operadores booleanos. Resultados: El límite de cuantificación de nicotina por cromatografía de gases fue 0.0285 y límite de detección fue 0.0178, con una concentración promedio de nicotina en los MDP de 0.2851 µg/m<sup>3</sup>. Los niveles de nicotina encontrados revelaron que los sitios evaluados cumplen con las especificaciones, sin embargo, es posible que haya arrastre de humo desde exteriores hacia el sitio de monitoreo. Se propuso la técnica de cromatografía de gases para el análisis de nicotina en líquidos de refill. Conclusión: Se deben fortalecer los mecanismos para garantizar un ambiente 100 % libre de humo de tabaco.

Vo. Bo.



---

Dr. Juan Manuel Martínez Núñez  
Asesor interno



---

Dra. Copytzy Cruz Cruz  
Asesor externo