

NANOELECTROQUÍMICA EN NANOMEDICINA: UNA REVISIÓN

NANOELECTROCHEMISTRY IN NANOMEDICINE: A REVIEW

Olga P Márquez¹, Elkis Weinhold¹, Keyla Márquez P², Jairo Márquez P*¹

¹Facultad de Ciencias, Departamento de Química; Laboratorio de Electroquímica

² Facultad de Ingeniería, Núcleo Universitario Alberto Adriani.

Universidad de Los Andes – Mérida – 5101 – Venezuela

*e-mail: jokkmarquez82@gmail.com

Recibido: 14-07-2022

Aceptado: 30-08-2022

Resumen

Existe una exitosa y fructífera interrelación y apoyo, entre los campos de la nanociencia, la nanotecnología y sus diversas ramas científicas y tecnológicas; y su expansión ocurre en forma tan rápida, variada, necesaria y exitosa, que se hace también necesario, la delimitación, el financiamiento, la implementación física, así como la investigación y el desarrollo. En este trabajo se pretende presentar, a modo de ejemplo, alguna información sobre la actividad en una subárea de la Química, la nanoelectroquímica y cómo se genera esa interrelación, intercambio, mutuo apoyo y éxito común, entre dos subáreas científicas tales como la nanoelectroquímica y la nanomedicina. Es obvio entonces, la amplitud y composición de los campos de la nanociencia y nanotecnología, y lo valiosa de la actividad conjunta, multidisciplinaria, variada, para diversas soluciones científico-técnicas requeridas.

Palabras clave: Nanoelectroquímica, Electroanálisis, Nanomedicina, Biosensores, Sensores electroquímicos.

Abstract

There is a successful and fruitful relationship and support between nanoscience, nanotechnology and their different scientific and technological branches; and it spreads so fast, so rapidly, in such a successful variety of ways, that it is also necessary, the delimitation, financial support, physical facilities for implementation, research and development. This paper intends to present, as an example, some information about the activity in a sub-area of chemistry, nanoelectrochemistry, and how the interrelation, exchange, mutual support and common success are generated between two scientific sub-disciplines such as nanoelectrochemistry and nanomedicine. It is relevant then, the breadth and content of the fields of nanoscience and nanotechnology, as well as the value of joint, multidisciplinary, diverse kind of activities, for the diversity of scientific-technical solutions demanded.

Key words: Nanoelectrochemistry, Electroanalysis, Nanomedicine, Biosensors, Electrochemical Sensors

Olga P. Márquez: Ph.D. en Electroquímica (Univ. de Southampton, U.K.), licenciada en Química (UCV-ULA), miembro del personal docente y de investigación de la Facultad de Ciencias-ULA. E-mail: olgamq@ula.ve.

Elkis Weinhold: Dra. En Química Aplicada, mención Electroquímica (ULA), Licenciada en Química (ULA), miembro del personal docente y de investigación de la Facultad de Ciencias – ULA. E-mail: elkisweinhold@gmail.com.

Keyla Márquez: MSc. En Electroquímica Fundamental y Aplicada (ULA), Ingeniero Industrial (IUPSM), miembro del personal docente y de investigación del NUAA de la ULA. E-mail: keylaenator@gmail.com.

Jairo Márquez P: Ph.D. en Electroquímica (Univ. de Southampton, U.K.), licenciado en Química (UCV-ULA), miembro del personal docente y de investigación de la Facultad de Ciencias-ULA. E-mail: jamar@ula.ve

Introducción

La nanociencia es el estudio de fenómenos y manipulación de materiales a escalas atómica, molecular y macromolecular, en las cuales sus propiedades difieren significativamente de aquellos que ocurren a mayor escala¹.

Las nanotecnologías son el diseño, caracterización, producción y aplicación de estructuras, dispositivos y sistemas por control de forma y tamaño, a escala nanométrica¹.

La subárea de la electroquímica (nanoelectroquímica)²⁻⁴ en los campos de la nanociencia y nanotecnología (0,2 nm – 100 nm), juega actualmente un muy importante papel, en síntesis, análisis, catálisis, energía, salud, ambiente, electrónica, protección y otros. Así, por ejemplo, hay adelantos en el campo de la energía, en captura, conversión, almacenaje, suministro, detección, dispositivos, usos y aplicaciones (ej. baterías, celdas de combustible, catalizadores, aditivos, lubricantes, combustibles, etc.). La incorporación de materiales nanocatalizadores es también importante en esa área y en la producción de químicos, medicamentos, salud y ambiente. Se sintetizan nanoelectrodos simples y arreglos de nanoelectrodos por sus modernas aplicaciones en imagenología, analítica, síntesis, catálisis y electroquímica física⁵⁻⁷.

La subárea de la medicina (nanomedicina) tiene el potencial de la innovación en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades y otros problemas relacionados con la salud. La Nanomedicina es definida por la Fundación de Ciencia Europea como la Ciencia y Tecnología de diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades, daños traumáticos o lesiones y la preservación y mejora de la salud humana usando el conocimiento y herramientas moleculares del cuerpo humano. Esta incluye nueve sub-disciplinas:

- I. Herramientas analíticas
- II. Nanoimágenes
- III. Nanomateriales y nanodispositivos

- IV. Terapéutica novedosa
- V. Teranósticos
- VI. Sistema de suministro de drogas
- VII. Medicina regenerativa
- VIII. Neuroprótesis
- IX. Cuestiones clínicas, regulatorias y toxicológicas.

La bionanotecnología es utilizada en medicina para el suministro sistemático, selectivo y enfoque de cribado, para el descubrimiento de drogas, para mejoras en el diagnóstico y técnicas terapéuticas, y registro de imágenes a nivel celular y subcelular con una mucho más alta resolución que la resonancia magnética (MRI). Utilizando técnicas de nanofabricación y procesos de autoensamblaje molecular, la bionanotecnología permite la producción de materiales y dispositivos, incluyendo tejidos y andamios de ingeniería celular, motores moleculares, y biomoléculas para sensores, suministro de drogas y aplicaciones mecánicas¹.

La nanotecnología puede ser utilizada para producir dispositivos económicos, pequeños, portátiles, para el diagnóstico menos intrusivo, rápido y garantizado, en pacientes. Los nanomateriales conducen a dispositivos altamente sensibles, importantes en diagnósticos tempranos y tratamientos más efectivos. Avances importantes en la imagenología in vivo también se consigue, de una gran importancia en la detección temprana de enfermedades.

Las propiedades de los nanomateriales pueden ser diferentes en la nanoescala. Los nanomateriales tienen un área superficial inmensa, relativo al mismo material producido a escala mayor. Ello puede hacer al material mucho más reactivo, también afectar su fortaleza y propiedades eléctricas.

Sí las partículas semiconductoras son suficientemente empuñecidas (1-10 nm) aparecen los efectos cuánticos, que limitan las energías a las cuales electrones y huecos pueden existir en dichas partículas, se afectan sus propiedades ópticas, eléctricas y magnéticas, hablamos de Puntos Cuánticos, PCs (Quantum Dots, QDs en inglés). Mediante el control en el tamaño de estas

partículas, éstas pueden emitir o absorber longitudes de onda específicas (colores) de luz. A menor tamaño de la partícula, su emisión estará corrida hacia el azul y a mayor tamaño, su corrimiento será hacia el rojo. Es entonces posible la completa emisión del espectro de luz visible, a partir del mismo material. Los PCs han encontrado aplicaciones en catálisis, energía, sensores, medicina, biología y análisis entre otros⁸.

El desarrollo en las técnicas utilizadas para caracterizar materiales ha conducido a un creciente entendimiento del comportamiento y propiedades de la materia a escalas muy pequeñas, y el creciente conocimiento de la relación entre estructura y propiedades de los nanomateriales ha conducido a mejoras en la producción de materiales y dispositivos con mejor y mayor desempeño y una creciente funcionalidad. En la medida en que el entendimiento de los materiales en la nanoescala y la habilidad adquirida para controlar su estructura mejoren, se tendrá una gran potencialidad para crear una variedad de materiales con características, funciones y aplicaciones novedosas.

Los materiales que poseen tamaño nanoscópico en un solo eje de coordenadas, comprenden: capas, películas delgadas y depósitos superficiales finos. Los que tienen dimensiones nanométricas en dos de los ejes de coordenadas incluyen nanoalambres y nanotubos, mientras que aquellos que son nanoscópicos en las tres dimensiones, son nanopartículas (precipitados, coloides, nanocristales y puntos cuánticos)¹.

La electroquímica juega, en la actualidad, un muy importante papel en nanosíntesis, en mejoras tecnológicas (energía, catálisis, protección ambiental, ciencias de la salud, electrónica, etc.). La catálisis con nanomateriales (nanoelectrocatalisis, en este caso) está también importante en la síntesis de compuestos químicos, farmacéuticos, descontaminantes, igualmente en las áreas de energía, medicina, imagenología, electroquímica física, analítica, etc. En este artículo, se discuten tópicos variados y relevantes, algunos vitales, en el campo de la medicina, donde la nanoelectroquímica hace contribuciones de gran impacto.

Electrosíntesis de Nanomateriales.

El tamaño de los nanomateriales es del orden de magnitud de muchas moléculas biológicas y otras estructuras, y ahora es posible utilizarlos en aplicaciones biomédicas y aplicaciones in vitro e in vivo. En biología, han conducido al desarrollo de dispositivos para diagnósticos, agentes de contraste, herramientas analíticas, aplicaciones terapéuticas, transporte, suministro de drogas, etc.

Los métodos de preparación electroquímica de nanomateriales constituyen una poderosa y útil herramienta por su simplicidad, control, especificidad y economía⁹. Con estos métodos es posible depositar una gran variedad de materiales, de muy distintas formas y desde variadas soluciones. Los nanomateriales híbridos y nanoagregados ofrecen mejoras adicionales en propiedades eléctricas, magnéticas, ópticas, estructurales y mecánicas¹⁰. Técnicas electroquímicas útiles en la preparación de nanomateriales se ilustran en la figura 1.

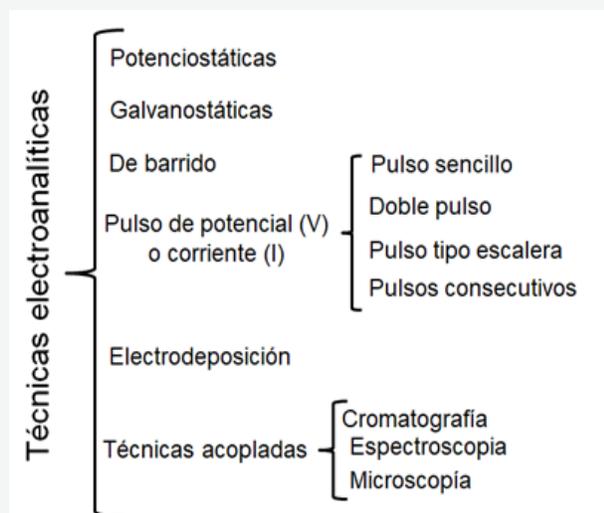


Figura 1.- Técnicas Electroquímicas de uso en Nanoelectroquímica

A modo de ejemplo, se podría mencionar la técnica de síntesis por deposición electroquímica (DEQ); la cual es versátil, económica y controlable, y actualmente muy utilizada en la preparación de nuevos nanomateriales y nanoestructuras. Por esta vía se han preparado nanoestructuras unidimensionales metálicas,

semiconductoras y multicapas metálicas.

La síntesis en plantillas ha mostrado también su versatilidad y simplicidad para la preparación de nanoestructuras unidimensionales. Los métodos electroquímicos son también muy apropiados por la simplicidad, tamaño, bajos requerimientos energéticos y portabilidad de la instrumentación utilizada. Nuevas perspectivas se abren con el desarrollo de nanoelectrodos con propiedades únicas eléctricas y selectivas. Adicionalmente, nuevos desarrollos en Ciencia de los materiales producen nuevas tecnologías que incrementarán las aplicaciones en nanotecnología electroquímica. Las técnicas espectroelectroquímicas complementan también los estudios interfaciales².

La deposición electroquímica es atractiva por su simplicidad y efectividad. La deposición de una capa puede ser hecha con corriente directa (dc) o con corriente alterna (ac) aplicada directamente a los electrodos. La cantidad de material depositado, el espesor de la capa, la longitud de los alambres, dependen del tiempo de deposición sobre la estructura matricial. El material depositado vía electroquímica tiene generalmente estructura cristalina, pero la calidad de las capas obtenidas puede diferir, debido a variación en la velocidad del crecimiento cristalino y creación de semillas del cristal, y cambios en parámetros tales como, densidad de corriente, naturaleza y concentración del electrolito, pH del electrolito, temperatura, presencia de surfactantes, propiedades de matriz, etc.¹¹

Las estructuras a nanoescala permiten una mayor posibilidad de controlar las características del material como su punto de fusión, las propiedades magnéticas y el color, sin cambiar la composición química del material; asimismo, puede mejorar las propiedades ópticas y magnéticas de algunos elementos (nanopartículas de oro, electrodos a partir de nanotubos de carbono, etc.). Es posible utilizar las nanoherramientas para una amplia variedad de aplicaciones, como la detección localizada y temprana de los cambios genéticos y proteicos celulares, la liberación

y administración de medicamentos en sitios y células específicas, como la localización de eventos apoptóticos a través de imágenes por resonancia magnética (MRI), la cartografía del ganglio linfático centinela, la ablación fototérmica de los tumores, entre otros. Algunas de las nanoherramientas descritas en la literatura que brindan beneficios en la medicina, en detección, diagnósticos, tratamientos son: nanotubos de carbón, nanopartículas, nanopartículas paramagnéticas, puntos cuánticos, nanocapsulas, nanosensores, nanochips, nanodispositivos multifuncionales y compactos con nanoherramientas intrínsecas^{12,13}. Se han preparado por vía electroquímica²:

- Nanopartículas (NPs) dispersas (ello puede ser implementado por una de dos vías, electroreducción de complejos metálicos incorporados a polímeros, o por electroreducción directa de iones metálicos o complejos metálicos en solución¹⁴⁻¹⁷; productos cristalinos muy puros pueden también ser obtenidos por electrocristalización.

- Nano-semiconductores cuasi-unidimensionales (1D), en la forma de nanoalambres y nanocintas (una amplia variedad de sensores electroquímicos han sido funcionalizados con NPs, para la detección directa e indirecta de iones metálicos, proteínas, ARN, ADN, a niveles de zeptomoles (10^{-21} moles), y en Bioensayos electroquímicos para proteínas con base en NPs; ha habido también, un esfuerzo considerable para el uso de métodos electroquímicos con NPs, en inmunoensayos electroquímicos¹⁸⁻²⁰.

- Se han electrodepositado nanoestructuras en plantillas de alúmina y policarbonato y se obtiene formación de partículas anisotrópicas con intervalos de tamaño ajustables. (se han preparado por esta vía, nanoalambres de oro, plata, cobre, cobalto, níquel, paladio, platino y seleniuro de cadmio: algunos con propiedades ferromagnéticas y otros pueden usarse para la preparación de semiconductores).

- La síntesis sobre plantillas ha mostrado ser

una vía simple y versátil para la preparación de nanoestructuras unidimensionales (en particular, por deposición electroquímica de materiales en los nanocanales de una plantilla, tal como una membrana polimérica o alúmina anódica porosa (AAP), se han preparado varias nanoestructuras unidimensionales tales como metales, semiconductores y multicapas metálicas).

- La electrodeposición sobre membranas nanoporosas ha proporcionado un método versátil para preparar arreglos verticales de nanoalambres de metales, semiconductores, y polímeros²¹. Plantillas de óxido de aluminio anodizado, OAA, son especialmente adecuadas para aplicaciones a altas temperaturas, ya que son térmicamente estables hasta los 1000 °C²²⁻²⁴.

- Se ha dedicado un gran esfuerzo a la fabricación de nanoalambres metálicos, largos, libres, de diámetro uniforme y a detalles del proceso de la deposición electroquímica de metales en los nanocanales. Se ha encontrado que los nanoalambres individuales son densos y continuos, con diámetro uniforme (60 nm)²²⁻²⁴.

- Se ha estudiado también la influencia del potencial de deposición, otras variables electroquímicas y textura del soporte, sobre las características de la adsorción, actividad catalítica y parámetros del depósito²⁵⁻²⁷ (La nucleación inicial cambia completamente de progresiva en soluciones diluidas a instantánea cuando la concentración se incrementa, ello fue confirmado por microscopía de fuerza atómica, MFA²⁸).

- Se han producido nanohilos de níquel, oro, paladio y platino, por crecimiento electroquímico en una membrana de alúmina; también puntos cuánticos (El crecimiento electroquímico se realiza en una membrana de alúmina que es posteriormente disuelta. Se obtienen nanohilos metálicos de alta pureza).

- Se han crecido nanoestructuras por medio de deposición electroquímica utilizando membranas de óxido de aluminio anodizado como plantillas. Mediante esta última

técnica han sido sintetizados nanoalambres de metales nobles y magnéticos.

Actualmente se desarrollan híbridos nanopartícula/nanotubo; hay interés en el desarrollo de métodos que permitan selectivamente encapsular nanopartículas (NPs) en el interior de los nanotubos de carbono (NTsC) o soportarlas en las paredes exteriores, también se desarrollan nanoestructuras híbridas que incluyen funcionalización con diversos tipos de ligandos²⁹⁻³¹. Las propiedades de transporte de moléculas en las uniones pueden también ser investigadas con electroquímica convencional y electroquímica asistida con métodos e interruptores MCBJ (Mechanically Controllable Break Junction”) y STMBJ (Scanning Tunneling Microscopy Break Junction). El método electroquímico con control mecánico (EC-MCBJ) permite el control de nanobrechas en el intervalo 0-10 nm, con acceso a altos estados de conductancia de uniones moleculares correspondiente a configuraciones estables, mientras que el método electroquímico con microscopía tunel de barrido (EC-STMBJ) puede detectar ambas, altas y bajas conductancias de uniones moleculares³².

En relación con la síntesis de nanoalambres, se encuentran en desarrollo los nanoalambres de composición múltiple, con varios elementos distribuidos de varias maneras: (1) tipo aleación, (2) en capas, (3) corazón-concha, o (4) formando tubos. Así, por ejemplo, los nanoalambres con metales nobles (Ag, Au, Pt, Cu) son importantes en las bioaplicaciones; los óxidos de Co y Ni tienen aplicaciones en electrónica y sensores⁹. Agregados, con estructuras del tipo nanoalambres y nanotubos, en particular de metales y óxidos metálicos tienen propiedades magnéticas y/o conductoras, lo que permite que estos materiales puedan ser manipulados por campos magnéticos externos, lo que extiende sus posibilidades de aplicación.

Por ejemplo, con los bionanocompositos, la biomolécula puede ser pegada al composito o puede ser atrapada por un enlace libre activo. Variaciones en la composición de los nanoalambres causa variación en sus propiedades y también influye en su

afinidad a ciertos enlaces químicos. La electrodeposición también procede en medio no acuoso y es de importancia con elementos raros altamente costosos. La deposición es efectuada, por ejemplo, en un medio electrolítico de acetona, con el método de electrodeposición AC, y una capa sería depositada sobre el electrodo de trabajo; sobre el electrodo secundario, el elemento a depositar es previamente disuelto³³.

Síntesis y arreglos de puntos cuánticos (quantum dots):

Los excitones en los puntos cuánticos tienen una separación promedio entre electrón y hueco referido como el radio del excitón de Bohr. Esta distancia física es diferente para cada tipo de material. En cristales semiconductores que se aproximan a este radio los niveles de energía deben ser tratados como discretos (separación entre niveles de energía, hay un confinamiento cuántico) y llamarse puntos cuánticos³⁴.

Los puntos cuánticos son emisores de luz y son capaces de emitir el espectro completo de luz desde el mismo material, basado en el tamaño de la partícula excitada (distribución de partículas $\approx 10\text{nm}$). Aplicaciones de puntos cuánticos son:

- Dispositivos médicos
- Bioreactivos (diagnósticos clínicos, sensores y análisis)
- Dispositivos orgánicos, moléculas y polímeros, emisores de luz y electroluminiscentes cuando son sometidos a una corriente eléctrica
- En diodos emisores de luz blanca y en la tecnología del color
- En seguridad y marcado de productos
- Impresiones electrónicas
- Otros

Procedimientos importantes para la preparación de puntos cuánticos son

- 1-La preparación nano- de partículas semiconductoras vía química coloidal^{35,36}
- 2-El crecimiento epitaxial y/o muestras patrón a nanoescala, utilizando por ejemplo tecnología litográfica^{37,38}
- 3-Preparación de puntos cuánticos por vía

electroquímica^{14,39-40}

Existe también una demanda por la preparación de puntos cuánticos depositados sobre superficies sólidas para aplicaciones biomédicas^{37,38}. Se requiere también generalmente la preparación de puntos cuánticos hidrofílicos^{41,42} y el uso de plantillas (alumina porosa, gel de polímero, surfactante, carbón activado, fibra de carbón, etc.)^{43,44}.

Nanoelectrodos (estructura y fabricación)

La preparación electroquímica de nanoelectrodos individuales, dispersos y en arreglos, ha sido y continúa siendo ampliamente estudiada, por sus variadas e importantes aplicaciones sociales.

Tres procedimientos importantes a considerar serían (los dos primeros proveen nanoelectrodos individuales, mientras que el tercer procedimiento suministra nanoensambles o nanoarreglos de electrodos⁴⁵.

I-Electrodo nanobanda (por tratamientos químicos o evaporación de películas metálicas).

II-Tratamiento electroquímico de alambres delgados con formación de conos posteriormente aislados^{22, 46-49}

III-Deposición de capas metálicas en membranas poliméricas nanoporosas^{5, 7,50-53}.

Otros procedimientos serían los discos y formas diferentes de nanoestructuras de carbon. Es necesario caracterizar cada electrodo producido: el tamaño y la forma determinan su comportamiento. Son variadas las técnicas de caracterización². Algunas de ellas son^{4,6}:

- Microscopía electrónica
- Voltametría del estado estacionario
- Microscopía de fuerza atómica (MFA)
- Microscopía Electroquímica de Barrido (MEQB).

Hay principalmente dos propiedades que distinguen a los nanoelectrodos de los

electrodos convencionales: una constante RC más pequeña y una transferencia de masa más rápida. El primero permite realizar medidas en soluciones de alta resistencia porque ofrecen menos resistencia; el segundo, debido a la difusión radial, permite respuestas de voltametría mucho más rápidas. Debido a estas y otras propiedades, los nanoelectrodos se utilizan en varias aplicaciones^{1,2,4} tales como:

- Cinética de reacciones rápidas.
- Reacciones electroquímicas
- Estudio de pequeños volúmenes, como células o moléculas individuales.
- Sondas para la obtención de imágenes de alta resolución con microscopía electroquímica de barrido (MEQB).

Arreglo de Nanoelectrodos y Membranas Porosas.

Membranas de Óxido de Aluminio Anódico (OAA) y arreglos de estructuras porosas autoordenadas sobre soporte de aluminio, son apropiadas para múltiples aplicaciones técnicas. Arreglos OAA hexagonales porosos (1011 poros/cm²) son apropiados para la fabricación de arreglos de nanoelectrodos. Los electrodos pueden prepararse por la electrodeposición de oro en los poros del arreglo AAO⁵⁹. El óxido de aluminio poroso se forma durante la anodización de sustratos de aluminio en electrolitos ácidos, a voltajes entre 10-200V.

Vías para la síntesis de membranas nanoporosas son: la síntesis de membranas nanoporosas autoordenadas, crecidas mediante técnicas de anodización electroquímica a partir de láminas de elementos puros (Al y Ti) y, por otra parte, el crecimiento de materiales nanoestructurados mediante técnicas de deposición electroquímica; por ejemplo, estructuras autoensambladas de nanohilos metálicos. La síntesis electroquímica de nanomateriales es actualmente un área de mucha actividad y gran desarrollo, ello debido a su potencialidad, aplicabilidad y economía².

Electrodos modificados con nanopartículas son fabricados por cubrimiento superficial de

un sustrato con nanopartículas metálicas (ej. oro, plata, platino, bismuto). Los electrodos se caracterizan por una alta área superficial efectiva, actividad catalítica, mejoras en transporte de masa, costo reducido, y sensores en análisis por redisolución⁵⁴.

Bio-Nano-Dispositivos electrónicos

El estudio de moléculas de ADN con métodos nanotecnológicos abre las puertas a novedosas aplicaciones en dispositivos nanoelectrónicos y biosensores electroquímicos con base en el ADN⁵⁵.

Se ha estado estudiando también las propiedades eléctricas de moléculas de ADN y nanoestructuras artificiales como electrodos con nanobrechas y arreglos autoensamblados con ADN^{56,57}. La molécula de ADN promete en su uso, en la nanotecnología molecular y nanoelectrónica, sensores químicos y biológicos, en los cuales, la detección es monitoreada eléctricamente^{58,59}. Varios nanomateriales exhiben mejoras en su sensibilidad electroquímica relativo a sus análogos a mayor escala^{51,60}. Medidas directas del transporte electrónico entre moléculas de ADN, utilizando electrodos de nanotubos de carbono y un semiconductor estándar integrado (dispositivo nanoelectrónico) permitieron medir el transporte directo intrínseco de moléculas de ADN⁶¹.

Sensores electroquímicos

Constan esencialmente de dos partes: el elemento de reconocimiento, que interactúa con el analito y concede selectividad al sensor, y el transductor que permite convertir esa interacción en una señal analítica. Cuando el transductor es un electrodo, el sensor será un sensor electroquímico y cuando en el elemento de reconocimiento intervienen especies biológicas se trata de un biosensor.

Un biosensor electroquímico hace posible la combinación de la sensibilidad de las técnicas electroquímicas con la selectividad de los procesos de reconocimiento biológico de una forma sencilla, dando lugar a dispositivos de bajo costo, sobre todo

cuando para su construcción se utilizan como transductores electrodos serigrafados⁶².

La sensibilidad del sensor depende exclusivamente del transductor, de la técnica electroquímica elegida y de la metodología analítica seguida. La preconcentración electroquímica y la catálisis enzimática están llamadas a ser parte fundamental de esa metodología analítica que permita cuantificar bajas concentraciones de analito, ya que los procesos con preconcentración electroquímica son los que presentan límites de cuantificación más bajos en electroanálisis y las catálisis enzimáticas las que más fácilmente pueden ayudar a la amplificación de esa señal analítica. La figura 2 muestra un sensor nanoelectroquímico serigrafado.

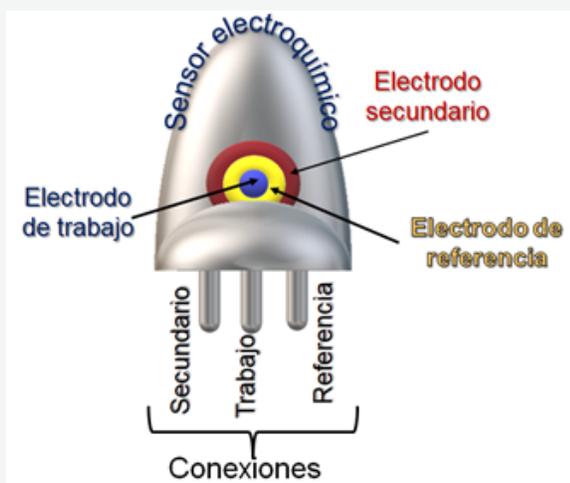


Figura 2.- Tarjeta serigrafada, con tres electrodos.

La biodetección es el campo de detección de moléculas mediante la traducción de señales electroquímicas, ópticas, mecánicas o magnéticas. Estos dispositivos se integran con sistemas microfluídicos, para mejorar la sensibilidad y velocidad del análisis.

Para investigar las propiedades eléctricas de especímenes biológicos individuales y nanométricos, como biomoléculas individuales, existe la necesidad de desarrollar electrodos de dimensiones similares. Estos nanoelectrodos presentan retos tecnológicos en su desarrollo debido a su pequeño tamaño y deben ser optimizados en términos de forma y proximidad.

En cuanto a sensores de ADN,

inmunosensores y biosensores enzimáticos, se desarrollan plataformas nanobioanalíticas basadas en reconocimiento molecular. Estas plataformas permiten la detección de un amplio espectro de antígenos mediante el uso de reacciones de hibridación muy específicas entre cadenas complementarias de oligonucleótidos.

Se diferencian cuatro tipos de nanobiosensores electroquímicos:

conductimétricos, potenciométricos, amperométricos e impedimétricos, según detecten los cambios en la conductividad, en el potencial, en la corriente generada o en la impedancia, respectivamente⁶³. De acuerdo al elemento de reconocimiento biológico presente en el biosensor electroquímico, estos se pueden clasificar a su vez en: enzimáticos, inmunosensores y genesensores. El uso de estos dispositivos electroquímicos permite obtener señales sensibles, de sencilla interpretación y en tiempo real y ofrecen la posibilidad de trabajar con volúmenes pequeños, sin la necesidad de realizar un pretratamiento de la muestra, de ser integrados a kits portátiles que permiten realizar medidas in situ y presentan tiempos de respuesta muy cortos.

Combinan el bajo costo de instrumentación con la versatilidad en el desarrollo de nuevas superficies electródicas destinadas a la detección y/o cuantificación de distintas sustancias químicas y biológicas en muestras de interés médico, farmacéutico y del bioanalítico. Por lo general los nano-biosensores electroquímicos desarrollados emplean nanopartículas (NPs) de carbono, metálicas, magnéticas o nanoestructuras híbridas, sobre las cuales se adsorbe el elemento de reconocimiento biológico^{61,64,65}. Los nanotubos de carbono (CNTs) han despertado gran interés en diversos ámbitos de investigación, en particular en el campo de ciencias de la salud⁶⁶. Por ejemplo, los nano-biosensores electroquímicos basados en (CNTs) tienen una buena capacidad de detección de ADN. Los nanotubos permiten no sólo desarrollar una química específica de inmovilización de secuencias, sino que además actúan como elementos amplificadores de la reacción de

hibridación al permitir un mejor transporte de carga de la reacción desencadenada por el mediador electroquímico. Además, al presentar una mayor superficie específica aumentan notablemente el número de moléculas de ADN que se pueden emplear⁶⁷.

Por otra parte, en el desarrollo de nanobiosensores electroquímicos de interés médico, farmacológico y de bioanálisis es ventajosa la inmovilización de NPs de metales nobles, así como de NPs magnéticas sobre las superficies electródicas ya que, por ejemplo, los anticuerpos, antígenos y enzimas, retienen su actividad en presencia de las NPs⁶⁸.

Los puntos cuánticos son útiles debido a su sensibilidad, en varias aplicaciones médicas³⁴, ello debido a la lejanía de su longitud de onda, de la de emisión; su fotoestabilidad, y su largo fluorescente tiempo de vida.

Lo relativo a la toxicidad de los puntos cuánticos, es de importante consideración, principalmente en ensayos in vivo; se realizan recubrimientos superficiales a estas partículas con cáscaras protectoras, estabilizantes, para su uso subsecuente en bioconjugación con proteínas, péptidos y otras especies, y se recomiendan los puntos cuánticos esféricos cuando se utilizan por biosensibilidad, en solución (PCs coloidales). Se continúan estudios sobre su funcionalización superficial, y mayor conjugación y precisión con biomoléculas. En cuanto a detección de biomoléculas también se requiere el estudio del comportamiento de PCs inmovilizados en variados soportes.

Nanoelectroquímica en nanomedicina

Ciencias de la salud constituye un sector científico-académico-social de la humanidad imprescindible, importante, necesario, de gran actividad y en permanente desarrollo; lo componen áreas de trabajo, investigación, innovación, capacitación, atención y control en seres vivos. Lo componen áreas tales como Medicina, Biomedicina, Enfermería, Farmacéutica, Nutrición, Dietética, Óptica y optometría, Odontología, Fisioterapia,

Psicología, entre otros. Este trabajo se limita, ahora, al área médica; la nanomedicina en particular y su interrelación con la subárea química, la nanoelectroquímica.

Los desarrollos tecnológicos logrados estas últimas décadas en caracterización de materiales, han conducido al conocimiento y entendimiento del comportamiento y propiedades de la materia a la nanoescala. Ello ha conducido a su vez, a la producción de materiales y dispositivos con mejoras en su funcionamiento, propiedades y aplicaciones¹.

La nanoelectroquímica es un área de investigación activa y versátil, en desarrollo y con potencialidad en el campo médico y de la salud en general. Grandes avances aparecen, otros están en desarrollo y muchos se proyectan a futuro. Hay aportes en nanoelectroanalítica, nanoelectrocatalisis, nanodetección, nanodiagnósticos, nanotratamientos, nanocuras, nanodispositivos y otros nanoaportes.

Las tablas I y II resumen aspectos sobre algunos tópicos en los cuales se presenta esa interrelación, apoyo y complementación, y se amplía luego la información en la sección de Nanosensores Electroquímicos y otras aplicaciones.

Con la Tecnología Laser se ha logrado la miniaturización de electrodos disco, con aplicaciones en:

- “Detección in vivo” de neurotransmisores⁸⁸ con un reducido riesgo de daño cerebral
- Proceso de monitoreo en el interior celular⁸⁹
- Exacto suministro de droga⁹⁰
- Caracterización electroquímica de nanoestructuras por microscopía electroquímica de barrido⁹¹.

Como resultado de la versatilidad y variedad de dispositivos nanoelectrónicos, estos han sido empleados en la detección de un amplio rango médico, desde moléculas pequeñas (dopamina, histamina, etc.) hasta objetivos más complejos (bacterias, drogas farmacéuticas, etc.). Los biosensores en base a enzimas son de gran interés, motivado a

Tabla I.- Aplicaciones Nanoelectroquímicas (NEQ) en Nanomedicina (NMED).

| Aplicaciones | Características | Referencias |
|--|--|--|
| Detección | ❖ Detección temprana localizada de cambios genéticos y protéicos celulares | 69 y referencias contenidas allí |
| Detección | ❖ Virus del Papiloma Humano. ❖ Salmonela. ❖ Escherichia Coli | 70 71,72 73 |
| Prevención Detección, Diagnóstico, Tratamientos | ❖ Nanochips ❖ Nanosensores ❖ Nanodispositivos ❖ Otras nanoherramientas para detección, diagnósticos y tratamientos en Medicina | 74 |
| Nanosensores electroquímicos | ❖ Detección de iones metálicos, proteínas, ADN, ARN, | 75,76 y referencias contenidas allí. 77,78 |
| Bioensayos electroquímicos | ❖ Proteínas | 79 |
| Inmunoensayos | ❖ Inmunosensor en muestras de orina en humanos (detección de antígenos) ❖ Detección de proteína marcadora de antígeno carcinoembrionario | 80 |
| Electroquímica y EQ asistida | ❖ Transporte de moléculas en uniones, ej. ADN ❖ Bioaplicaciones, aplicaciones en electrónica, sensores | 81 82 |
| Microscopía electroquímica | ❖ Microscopía de células epiteliales en mamas humanas ❖ Implantes temporarios | 83 |
| Espectroscopía de barrido electroquímico | ❖ Topografía superficial y electroquímica celular. ❖ Útil en medidas de proteínas de membrana, detección de neurotransmisores y mapeado químico de interfases. ❖ Implantes temporarios | 83, 84 |
| Puntos Cuánticos | ❖ Detección de drogas y enfermedades en etapas tempranas | 85 |
| Tratamientos | ❖ Liberación y administración de medicamentos en sitios y células específicas | 86, 87 |

la selectividad de enzimas como elementos de bioreconocimiento⁹²; ello, sumado al desarrollo nanoelectroquímico, ha conducido a la preparación de biosensores altamente específicos y sensibles. La incorporación de electrodos nanoalámbricos, fabricados utilizando un proceso litográfico e-haz/óptico se ha utilizado para detectar glucosa a niveles 10 uM, utilizando un método de detección mediada⁹³. La incorporación de nanomateriales (nanotubos de carbón⁹⁴, nanobarras⁹⁵, nanopartículas de oro,

nanocapas de óxido de níquel⁹⁶, cobre nanoporoso modificado con multicapas de nanotubos de carbón⁹⁷, arreglo de nanoalambres de silicio decorado con nanopartículas de oro) han mostrado ser exitosas para la detección de glucosa a bajas concentraciones.

Muchos nanomateriales y combinación de ellos (nanopartículas^{98,99}, nanobarras¹⁰⁰, nanotubos¹⁰¹, grafenos¹⁰², etc.) han sido utilizados para el desarrollo de

Tabla II.- Aplicaciones Nanotecnológicas (incluye NEQ) en Cáncer¹⁰³

| Tipos | Posibles aplicaciones |
|----------------------|--|
| Voladizos | <ul style="list-style-type: none"> ❖ Cribado a gran escala ❖ Detección de biomarcadores ❖ Detección de mutaciones, SNPs ❖ Perfiles de expresión |
| Nanotubos de Carbono | <ul style="list-style-type: none"> ❖ Detección de mutaciones, SNPs ❖ Detección de biomarcadores |
| Dendrímeros | <ul style="list-style-type: none"> ❖ Secuestro específico ❖ Sistemas de liberación controlados ❖ Agentes de contraste (imagen) |
| Nanocristales | <ul style="list-style-type: none"> ❖ Mejora de la formulación para principios activos poco solubles |
| Nanopartículas | <ul style="list-style-type: none"> ❖ Terapéutica multifuncional ❖ Sistemas de liberación dirigidos ❖ Resonancia magnética nuclear (RMN) ❖ Ultrasonidos ❖ Informadores de la apoptosis ❖ Angiogénesis, etc. |
| Nanocortezas | <ul style="list-style-type: none"> ❖ Extirpación térmica de tejidos tumorales profundos ❖ Imagen tumoral específica |
| Nanocables | <ul style="list-style-type: none"> ❖ Cribado a gran escala ❖ Detección de biomarcadores ❖ Detección de mutaciones, SNPs ❖ Perfiles de expresión |
| Puntos cuánticos | <ul style="list-style-type: none"> ❖ Detección óptica de genes y proteínas en modelos animales y ensayos celulares ❖ Visualización de los ganglios linfáticos y tumorales |

inmunosensores basados en espectroscopía de impedancia electroquímica (EIE); ellos suministran y mejoran el microambiente, la estabilidad y funcionamiento del biosensor; mejoran las propiedades resistivas, capacitivas y sensibilidad del electrodo debido a su alta conductividad, y permiten la inmovilización de una gran cantidad de anticuerpos relativo a electrodos planares convencionales. Las técnicas voltamétricas son también utilizadas en la detección de los inmunosensores nanoelectroquímicos. Con Voltametría Cíclica y sobre electrodo de grafeno con nanopartículas de oro inmovilizadas, se detectaron biomarcadores de cáncer (tabla II)¹⁰³ y son variadas las nanotecnologías con aplicaciones en cáncer¹⁰⁴.

Nanosensores Electroquímicos

La combinación de varios nanomateriales con enzimas, ha conducido al desarrollo de nanoarreglos multifuncionales con propiedades electrónicas novedosas. Estos acoplamientos con alta sensibilidad y estabilidad convierten a los biosensores electroquímicos en dispositivos avanzados, en bioensayos. La integración de tecnologías conducirá a biosensores ultra sensibles, relevantes al diagnóstico, terapia, control de drogas, de interés en salud humana¹⁰⁵. Los elementos de un biosensor electroquímico típico se muestran en la figura 3, lo componen el elemento de reconocimiento (bioreceptor) y el transductor electroquímico de respuesta^{106,107}.

En relación con la preparación de nanodispositivos, técnicas importantes de fabricación las constituyen el uso de deposición metálica, metal nanoestructurado sobre una superficie e impresión litográfica (e-beam lithography). Ello ha sido utilizado, por ejemplo, en el diseño y construcción de nanobiosensores (detección de biomoléculas), dispositivos para análisis bioquímicos y diseño y rápida fabricación de prototipos de sistemas nanofluidicos¹⁰⁸.

Se preparan nanoelectrodos para sondear entornos microscópicos. Las sondas, basadas en nanotubos individuales, pueden usarse para la detección electro y bioquímica. La posición de los nanoelectrodos puede controlarse con mucha precisión. El proceso produce nanoelectrodos con un diámetro de 100 nanómetros, y una longitud de 30 micras. Los nanoelectrodos ofrecen nuevas oportunidades para la detección electroquímica en los ambientes intracelulares. Se intenta lograr que la sonda pueda penetrar a través de la membrana celular de una célula viva sin dañarla¹⁰⁹.

Los sensores electroquímicos impresos molecularmente (MIECSs)¹¹⁰ han recibido atención debido a su alta sensibilidad y selectividad, bajo costo y la posibilidad de miniaturización y automatización. Para MIECSs, los MIP (polímeros molecularmente impresos) se presentan en forma de partículas o películas delgadas depositadas sobre los electrodos, las cuales se preparan por electropolimerización de monómeros como pirrol, anilina, o-fenilendiamina (o-PD), p-aminobencenotiol (p-ATP) y 3,4-etilendioxitiofeno (EDOT)¹¹¹ y sistemas misceláneos como monocapas autoensambladas (SAM), sol-geles y polímeros preformados. Según la señal de respuesta, tal como fue reseñado antes, los sensores electroquímicos se pueden clasificar principalmente en los siguientes cuatro tipos: corriente eléctrica (amperometría y voltametría), potenciometría (electrodos selectivos de iones y transistores de efecto de campo), capacitancia/Impedancia y conductividad¹¹ (figura 4). Su capacidad de reconocimiento se basa comúnmente en polímeros que se encuentran cubriendo

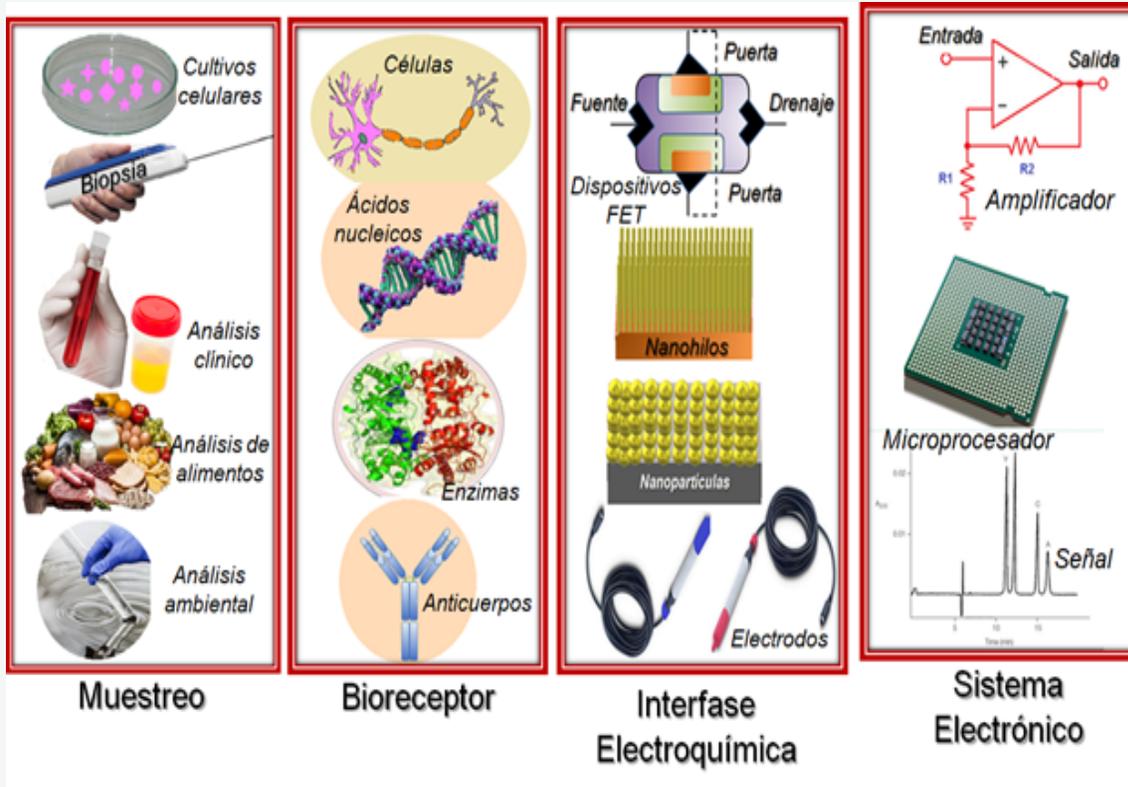


Figura 3.- Componentes de un Biosensor Electroquímico.

la superficie de transductores en forma de monolitos o membranas, y las señales del transductor electroquímico se derivan de los analitos mismos, sondas electroquímicas, o la unión de analitos a MIP, (dando como resultado la cuantificación de los analitos de interés.

A pesar de que se han descrito numerosas aplicaciones analíticas de la tecnología de impresión molecular, el uso de los MIPs en farmacología y química medicinal resultan las más atractivas. El empleo de estos materiales como dispensadores de medicamentos en forma controlada (drug-deliverers) es de principal importancia debido a la simpleza de la técnica y los beneficios terapéuticos que brinda.

La habilidad del polímero molecularmente impreso para unirse al analito (principio activo) de interés con elevada afinidad ha permitido su aplicación, por ejemplo, como excipiente. La permeabilidad a través del material impreso será más lenta que la que ocurre si se utilizase uno no impreso; de esta forma, es posible extender el perfil de liberación del principio activo modificando la composición del polímero empleado¹¹²; pero el potencial de estos materiales va más allá. Recientemente, se están llevando a cabo investigaciones que pretenden utilizar polímeros impresos como portadores inteligentes de medicamentos.

Una de las formas más sencillas de hacerlo consiste en liberar el producto mediante un

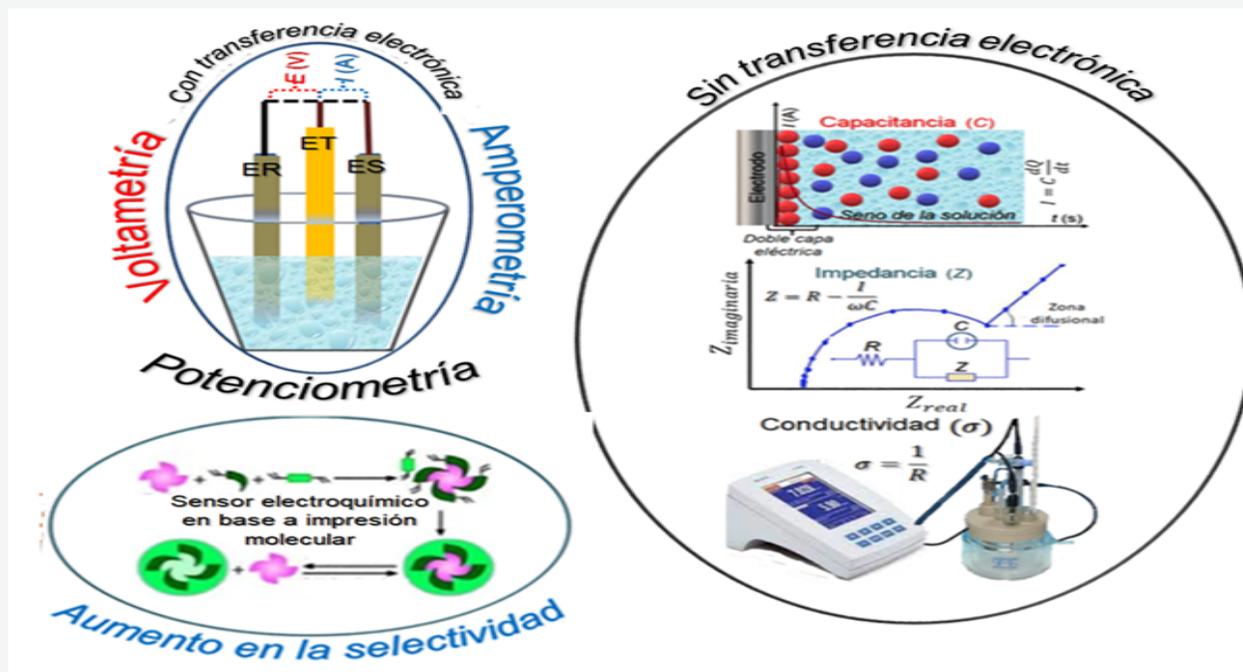


Figura 4.- Diagrama de los principales tipos y mecanismos básicos de sensores electroquímicos impresos molecularmente (MIECs).

desplazamiento competitivo del mismo con una molécula estructuralmente análoga, que actuaría como activador de la dosificación.

Alternativamente, podrían diseñarse polímeros impresos con capacidad de liberar el medicamento al reaccionar con una molécula diferente, que sería el activador en este caso¹¹⁰. En teoría, sería incluso posible que este diseño de los polímeros impresos permitiera la liberación del medicamento

en el interior de determinadas células, convirtiéndose en una poderosa herramienta contra enfermedades como las producidas por algunos virus o ciertos tipos de cáncer¹¹³.

En relación con el campo médico, las nanopartículas esféricas son las más ampliamente desarrolladas y utilizadas¹¹⁴. Las nanopartículas pueden ser preparadas con el uso de componentes metálicos, óxido metálico-cerámica, polímero,

carbono, aleación, composito, núcleo-concha, componentes biológicos. Los puntos cuánticos han sido también muy investigados¹¹⁵: Otras aplicaciones de hecho son:

I. La detección del anión sulfuro es de importancia desde un punto de vista biomédico, medioambiental e industrial, ello debido a su toxicidad. La exposición continua y en altas concentraciones al sulfuro puede causar problemas fisiológicos y bioquímicos. Son variados los métodos existentes aplicables para su detección, entre ellos los métodos electroquímicos^{116,117}.

Recientemente han sido utilizados semiconductores nanocristalinos (Puntos cuánticos (PCs)) por su alto rendimiento cuántico, buena estabilidad fotoquímica, ancha banda de excitación y angosta barra de emisión, longitud de onda de emisión dependiente del tamaño y altamente efectivo corrimiento Stokes¹¹⁸.

II. Los nanoalambres se comportan como sensores altamente sensibles, capaces de detectar partes por billón de químicos nocivos; son también altamente eficientes en la conversión de calor a electricidad, o actuando como minienfriadores. Se han crecido recientemente nanoalambres y transferidos a chips plásticos flexibles, para biosensores implantables o fuentes de energía^{119,120}.

III. Puntos Cuánticos en Biomedicina. En este caso, los puntos cuánticos no están embebidos en una matriz, sino que son cristales independientes, pero su fundamento y sus propiedades físicas son las mismas. Los puntos cuánticos emiten luz brillante y muy estable. Con ellos se obtienen imágenes de mucho contraste usando láseres menos potentes, y no existe el temor de que se apaguen. Además, la longitud de onda tan específica a la que brillan evita las superposiciones, y permite teñir a la vez muchas más estructuras que con los métodos de tinción tradicionales. Un punto cuántico confina los electrones a una región muy pequeña y usualmente un fotón de una determinada longitud de onda puede excitar al electrón y provocar un salto energético, permitiendo la detección de longitud de onda

de la radiación emitida. El confinamiento electrónico en un punto cuántico, permite al cristal sensor fotones de una longitud de onda particular. Las propiedades sensoras de luz en nanosensores es entonces ubicada por cambios en las dimensiones del nanocristal. Un logro importante ha sido el descubrimiento de que los puntos cuánticos enlazados con un péptido particular tienen la capacidad de entrar en las células rápidamente y ser liberados cuarenta y ocho horas después, esta tecnología podría aplicarse para el desarrollo y la administración de nanopartículas para desactivar objetivos específicos en células alteradas¹²¹.

IV. Nanopartículas de plata: pueden ser crecidas como hexágonos, tubos, triángulos, esferas o dodecaedros con iluminación verde, roja, naranja, violeta y azul sobre el líquido que las contiene¹²². El cambio en la forma de las nanopartículas es importante a causa del cambio en propiedades. Por ejemplo, nanopartículas de plata son utilizadas para hacer cubiertas bacterio asesinas y las partículas truncadas triangulares son las más mortíferas. El proceso convencional para dar forma a las nanopartículas es crecerlas a una temperatura específica, pero variaciones rápidas de temperatura tienden a producir una mezcla de formas. Una selección cuidadosa de nanopartículas es de interés en sensibilidad y diagnóstico médico.

V. El método de reducción eléctrica (depletion method) para generación de puntos cuánticos tiene ventajas tales como afinación, bordes confinados, buen control y uniformidad, produce millones de puntos cuánticos con facilidad, precisión y controlabilidad, lo que brinda variadas aplicaciones en muchas áreas. Los puntos cuánticos han recibido mucha atención científica motivado a sus valiosas aplicaciones en estudios de física, química, medicina, ingeniería, computación, imagenología biológica, nanoelectrónica, fotónica, y otros.

VI. Terapia Fotodinámica de Cáncer: Una aplicación importante de porfirinas solubles en agua es la terapia fotodinámica (TFD)^{4,102,105}. La terapia fotodinámica y

la diagnosis del cáncer consisten en la inyección intravenosa de una solución de hematoporfirina, que se acumula en el tejido canceroso 24 a 48 horas desde la inyección. La exposición del tejido a la luz generada por el Laser (630nm) conduce a la destrucción del tumor y no causa daños a los tejidos sanos. Son dos las vías electroquímicas propuestas como mecanismo de destrucción del tumor. Una teoría asume que durante la irradiación del tejido (con una alta cantidad de hematoporfirina acumulada por laser de Krypton o Neodimio), la hematoporfirina excitada puede transmitir energía al oxígeno molecular y como consecuencia se genera oxígeno singlete capaz de destruir el tejido cancerígeno. La segunda explicación se basa en la presencia del ión peróxido (generado por transferencia electrónica o formación del radical oxidrilo). Los dos mecanismos son posibles y dependen del tipo de sustrato (tejido canceroso), la estructura química de la

porfirina y el grado de su agregación. Mejoras en el efecto fotocatalítico de nanopartículas, en cáncer de piel y otros tipos, han sido demostrados². Oligonucleótido ADN covalentemente unido a nanopartículas de TiO_2 ha mostrado tener una única propiedad de una luz-inducible ácido nucleico endonucleasa, nueva herramienta de terapia genética. También, la preparación de puntos cuánticos de TiO_2 , de pequeño tamaño sobre sustratos, garantiza efectos cuánticos y alta actividad, mientras que puntos cuánticos con alta densidad, provee la base para miniaturización de dispositivos y creciente capacidad de actuación³⁹. La modificación de un electrodo con TiO_2 mejora el desempeño de enzimas catalíticas para aplicaciones en biosensores³⁴.

VII. Los métodos electroquímicos se combinan con métodos de unión de ruptura controlable mecánicamente (EC-MCB) o

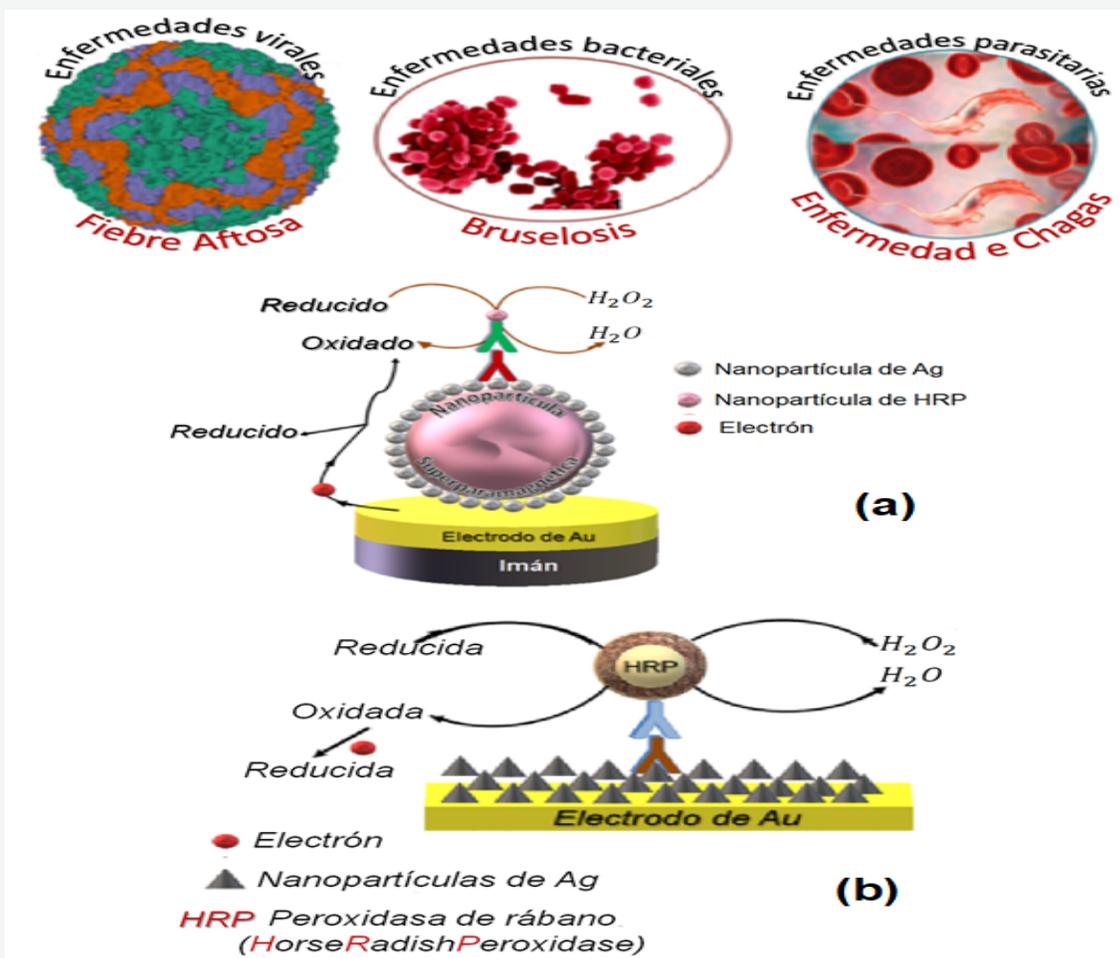


Figura 5.- Biosensores y enfermedades infecciosas¹²⁴, modificada.

microscopía de túnel de barrido (STM) unión de ruptura (EC-STMBJ) para fabricar contactos de puntos metálicos y uniones metal/molécula/metal (ver sec. IV, electro-síntesis de nanomateriales)¹²³. La electroquímica ofrece un enfoque alternativo, fácil y controlable para fabricar nanocables y nanoespacios metálicos. Se han empleado varios métodos electroquímicos para fabricar brechas a nanoescala en chips para la construcción e investigaciones de contactos atómicos metálicos y uniones moleculares. Además, la electroquímica también se ha utilizado para controlar el transporte eléctrico de nanocables atómicos metálicos y uniones moleculares. Los enfoques que combinan los métodos convencionales MCBJ y STMBJ con técnicas electroquímicas se denominan respectivamente EC-MCBJ y EC-STMBJ.

VIII. Finalmente, es preciso referirse a la aplicación de biosensores en enfermedades infecciosas, con detección electroquímica. Se hace referencia a enfermedades virales, bacterianas y parasitarias¹²⁴ y la utilización de nanosensores electroquímicos con incorporación de nanopartículas magnéticas (a) o con electrodos funcionalizados (b) (figura 5).

Son amplias y variadas las investigaciones que se adelantan en el desarrollo y avances de dispositivos y nanosensores en diversas detecciones médicas¹²⁵ y en ese sentido, varios nanobiosensores han sido utilizados en la detección del COVID-19. Se ha desarrollado un chip (sensor electroquímico) con buenas propiedades (trabajo a buen tiempo de respuesta, < 5 min, fácil de operar, bajo costo, cuantitativo, base de papel). Este fue desarrollado para la detección digital de material genético SARS-CoV-2. El sensor mostró 100% sensibilidad, exactitud y especificidad¹²⁶.

Para la detección selectiva de especies reactivas de oxígeno (ROS) en saliva se diseñó un sensor electroquímico que detecta el nivel ROS de un paciente infectado con COVID-19, como indicador de una disfunción pulmonar inducida por el virus, que fuerza la sobreproducción mitocondrial de ROS¹²⁷.

Biosensores base-grafeno son utilizados

para pruebas y avances en detección de glucosa en sangre, velocidad de respiración, temperatura corporal, presión sanguínea, virus, moléculas pequeñas, interacciones proteínicas y sensor de alérgenos¹²⁸. Cuando un transistor de grafeno de efecto de campo es acoplado con un sensor base CRISPR-Cas9, este será capaz de detectar genes objetivo sin amplificación, y puede ser considerado para objetivos virales, tales como los ácidos nucleicos de SARS-CoV-2¹²⁹.

Los electrodos en base a nanomaterial, conectados a dispositivos electrónicos pueden ser utilizados para monitoreo en el área de salud, por lectura en la comunicación inalámbrica de la señal de salida y procesamiento de la señal en un teléfono inteligente o computadora¹³⁰. Información médica AI (asistida por inteligencia artificial) puede ser utilizada para el diagnóstico y monitoreo de COVID-19 de manera personalizada¹³¹, involucrando un teléfono inteligente. Este sistema de monitoreo ha elevado su demanda debido al proceso inalámbrico y motivado a que la infección SARS-CoV-2 puede ser asintomática¹³². Investigadores han creado un sistema de monitoreo basado en software, que puede ser utilizado para detectar COVID-19, por consideración de las funciones respiratoria y cardiovascular, por su alta relación con este virus¹³³.

El SARS-CoV-2 puede expandirse por la respiración. Por ello, se están desarrollando máscaras inteligentes faciales con arreglos de nanoalambres conductores de alta densidad, igualando en tamaño a los virus, implantando un circuito miniaturizado de impedancia y un inmunosensor de impedancia. Para la manipulación y detección de infecciones respiratorias, se ha suministrado una herramienta POC (point of care) sensible y accesible, como una combinación de un nanosensor y una careta facial (figura 6)^{134,135, 136}.

El arreglo Nanopartículas metálicas (Au)-Orgánico, en presencia de SARS-CoV-2 cambia la coloración de las nanopartículas permitiendo la detección del virus.

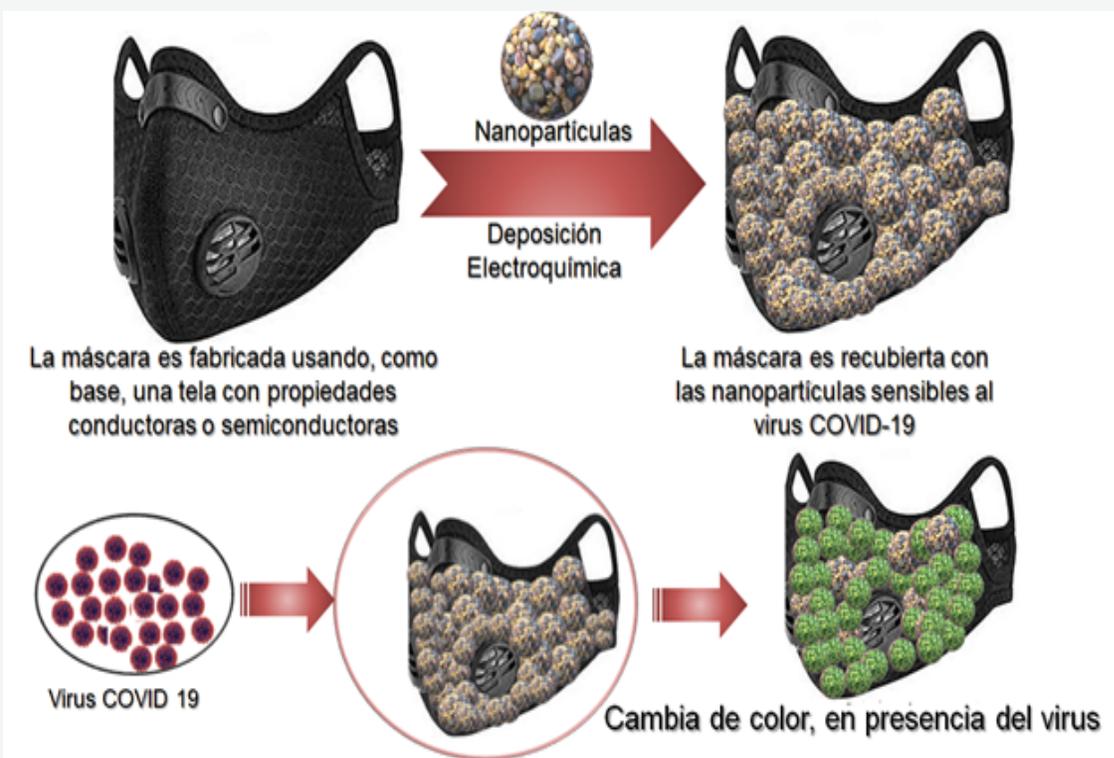


Figura 6.- Funcionamiento de un nanobiosensor tapabocas¹³⁵, modificada.

CONCLUSIONES

- El campo médico y el subcampo de la nanomedicina, y en concreto sus actividades, son fundamentales e imprescindibles en las sociedades, y, sumado a sus propias actividades y logros, son muchas las áreas y subáreas de otros campos científicos, que realizan aportes con mucho interés por hacer contribuciones al mismo.
- Los aportes de la nanomedicina y de subáreas como la nanoelectroquímica, confirman y hacen prever nuevos aportes y soluciones a problemas de salud y médicos en concreto, en el futuro inmediato y al más largo plazo.
- La nanoelectroquímica es actualmente una disciplina de mucha actividad y gran desarrollo, ello debido a su potencialidad, aplicabilidad y economía. Es importante su contribución en la síntesis de nanomateriales, puntos cuánticos, nanoelectrodos, nanodispositivos varios, nanosensores y otros nanoarreglos, valiosos y útiles, en diversos campos y ramas científico-tecnicas, y nos referimos en particular, a ciencias de la salud y campo médico.

RECONOCIMIENTO

Este artículo está dedicado a la memoria del Dr. Oscar Marino Alarcón Corredor[†], destacado y abnegado investigador de la Facultad de Medicina de la ULA, quien nos impulsó a incursionar en el fascinante mundo de la bioquímica.

Referencias

- 1.- Nanoscience and Nanotechnologies. (2004). The Royal Society & The Royal Academy of Engineering. Science Policy Section. The Royal Society 6–9 Carlton House Terrace. London SW1Y 5AG email nano@royalsoc.ac.uk ISBN 0 85403 604 0.

- 2.- Márquez J, Márquez OP. (2015). Nanotecnología y Electroquímica (Cap.5) (en Nanotecnología: Fundamentos y Aplicaciones). Revista de Química-Universidad de los Andes-Mérida, Venezuela.
- 3.- Murray RW. (2008). Nanoelectrochemistry: Metal Nanoparticles, Nanoelectrodes and Nanopores. *Chem. Rev.*, 108, 2688-2720.
- 4.- Velmurugan J, Mirkin MV. (2010). Fabrication of Nanoelectrodes and Metal Clusters by Electrodeposition. *Chem. Phys. Chem.*, 11, 3011–3017.
- 5.- Penner RM, Martin CR. (1987). Preparation and Electrochemical Characterization of Ultramicroelectrode Ensembles. *Anal. Chem.*, 59, 2625-2530.
- 6.- Riveros G, Green S, Gómez H, Marotti RE, Dalchiele EA. (2006). Silver nanowire arrays electrochemically grown into nanoporous anodic alumina templates. *Nanotechnology*, 17(2), 561–570.
- 7.- Doescher MS, Evans U, Colavita PE, Miney PG, Myrick ML. (2003). Construction of a Nanowell Electrode Array by Electrochemical Gold Stripping and Ion Bombardment. *Electrochem. Solid-State Lett.*, 6, C112-C115.
- 8.- Drummen GPC. (2010). Quantum Dots—From Synthesis to Applications in Biomedicine and Life Sciences. *Int. J. Mol. Sci.*, 11, 154-163; doi:10.3390/ijms11010154.
- 9.- Kalska-Szostko B. (2012). Electrochemical Methods in Nanomaterials Preparation. *Recent Trent in Electrochemical Science and Technology*, Dr. Ujjal Kumar Sur (Ed.), ISBN: 978-953-307-830-4, InTech.
- 10.- Romero PG, Sanchez C. (2003). Functional hybrid materials. Wiley Weinheim pag 86. Wu Y, Xiang J, Yang C, Lu W, Liber MC. (2004). *Nature* 430, 61.
- 11.- Szczepaniak W. (2012). Manual de galvanoplastia. Métodos instrumentales en el análisis químico, 8ª ed. Editorial científica PWN W-wa., {Varsovia} ISBN 978-83-01-14210-0.
- 12.- Méndez BA, Muñoz CP. (2012). Nanochips y nanosensores para el diagnóstico temprano de cáncer oral: una revisión. *Univ Odontol.* 31(67): 131-147.
- 13.- Márquez E, Hernández D, Prado M, Soler F, Pérez M. (2021). Las Nanopartículas y sus Aplicaciones Biomédicas. Universidad de Extremadura. Servicio de publicaciones. Cáceres España. pp 1-76 I.S.B.N.: 978-84-09-25218-3 (edición digital)
- 14.- Márquez J, Márquez OP. (2012). Electrochemical synthesis of micro- and nano-electrodes and arrays. Analytical applications. In: *Recent Advances in Electrochemical Research*. Cap 1, R. Tremont (Ed.), Transworld Research Network, India. Cap 1, 1-37.
- 15.- Murray RW. (2008). Nanoelectrochemistry: Metal Nanoparticles, Nanoelectrodes and Nanopores. *Chem. Rev.* 108, 2688-2720.
- 16.- Penner RM, Heben MJ, Longin TL, Lewis NS. (1990). Fabrication and use of nanometer-sized electrodes in Electrochemistry. *Science.* 250, 1118-1121.
- 17.- Wang ZL. (2003). Nanobelts, Nanowires and Nanodiskettes of Semiconducting Oxides – from materials to nanodevices. *Adv. Mater.* 15, 432-436.

- 18.- Núñez RO, Jáuregui Haza UJ. (2012). Las Nanopartículas como portadores de fármacos: Características y perspectivas. CENIC. 3(43), 43-68.
- 19 Conde J, Veigas B, Giestas L, Almeida C, Assunção M, Rosa J, Baptista PV (2012). Noble Metal Nanoparticles for Biosensing Applications. Sensors 12(2):1657-87.
- 20.- Bruls DM, Evers TH, Kahlman JAH, van Lankvelt PJW, Ovsyanko M, Pelssers EGM, Schleipen JHB, de Theije FK, Verschuren CA, van der Wijk T, van Zon JBA, Dittmer WU, Immink AHJ, Nieuwenhuis JH, Prins MWJ. (2009). Rapid integrated biosensor for multiplexed immunoassays based on actuated magnetic nanoparticles. Lab. Chip. 9, 3504–3510.
- 21.- Boo H, Kim H. (2001). Electrochemical preparation of nanosize porous platinum films and their properties. Anal. Sci. (17), A77-A80.
- 22.- Meng G, Cao A, Cheng JY, Vijayaraghavan A, Jung YJ, Shima M, Ajayan PM. (2005). Ordered Ni nanowire tip arrays sticking out of the anodic aluminum oxide template. J. Appl. Phys. 97(6), 064303-064305.
- 23.- Gómez H, Riveros G, Cortés A, Marotti RE, Dalchiele EA. (2005). Crystallographically-oriented single crystalline copper nanowire arrays electrochemically grown into nanoporous anodic alumina templates. Applied Physics A. 81, 17-24.
- 24.- Riveros G, Green S, Gómez H, Marotti RE, Dalchiele EA. (2006). Silver nanowire arrays electrochemically grown into nanoporous anodic alumina templates. Nanotechnology. 17 (2), 561–570.
- 25.- Márquez OP, Salazar E, Márquez J, Martínez Y, Manfredy L. (2016). Evaluación de nanopartículas de Pt/Rh/Ru depositadas sobre carbón vítreo como catalizador para la electrooxidación de metanol. Equilibrium 1:39-63.
- 26.- Márquez OP, Mubita T, Márquez J. (2012). Preparación de electrocatalizadores Ru/Pd/Mo para La oxidación de moléculas orgánicas pequeñas. Editorial Académica Española. Alemania. ISBN-13: 978-3847364634, ISBN-10: 3847364634. 84 pags.
- 27.- Márquez OP, Márquez J. (2018). Solid Catalysts for Renewable Energy production. Chapter 11 in Synthesis of electrocatalysts for electrochemistry in energy. IGI-global, (S González & F Imbert, Eds.), PA, USA.
- 28.- Barin CS, Correia AN, Machado SA, Avaca LA. (2000). The Effect of Concentration on the Electrocrystallization Mechanism for Copper on Platinum Ultramicroelectrodes. J. Braz. Chem. Soc. 11(2), 175-181.
- 29.- Arrigan DWM. (2004). Nanoelectrodes, nanoelectrode arrays and their applications. Analyst. 129, 1157-1165.
- 30.- Gong K, Yan Y, Zhang M, Su L, Xiong S, Mao L. (2005). Electrochemistry and Electroanalytical Applications of Carbon Nanotubes: A Review. Analytical Science. 21, 1383-1393.
- 31.- Thostenson ET, Ren ZF, Chou TW. (2001). Advances in the science and technology of carbon nanotubes and their composites: a review. Compos. Sci. Technol. 61, 1899–1912.
- 32.- Tian JH, Yang Y, Zhou XS, Schöllhorn B, Maisonhaute E, Chen ZB, Yang FZ, Chen Y, Amatore C, Mao BW, Tian ZQ. (2010) Electrochemically Assisted Fabrication of Metal Atomic

Wires and Molecular Junctions by MCBJ and STM-BJ Methods. Chem. Phys. Chem. 11, 2745 – 2755.

- 33.- Kalska-Szostko B, & Brancewicz E, Olszewski W, Szymański, K, Sidor A, Sveklo J, Mazalski, P (2009). Electrochemical Preparation of Magnetic Nanowires. Solid State Phenomena. 151. 190-196.
- 34.- Drbohlavova J, Adam V, Kizek R, Hubalek J. (2009). Puntos cuánticos: caracterización, preparación y uso en sistemas biológicos. Int. J. Mol. Sci. 10, 656-673.
- 35.- Mahler B, Spinicelli P, Buil S, Quelin X, Hermier JP, Dubertret B. (2008). Towards non-blinking colloidal quantum dots. Nat. Mater. 7, 659-664.
- 36.- Shi YF, He P, Zhu XY. (2008). Photoluminescence-enhanced biocompatible quantum dots by phospholipid functionalization. Mater. Res. Bull. 43, 2626-2635.
- 37.- Bodas D, Khan-Malek, C. (2007). Direct patterning of quantum dots on structured PDMS surface. Sens. Actuator B-Chem. 128, 168-172.
- 38.- Yokota H, Tsunashima K, Iizuka K, Okamoto H. (2008). Direct electron beam patterning and molecular beam epitaxy growth of InAs: Site definition of quantum dots. J. Vac. Sci. Technol. B, 26, 1097-1099.
- 39.- Pan ZW, Dai ZR, Wang ZL. (2002). "Synthesis, structure and growth mechanism of oxide nanowires, nanotubes and nanobelts". In Quantum Dots and Nanowires. Edited by S. Bandyopadhyay and N.S. Nalwa, American Scientific Publishers, Chap 5, 193-218.
- 40.- Pan R, Wu Y, Liew K. (2008). Investigation of growth mechanism of nano-scaled cadmium sulfide within titanium dioxide nanotubes via solution deposition method. Applied Surface Science. 6564-6568.
- 41.- Medintz IL, Mattoussi H, Clapp AR. (2008) Potential clinical applications of quantum dots. Int. J. Nanomed. 3, 151-167.
- 42.- Murcia MJ, Shaw DL, Long EC, Naumann CA. (2008). Fluorescence correlation spectroscopy of CdSe/ZnS quantum dot optical bioimaging probes with ultra-thin biocompatible coatings. Opt. Commun. 281, 1771-1780.
- 43.- Ghanem MA, Bartlett PN, de Groot P, Zhukov A. (2004). A double templated electrodeposition method for the fabrication of arrays of metal nanodots. Electrochem. Commun. 6, 447-453.
- 44.- Chen PL, Kuo CT, Pan FM, Tsai TG. (2004). Preparation and phase transformation of highly ordered TiO₂ nanodot arrays on sapphire substrates. Appl. Phys. Lett. 84, 3888-3890.
- 45.- Arrigan DWM. (2004). Nanoelectrodes, nanoelectrode arrays and their applications. Analyst. 129, 1157-1165.
- 46.- Woo DH, Kang H, Park SM, (2003). Fabrication of nanoscale gold disk electrodes using ultrashort pulse etching. Anal. Chem. 75, 6732-6736.
- 47.- Mirkin MV, Fan FRF, Bard AJ. (1992). Scanning electrochemical microscopy part 13. Evaluation of the tip shapes of nanometer size microelectrodes. J. Electroanal. Chem. 328 (1-2), 47-62.
- 48.- Watkins JJ, Chen JY, White HS, Abruna HD, Maisonhaute E, Amatore C. (2003). Electron transfer rate measurements and voltammetric detection of zeptomoles using platinum electrodes of nanometer dimensions. Anal. Chem. 75(16)

3962-3971.

- 49.- Chen S, Kucernak A, (2002). Fabrication of carbon microelectrodes with an effective radius of 1 nm. *Electrochem. Commun.* 4(1) 80-85.
- 50.- Ugo P, Moretto LM, Veza F. (2002). Ionomer-coated electrodes and nanoelectrodes. Assemblies as electrochemical environment. *Sensors: recent advances and perspectives.* 3(11):917-925.
- 51.- Falah H. Hussein, Firas H. Abdulrazzak (2022). Synthesis of Carbon Nanotubes by Chemical Vapor Deposition. Chapter 4 in *Nanomaterials: Biomedical, Environmental, and Engineering Applications.* 10.1002/9783527832095, (353-388) Editor(s): Suvardhan Kanchi, Shakeel Ahmed, Myalowenkosi I. Sabela, Chaudhery Mustansar Hussai. Wiley online library. Print ISBN:9781119370260 |Online ISBN:9781119370383 |DOI:10.1002/9781119370383.
- 52.- Cheng W, Dong S, Wang E. (2002). Colloidal chemical approach for highly controllable active area fraction nanoelectrode arrays- nal. *Chem.* 2002, 74 (15) 3599-3604.
- 53.- Koehne J, Li J, Cassell AM, Chen H, Ye Q, Ng HT, Han J, Meyyappan M. (2004). The fabrication and electrochemical characterization of carbon nanotube nanoelectrode arrays. *Journal of materials chemistry.*14(4) 676-684.
- 54.- Brevnov DA, Rowen AM, Yelton WG, López GP, Atanassova PB. (2021). Fabrication of an Array of Nanoelectrodes by Electrodeposition of Gold into Pores of Anodic Aluminum Oxide. University of New Mexico and Sandia National Laboratories. Albuquerque, NM, USA.
- 55.- Mendiola TG. Tesis Doctoral. (2009). Biosensores selectivos de ADN basados en un Nuevo indicador electroquímico y nanopartículas de oro. UAM (España).
- 56.- Cui Y, Wei Q, Park H, Leiver CM. (2001). Nanowire nanosensors for highly sensitive and selective detection of biological and chemical species. *Science* 293 (5533):1289-1292.
- 57.- Tans, SJ, Verschueren, ARM, Dekker, C (1998) Room-temperature transistor based on a single carbon nanotube. *Nature* 393, 49-52.
- 58.- Collins PG, Arnold MS, Avouris P. (2001). Engineering of carbon nanotubes and nanotube circuits by electrical breakdown. *Science.* 292 (5517) 706-709.
- 59.- Duan X, Huang Y, Cui Y, Wang J, Lieber CM. (2001). Indium phosphide nanowires as building blocks for nanoscale electronic and optoelectronic devices. *Nature* 409, 66-69.
- 60.- Cao G, Brinker J (Edit.) (2008). *Annual Review of Nanoresearch V2.* World Scientific Publishing Co. Singapore 596284.
- 61.- Pingang H, Ying X, Yuzhi F. (2006). Application of carbon nanotubes in electrochemical DNA biosensor. *Microchim. Acta,* 152, 175-186.
- 62.- González MB; Costa A (2010). Los biosensores electroquímicos: herramientas de la analítica y del diagnóstico clínico. *Biomarcadores: Analítica, diagnóstico y terapéutica.* Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia, pp. 197-222. ISBN: 9788493738938.

- 63.- Menolasina S. (2015). Aplicaciones de la nanotecnología en el campo de las ciencias de la salud. Capítulo 10 en Nanopartículas: fundamentos y aplicaciones – Eds: Lárez VC, Koteich KS, López GF. SABER-ULA, Venezuela. ISBN 978-980-12-8382-9.
- 64.- Putzbach W, Ronkainen N. (2013). Immobilization techniques in the fabrication of nanomaterial-based electrochemical biosensors: a review. *Sensors*, 13, 4811–4840.
- 65.- Merkoçi A, Aldavert M, Alegret S, Marín S. (2005). New materials for electrochemical sensing V: Nanoparticles for DNA labeling. *Trends in Analytical Chemistry*, 24(4), 341-349.
- 66.- Ajayan PM, Zhou OZ. (2001). Applications of Carbon Nanotubes. En: Carbon Nanotubes. Serie Topics in Applied Physics, Vol. 80, pág. 391-425.
- 67.- Battigelli A, Ménard-Moyon C, Da Ros T, Prato M, Bianco A. (2013). Endowing carbon nanotubes with biological and biomedical properties by chemical modifications. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 65, 1899–1920.
- 68.- Cosnier S, Le Goff A, Holzinger Mr. (2014) Enzymatic fuel cells: from design to implantation in mammals. En: *Implantable Bioelectronics*. E Katz (Ed.). Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA, Weinheim, 347–362.
- 69.- Torrente Rodríguez RM. (2019). Tesis Doctoral: Bioplataformas electroanalíticas versátiles para diagnóstico temprano y fiable de cáncer a diferentes niveles moleculares. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Química Analítica.
- 70.- Espinosa Lumbreras JR. (2016) Tesis Doctoral: Biosensores electroquímicos de ADN para la detección del Virus del Papiloma humano (VPH) basados en las metodologías: “Frecuencia característica” y “Corriente de relajación”. Universidad Autónoma de Zacatecas “Francisco García Salinas”. Mexico.
- 71.- Alfonso AS, Pérez-López B, Faria RC, Mattoso LHC, Hernández-Herrero M, Roig-Sagués AX, Maltez-da Costa M, Merkoçi A. (2013). Electrochemical detection of Salmonella using gold nanoparticles. *Biosensors and Bioelectronics*. 40 (1) 121-126.
- 72.- Li Q, Cheng W, Zhang D, Yu T, Yin Y, Ju H, Ding, S. (2012). Rapid and Sensitive Strategy for Salmonella Detection Using an InvA Gene-Based Electrochemical DNA Sensor. *Int. J. Electrochem. Sci.* 7: 844-856 .
- 73.- Luo C, Lei Y, Yan L, Yu T, Li Q, Zhang D, Ding S, Ju H. (2012) A Rapid and Sensitive Aptamer-Based Electrochemical Biosensor for Direct Detection of Escherichia Coli O111. *Electroanal.* 24 (5)1186-1191.
- 74.- Liu A, Wang K, Weng S, Lei Y, Lin L, Chen W, Lin X, Chen Y. (2012). Development of electrochemical DNA biosensors. *Trends Anal. Chem.* 37,101–111,
- 75.- Radi AE, O’Sullivan CK. (2006). Aptamer conformational switch as sensitive electrochemical biosensor for potassium ion recognition. *Chemical communications*, 32, 3432-3434.
- 76.- Mahon Helguero M. (2019). Tesis Doctoral: Biosensores electroquímicos en la detección de microARN en cáncer. Facultad de Farmacia Universidad Complutense. Madrid.
- 77.- Pividori MI. (2002). Tesis Doctoral. Nuevos Genosensores Amperométricos Diseño y

Construcción. Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra.

- 78.- Mikkelsen SR. (1996). Electrochemical Biosensors for DNA Sequence Detection. *Electroanalysis* 15–19.
- 79.- Gao ZD, Guan FF, Li CY, Liu H-F, Song Y-Y. (2013). Signal-amplified platform for electrochemical immunosensor based on TiO₂ nanotube arrays using a HRP tagged antibody-Au nanoparticles as probe. *Biosens. Bioelectron.* 41, 771–775.
- 80.- Martínez Rojas FJ. Desarrollo de un inmunosensor electroquímico para la detección de biomarcador específico de cáncer. Pontificia Universidad católica de Chile. <https://repositorio.uc.cl/handle/11534/453810000-0002-2479-6280>.
- 81.- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. (2002). *Molecular Biology of the Cell*, 4th edition. New York: Garland Science. SBN-10: 0-8153-3218-1.
- 82.- Wang Y, Xu H, Zhang J, Li G. (2008) Electrochemical sensors for clinic analysis. *Sensors.* 8: 2043-2081.
- 83.- Gómez MB. (2019). Estudio in vitro de implantes temporarios de aleación de magnesio (AZ91) modificados superficialmente mediante anodizado. Ingeniería en Materiales, Trabajo de tesis UNMdP. pp. 1-61 - Argentina.
- 84.- Tavarez Martínez GdeM. (2017). Tesis de Maestría. Evaluación de recubrimientos TiO₂-CeO₂ sobre la aleación Ti6Al4V, mediante técnicas electroquímicas convencionales y de campo próximo en presencia de células vivas. Centro de Investigación de Ciencia Aplicada. Instituto Politécnico Nacional. Altamira, México.
- 85.- Valverde A, Montero-Calle A, Arévalo B, Segundo-Acosta P, Serafín V, Alonso-Navarro M, Solís-Fernández G, Pingarrón JM, Campuzano S, Bardera R. (2021). “Phage-Derived and Aberrant HaloTag Peptides Immobilized on Magnetic Microbeads for Amperometric Biosensing of Serum Autoantibodies and Alzheimer's Disease Diagnosis”. *Analysis and Sensing* DOI: 10.1002/anse.202100024.
- 86.- Shinkai S and Takeuchi M. (2004). “Molecular design of synthetic receptors with dynamic, imprinting, and allosteric functions,” *Biosens. Bioelectron.*, vol. 20, no. 6, pp. 1250– 1259.
- 87.- Sellergren C. J. Allender, (2005). “Molecularly imprinted polymers: A bridge to advanced drug delivery,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 57 (12) 1733–1741.
- 88.- Liu YZ, Yao QQ, Zhang XM, Li MN, Zhu AW, Shi GY. (2015). Development of gold nanoparticle-sheathed glass capillary nanoelectrodes for sensitive detection of cerebral dopamine. *Biosens Bioelectron.* 63: 262–268.
- 89.- Hu KK, Gao Y, Wang YX, et al. (2013). Platinized carbon nanoelectrodes as potentiometric and amperometric SECM probes. *Journal of Solid State Electrochemistry.* 17(12):2971–2977.
- 90.- Takahashi Y, Shevchuk AI, Novak P, et al. (2011). Multifunctional Nanoprobes for Nanoscale Chemical Imaging and Localized Chemical Delivery at Surfaces and Interfaces. *Angewandte Chemie.* 50 (41):9638–9642.
- 91.- Danis L, Snowden ME, Tefashe UM, Heinemann CN, Mauzeroll J. (2016). Chap.3:

Development of Nano-Disc electrodes for Application as Shear Force Sensitive. PhD thesis. McGill University, Montreal.

- 92.- Putzbach W, Ronkainen NJ. (2013). Immobilization Techniques in the Fabrication of Nanomaterial-Based Electrochemical Biosensors: A Review. *Sensors*. 13(4):4811–4840.
- 93.- Dawson K, Baudequin M, O’Riordan A. (2011). Single on-chip gold nanowires for electrochemical biosensing of glucose. *Analyst*. 136(21):4507–4513.
- 94.- Carrara S, Bolomey L, Boero C, et al. (2011). Single-Metabolite Bio-NanoSensors and System for Remote Monitoring in Animal Models. *IEEE Sensors Journal*. 716–719.
- 95.- Wang HH, Bu Y, Dai WL, Li K, Wang HD, Zuo X. (2015). Well-dispersed cobalt phthalocyanine nanorods on graphene for the electrochemical detection of hydrogen peroxide and glucose sensing. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 216:298–306.
- 96.- Li G, Wang X, Liu L, et al. (2015). Controllable synthesis of 3D Ni(OH)(2) and NiO nanowalls on various substrates for high-performance nanosensors. *Small*. 11(6):731–739.
- 97.- Wang G, Zhu Y, Nan H, Ma W, Zhang X. (2013). Study on porous Cu-based enzyme-free glucose electrochemical sensor with different entrapping agents. *Micro and Nano Letters*. 8(8):395–399.
- 98.- Li H, Xu B, Wang DQ, et al. (2015). Immunosensor for trace penicillin G detection in milk based on supported bilayer lipid membrane modified with gold nanoparticles. *J Biotechnol*. 203:97–103.
- 99.- Liu GZ, Liu JQ, Davis TP, Gooding JJ. (2011). Electrochemical impedance immunosensor based on gold nanoparticles and aryl diazonium salt functionalized gold electrodes for the detection of antibody. *Biosens Bioelectron*. 26(8):3660–3665.
- 100.- Yang ZJ, Jian ZQ, Chen X, et al. (2015). Electrochemical impedance immunosensor for sub-picogram level detection of bovine interferon gamma based on cylinder-shaped TiO₂ nanorods. *Biosens Bioelectron*. 63:190–195.
- 101.- Chang YT, Huang JH, Tu MC, Chang P, Yew TR. (2013). Flexible direct-growth CNT biosensors. *Biosens Bioelectron*. 41:898–902.
- 102.- Bonanni A, Loo AH, Pumera M. (2012). Graphene for impedimetric biosensing. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 37:12–21.
- 103.- Jin B, Wang P, Mao HJ, et al. (2014). Multi-nanomaterial electrochemical biosensor based on label-free graphene for detecting cancer biomarkers. *Biosens. Bioelectron*. 55: 464 - 469.
- 104.- NCI Alliance for Nanotechnology in Cancer. (2007). Understanding nanotechnology [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute URL: [http:// nano.cancer.gov/learn/understanding/](http://nano.cancer.gov/learn/understanding/). (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5rkwguKLi>).
- 105.- Huihui Li, Songqin Liu, Zhihui Dai, Jianchun Bao, Xiaodi Yang. (2009). *Sensors* 9, 8547-8561
- 106.- Grieshaber, D.; MacKenzie, R.; Vörös, J.; Reimhult, E. (2008). *Electrochemical Biosensors*

- Sensor Principles and Architectures. *Sensors*. 8, 1400–1458, doi:10.3390/s80314000.
- 107.- Thevenot DR, Toth K, Durst RA, Wilson GS. (2001). Electrochemical biosensors: recommended definitions and classification. *Biosensors & Bioelectronics*. 16(1-2), 121–131.
 - 108.- Ching T, YCH Toh, Michinao Hashimoto M (2022) Design and fabrication of micro/nanofluidics devices and systems. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* 186 (1):15-58
 - 109.- Elnathan, R., Barbato, M.G., Guo, X, Mariano A, Wang Z, Santoro F, Shi P, Voelcker NH, Xie X, Jennifer L. Young, Zhao Y, Zhao W, Chiappini C. Biointerface design for vertical nanopores. *Nat Rev Mater* (2022). In press. <https://doi.org/10.1038/s41578-022-00464-7>.
 - 110.- Vicario AL. (2018). tesis doctoral. Desarrollo de metodologías analíticas modernas destinadas a la determinación de sustancias prohibidas y/o restringidas, para el control de calidad de productos cosméticos. Universidad Nacional de San Luis, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia.
 - 111.- Sharma PS, Pietrzyk-Le A, D’Souza F, Kutner W, (2012). Electrochemically synthesized polymers in molecular imprinting for chemical sensing, *Anal. Bioanal. Chem.*, vol. 402, no. 10, pp. 3177–3204.
 - 112.- Shinkai S, Takeuchi M, (2004). Molecular design of synthetic receptors with dynamic, imprinting, and allosteric functions. *Biosens. Bioelectron.*, vol. 20, no. 6, pp. 1250–1259.
 - 113.- Sellergren, B., & Allender, C. J. (2005). Molecularly imprinted polymers: A bridge to advanced drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*, 57(12), 1733-1741.
 - 114.- Wang W, Chen C, Lin K-H, Fang Y, Lieber CM. (2007). Nanosensors. *US 2007/0264623 A1*.
 - 115.- Chin, B.L.F., Juwono, F.H., Yong, K.S.C. (2022). Nanotechnology and Nanomaterials for Medical Applications. In: Mubarak, N.M., Gopi, S., Balakrishnan, P. (eds) *Nanotechnology for Electronic Applications. Materials Horizons: From Nature to Nanomaterials*. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-16-6022-1_4. pp 63-87. Print ISBN978-981-16-6021-4, Online ISBN978-981-16-6022-1.
 - 116.- Hu X, Mutus B. (2013). Electrochemical detection of sulfide. *Rev. Anal. Chem.* 32(3): 247–256.
 - 117.- Xu T, Scafa N, Xu L, Zhou S, Al-Ghanem KA, Mahboob S, Fugetsu B, Zhang X. (2016). Biosensores electroquímicos de sulfuro de hidrógeno. *Analista*. 14, 1185-1195.
 - 118.- Li M, Chen T, Gooding JJ, Liu J. (2019). Revisión de puntos cuánticos de carbono y grafeno para detección. *Sensores ACS* 4 (7); 1732-1748. doi:10.1021/acssensors.9b00514.
 - 119.- Gregor PC. (2010). Drummen. *Quantum Dots—From Synthesis to Applications in Biomedicine and Life Sciences*. *Int. J. Mol. Sci.* 11, 154-163.
 - 120.- Arakawa T, Dao DV, Kohji Mitsubayashi (2022) Biosensors and Chemical Sensors for Healthcare Monitoring: A Review. *IEEJ Trans*;17: 626 – 636.

- 121.- Sahoo S, Nayak A, Gadnayak A, Maheswata Sahoo M, Dave S, Mohanty P, Mohanty JN, Das J (2022). Quantum dots enabled point-of-care diagnostics: A new dimension to the nanodiagnosis. In *Advanced Nanomaterials for Point of Care Diagnosis and Therapy* (pp. 43-52). Elsevier. ISBN 978-0-323-85725-3.
- 122.- Stamplecoskie, K. G., Scaiano, J. C. (2010). Light emitting diode irradiation can control the morphology and optical properties of silver nanoparticles. *Journal of the American Chemical Society*, 132(6), 1825-1827.
- 123.- Jing-Hua Tian, Yang Yang, Xiao-Shun Zhou, Bernd Schöllhorn, Emmanuel Maisonhaute, Zhao-Bin Chen, Fang-Zu Yang, Yong Chen, Christian Amatore, Bing-Wei Mao, Zhong-Qun Tian. (2010). Electrochemically Assisted Fabrication of Metal Atomic Wires and Molecular Junctions by MCBJ and STM-BJ Methods. *ChemPhysChem*. 11, 2745 – 2755.
- 124.- Noima C (INTI-UNSAM (2010). Plataforma de nanosensores y bionanoinsumos para diagnóstico poc de enfermedades infecciosas (NANOPOC) <https://studylib.es/doc/2658050/plataforma-de-nanosensores-y-bionanoinsumos-para-diagn%C3%B3st...>
- 125.- Pradhan A, Lahare P, Sinha P, Singh N, Bhanushree G, Kamil K, Kallol KG, Ondrej K. (2021). Review Biosensors as Nano-Analytical Tools for COVID-19 Detection. *Sensors*, 21 (23), 7823- 7849.
- 126.- Alafeef, M.; Dighe, K.; Moitra, P.; Pan, D. (2020). Rapid, ultrasensitive, and quantitative detection of SARS-CoV-2 using antisense oligonucleotides directed electrochemical biosensor chip. *ACS Nano*, 14, 17028–17045.
- 127.- Miripour, Z.S.; Sarrami-Forooshani, R.; Sanati, H.; Makarem, J.; Taheri, M.S.; Shojaeian, F.; Eskafi, A.H.; Abbasvandi, F.; Namdar, N.; Ghafari, H.; et al. Real-time diagnosis of reactive oxygen species (ROS) in fresh sputum by electrochemical tracing; correlation between COVID-19 and viral-induced ROS in lung/respiratory epithelium during this pandemic. *Biosens. Bioelectron*. 2020, 165, 112435.
- 128.- Cesewski, E.; Johnson, B.N. Electrochemical biosensors for pathogen detection. *Biosens. Bioelectron*. 2020, 159, 112214.
- 129.- Mobed, A.; Shafigh, E.S. Biosensors promising bio-device for pandemic screening “COVID-19”. *Microchem. J*. 2021, 164, 106094.
- 130.- Gohel, H.A.; Upadhyay, H.; Lagos, L.; Cooper, K.; Sanzetenea, A. Predictive maintenance architecture development for nuclear infrastructure using machine learning. *Nucl. Eng. Technol*. 2020, 52, 1436–1442.
- 131.- Lukas, H.; Xu, C.; Yu, Y.; Gao, W. Emerging Telemedicine Tools for Remote COVID-19 Diagnosis, Monitoring, and Management. *ACS Nano* 2020, 14, 16180–16193.
- 132.- Ting, D.S.W.; Carin, L.; Dzau, V.; Wong, T.Y. Digital technology and COVID-19. *Nat. Med*. 2020, 26, 459–461.
- 133.- Ting, D.S.W.; Carin, L.; Dzau, V.; Wong, T.Y. Digital technology and COVID-19. *Nat. Med*. 2020, 26, 459–461.
- 134.- Xue, Q.; Kan, X.; Pan, Z.; Li, Z.; Pan, W.; Zhou, F.; Duan, X. An intelligent face mask integrated with high density conductive nanowire array for directly exhaled coronavirus

aerosols screening. Biosens. Bioelectron. 2021, 186, 113286.

- 135.- Rabiee, N.; Bagherzadeh, M.; Ghasemi, A.; Zare, H. Point-of-Use Rapid Detection of SARS-CoV-2: Nanotechnology-Enabled Solutions for the COVID-19 Pandemic. Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 5126.
- 136.- Ayankojo AG, Boroznjak R., Reut J, Öpik A, Syritski V (2022). Molecularly imprinted polymer based electrochemical sensor for quantitative detection of SARS-CoV-2 spike protein. Sensors and Actuators B: Chemical, 353 pp. 131160.