



**FACULTAD DE INGENIERÍA**  
**Carrera de Ingeniería Biomédica**

**Propuesta de Biosensor Electroquímico para la Monitorización de Especies Reactivas de Oxígeno (ERO) en el Cuerpo Humano: Parámetros de diseño.**

Proyecto final de graduación presentado como requisito para optar por el título de Licenciatura en Ingeniería Biomédica en la Universidad Latina de Panamá

Autor:

Christian Losilla

8-814-2412

Director de Tesis:

Dr. Ernesto Ibarra

Tutor de Tesis:

Mgtr. Olga María Romero Bouche

Panamá, República de Panamá

2026

## **DEDICATORIA**

Dedico esta tesis especialmente a mi madre, por su amor incondicional, su apoyo constante y su incansable perseverancia. Por creer en mí incluso en los momentos más difíciles y por ser siempre mi mayor fuente de fortaleza e inspiración. Todo este logro es para ti.



## UNIVERSIDAD LATINA DE PANAMÁ

### DECLARACIÓN JURADA

Yo Christian Alexander Losilla Castillo con número de cédula 8-814-2412, estudiante graduando del programa/carrera de Licenciatura en Ingeniería Biomédica declaro bajo la gravedad del juramento que el material que aparece en este trabajo de graduación, en la opción: de publicación científica (tesis, proyecto final, pasantía, otro), es de mi producción intelectual, en razón de lo cual exonero a la Universidad Latina de Panamá de cualquier responsabilidad relacionada a este aspecto. Para que conste firmo la presente declaración el día 29 del mes de enero del año 2026.

Firma del estudiante: Christian Losilla

Cédula: 8-814-2412.

## ÍNDICE

Pág.

INTRODUCCIÓN.....	5
CAPÍTULO I.....	6
1.0 El Problema.....	6
1.1 Antecedentes del Problema de Investigación.....	6
1.2 Planteamiento del Problema.....	6
1.3 Justificación de la Investigación.....	6
1.4 Objetivos.....	7
1.4.1 Objetivos Generales.....,	7
1.4.2 Objetivos Específicos.....	7
1.5 Alcance y Límites de la Investigación.....	7
1.6. Línea de Investigación a la que pertenece el estudio.....	7
CAPÍTULO II.....	8
2.0 Marco Teórico.....	8
2.1 Bases Teóricas que sustentan la investigación.....	8
2.1.1 Biosensor.....	8
2.1.2 Analito.....	10
2.1.3 Componentes de un biosensor.....	12
2.1.4 Relación de las ERO con las enfermedades.....	18
CAPÍTULO III.....	20
3.0 Marco Metodológico.....	20
3.1 Tipo y diseño de la investigación.....	20
CAPÍTULO IV.....	21
4.0 Análisis y resultados (Propuesta de biosensor electroquímico).....	21
CONCLUSIONES.....	22
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23

ANEXOS.....	32
ARTICULO CIENTIFICO.....	32
CARTA DE REVISION DEL PROFESOR DE ESPAÑOL.....	44

## INTRODUCCIÓN

*Las especies reactivas del oxígeno (ERO) juegan un rol muy estudiado en la vida, el estrés y la muerte de las células. Las ERO en diferentes concentraciones provoca diferentes efectos en las células, desde mecanismos de señalización hasta la supervivencia de estas. A medida que se ha estudiado el efecto de las ERO en el cuerpo humano, se han desarrollado diversas técnicas para conocer su concentración o nivel relativo. En este contexto, la espectrofotometría, el uso de sondas de fluorescencia y quimioluminiscencia, y la resonancia de espín electrónico (ESR/EPR), han sido utilizados con éxito en la identificación directa de los diferentes tipos de radicales de oxígeno que constituyen las ERO. A pesar de la valiosa información obtenida con estas técnicas, las mismas presentan inconvenientes como el elevado costo, sus grandes dimensiones y la gran complejidad tecnológica. Para solucionar estos inconvenientes, recientes estudios han propuestos biosensores diseñados específicamente para determinar la concentración de las ERO. Dichos biosensores han ganado mayor atención debido a su operación simple y fácil, buena sensibilidad y alta selectividad con un tiempo analítico corto. Basado en lo anterior, el presente estudio realiza un análisis crítico de las características técnicas de biosensores electroquímicos como detectores de las ERO en el cuerpo humano. En dicho análisis se comparan y resumen parámetros de diseño, ventajas, y desventajas de estos biosensores, explorando su superioridad en relación con las técnicas tradicionales.*

*Palabras clave— Bioelectrónica, Biosensores, especies reactivas de oxígeno.*

# CAPÍTULO I

## 1.0 El Problema 1.1 Antecedentes del Problema de Investigación

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2019, enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) como las cardiovasculares, los accidentes cerebrovasculares, el cáncer, la enfermedad de Alzheimer y otras demencias fueron las causas más frecuentes de muerte en la población. Se estima que 17,9 millones de personas murieron por Enfermedades Cardiovasculares (ECV) en 2019, lo que representa el 32% de todas las muertes mundiales, por otra parte, 6,6 millones de muertes fueron causadas específicamente por Enfermedades Cerebrovasculares (ECEV) en todo el mundo, siendo de ellas, 3,3 millones atribuibles al ictus isquémico, 2,9 millones a la hemorragia intracerebral y 0,4 millones a la hemorragia subaracnoidea [1]. Entre las enfermedades neurodegenerativas más comunes se encuentran la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer [2]. En este contexto, solo la demencia afecta a más de 46,8 millones de personas en todo el mundo [3]. Los científicos han encontrado relación entre el estrés oxidativo y el aumento anormal de las especies reactivas de oxígeno (ERO), la disminución de antioxidantes y la aparición de ECNT [4]. Las ERO son definidas como un grupo de moléculas altamente inestables, su naturaleza se debe a la presencia de electrones extra no apareados en las capas externas y a su vida media [5]. La mayoría de estas especies son moléculas con vidas medias de nanosegundos [6], y baja concentración fisiológica [7]. Entre estas especies se encuentran radicales libres como el superóxido y el Hidroxilo y los no radicales como el Peróxido de Hidrógeno [8]. Las ERO desempeñan un papel crucial en los procesos biológicos, fisiológicos y fisiopatológicos de los organismos vivos [9]. En el cuerpo humano hay células particularmente sensibles a las ERO. Por ejemplo, las células neuronales son muy sensibles y susceptibles al estrés oxidativo, puesto que poseen un elevado consumo de oxígeno, en comparación con otros tejidos corporales normales [10]. Recientes estudios han planteado la posibilidad de que el estrés oxidativo inducido por las ERO pueda estar relacionado con enfermedades neurológicas como la esquizofrenia [11] [12]. Por otra parte, investigaciones han detectado un aumento de ERO en casi todos los cánceres, donde promueven muchos aspectos del desarrollo y la progresión tumoral [13].

### 1.2 Planteamiento del Problema

Las ERO influyen en las enfermedades, puesto que actúan como moléculas señalizadoras y ejercen un efecto oxidante que afecta la supervivencia celular a causa del daño oxidativo [14]. La detección y cuantificación de las ERO probablemente ayude a prevenir estas enfermedades, sin embargo, han sido muchos los desafíos originados por su naturaleza [15]. Varios de los métodos analíticos utilizados para determinar ERO, aunque son simples, no son adecuados para una medición rápida y económica debido a que tienen baja sensibilidad y poca selectividad [16].

### 1.3 Justificación de la Investigación

Los principales métodos utilizados para medir estas especies son la espectro fotometría [17], fluorescencia [18], electroquímica [19] y las trampas de espín con espectroscopia de resonancia paramagnética electrónica (EPR) [20] [21]. En los últimos años, las técnicas electroquímicas para la detección de ERO han ganado mayor atención debido a su operación simple y fácil, buena sensibilidad y alta selectividad con un tiempo analítico corto [22]. Por ese motivo, en esta revisión se analizará y comparará los principales elementos que componen un biosensor electroquímico.

## **1.4 Objetivos**

### **1.4.1 Objetivo general:**

- Identificar los parámetros de diseño esenciales para la elaboración de un biosensor electroquímico para la monitorización de Especies Reactivas de Oxígeno en el cuerpo humano.

### **1.4.2 Objetivos específicos:**

- Realizar una búsqueda extensiva del estado del arte de biosensores diseñados para la monitorización de Especies Reactivas de Oxígeno.
- Analizar las ventajas y desventajas de los biosensores para la monitorización de Especies Reactivas de Oxígeno.
- Identificar los criterios técnicos esenciales para el diseño de un biosensor electroquímico para la detección de Especies Reactivas de Oxígeno en el cuerpo humano.

## **1.5 Alcance y límites de la investigación**

El alcance de esta investigación está marcado por la revisión de documentos propios de este campo en las diferentes bases de datos especializadas, cuyas bases se han elaborado entre 2016 y 2023; además, se prevé que contengan información relacionados con el biosensor electroquímico para monitorear especies reactivas de oxígeno en el cuerpo humano.

Los límites de esta investigación se fijan en la recopilación de documentación en bases de datos especializadas.

## **1.6 Línea de investigación a la que pertenece el estudio**

Se enmarca en la línea de Ciencias de la Salud.

## CAPÍTULO II

### 2.0 Marco Teórico

#### 2.1 Bases teóricas que sustentan la investigación

##### 2.1.1 Biosensor

Un biosensor es un dispositivo que mide reacciones biológicas o químicas generando señales (ópticas, electroquímicas o de otro tipo) mediante un transductor, siendo estas proporcionales a la concentración de un analito en una muestra determinada [23] [24].

- **Analito:** Es una sustancia de interés que busca ser identificada y analizada. (por ejemplo, ERO, glucosa, calcio) [25].
- **Bio-receptor:** Es una biomolécula que puede identificar el analito biológico, puede ser una enzima, tejidos o células anticuerpos o incluso cualquiera de los ácidos nucleicos como ADN o ARN [24]. Los bio-receptores permiten la unión de analitos para producir una señal medible por el transductor.
- **Transductor:** En un biosensor, la función del transductor es convertir la unión del analito con el bio-receptor (señal biológica) en una señal mensurable [26]. En los biosensores electroquímicos los principales transductores son los potenciométricos, amperométricos y conductimétricos [27] [28]. El proceso de conversión de energía entre dos señales se conoce como señalización [24].
- **Electrónica y Pantalla:** La pantalla consta de un sistema de interpretación del usuario, las salidas mostradas en la pantalla pueden ser gráficas, imágenes o numéricas. Aunque la electrónica y pantalla es fundamental para un biosensor este artículo se basa en el bio-receptor y transductor.

#### A. Parámetros de un Biosensor

Los biosensores poseen parámetros generales que al ser optimizados muestran el rendimiento y capacidad del biosensor. Estas propiedades se resumen en la tabla 1.

TABLA I  
PARÁMETROS DE UN BIOSENSOR

Parámetros	Definición	Ref.
Sensibilidad	La sensibilidad del biosensor se define como la relación de la señal de respuesta generada por el transductor por cada unidad de concentración del analito.	[29] [30]
Selectividad	La selectividad, es la característica más importante de un biosensor, ya que es la capacidad que tiene el bioreceptor de detectar un analito específico en una muestra compuesta por contaminantes y mezclas no deseadas sin necesidad de ser separadas. Representa una ventaja, en comparación con otros métodos de medición y debe ser la consideración principal al escoger un bio-receptor.	[30] [31]
Linealidad	Se define como la señal de salida máxima que puede detectar un sensor.	[32]
Límite de detección (LOD)	Se refiere a la cantidad más baja de analito que puede ser detectada en una muestra, sin necesariamente ser cuantificada, en condiciones experimentales establecidas.	[33]

Rango de detección lineal	Es un parámetro de compensación en comparación con la sensibilidad esto quiere decir que cuando el valor de sensibilidad es alto, el rango de detección será pequeño. Cuando el valor de sensibilidad sea bajo, el rango de detección será alto. La Reproducibilidad de un biosensor es la capacidad	[29]
Reproducibilidad	que tiene para generar las mismas respuestas en experimentos distintos. Es la capacidad que tiene un biosensor para soportar cambios en el rendimiento	[34]
Estabilidad	durante un periodo de tiempo como respuesta a interrupciones dadas por factores externos. Cantidad de tiempo que el biosensor tarda en leer y producir una señal después	[30]
Tiempo de respuesta	de que el bio-receptor se haya unido al analito diana.	[35]

## B. Tipos de Biosensor

Los tipos de biosensores se pueden clasificar en función de los transductores que se utilizan para la fabricación de estos, algunos pueden ser electroquímicos [36], colorimétricos [37], ópticos [38]. El funcionamiento, ventajas y desventajas de estos biosensores son presentadas en la tabla 2.

TABLA II  
TIPOS DE BIOSENSORES

Tipos de Biosensores	Funcionamiento	Ventajas	Desventajas	Ref.
Electroquímico (EC)	Detectan el potencial de reacción oxidación y la reducción de las enzimas asociadas y transmiten una señal electroquímica para la detección de la concentración de ese analito.	Detección en tiempo real en sistemas complejos y dependen de selectividad, capacidad de detección in vivo.	Las propiedades de los electrodos.	[7] [39] [40] [41]
Colorimétrico	Son utilizados para detectar un analito concreto mediante cambios de color fácilmente a simple vista.	Exactitud, rapidez de respuesta, facilidad de uso y bajo coste.	Poca sensibilidad.	[42] [43]
Fluorescentes	Funcionan principalmente convirtiendo las señales luminosas en eléctricas, su actividad es basada en la interacción del campo óptico con un bio-receptor.	Respuesta rápida, funcionamiento sencillo, alta selectividad, sensibilidad, respuesta rápida, análisis múltiple.	Sufren interferencias por los cambios en las condiciones ambientales.	[7] [44] [45]

### 2.1.2 Analito

Las especies reactivas de oxígeno (ERO) es un término colectivo que describe a las especies químicas reactivas que se forman del oxígeno, incluyendo principalmente al anión superóxido, peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo [46]. Cabe destacar, que aunque usualmente se colocan en un mismo grupo, las ERO no poseen las mismas propiedades ni desempeñan el mismo papel en el entorno celular. Las estructuras moleculares de las ERO se muestran en la figura 1. De ellos, el peróxido de hidrógeno es el más abundante en las células eucariotas, con una concentración en estado estacionario entre 1-10 nM [47].

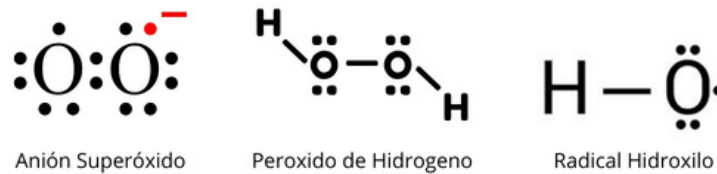


Fig. 1. Estructuras moleculares de las ERO

Las mitocondrias son una fuente principal de ERO endógeno debido a su papel principal en la producción de ATP oxidativo, en el que el oxígeno molecular ( $O_2$ ) se reduce a agua ( $H_2O$ ) durante el proceso de fosforilación oxidativa en la cadena de transporte de electrones (ETC) [48][49]. Otro lugar de producción de ROS en la mitocondria es el ciclo catalítico del citocromo (CYP) [49]. Las enzimas CYP metabolizan una amplia gama de sustratos orgánicos (lípidos, hormonas esteroideas, xenobióticos y otros) para dar lugar a radicales superóxidos y  $H_2O_2$  como subproductos [49]. El superóxido es la primera especie producida en la ETC, esta es una molécula relativamente inestable, con una vida media de  $1-4 \times 10^{-9}$  s [50], sus niveles están limitados in vivo por dos tipos de enzimas, el superóxido reductasa (SOR) y el superóxido dismutasa (SOD) [51]. Esta última, convierte el radical superóxido en peróxido de hidrógeno [52], la cual es relativamente estable con una vida media celular de unos 10-3s, por su difusividad y su reactividad selectiva, el  $H_2O_2$  se presenta a menudo como la molécula de señalización redox más importante [53]. En presencia de iones ferrosos, puede generar el radical hidroxilo ( $-OH$ ) a partir de la reacción Fenton [54]. También se forma cuando el  $O_2$  reacciona con el  $H_2O_2$  en la reacción de Haber-Weiss, en la que el  $O_2$  dona un electrón al  $H_2O_2$  [55]. El  $-OH$  es indiscriminadamente reactivo y tiene una gran afinidad por los sitios ricos en electrones, como las proteínas y el ADN [56]. En la figura 2 se representa la formación y descomposición de las ERO.

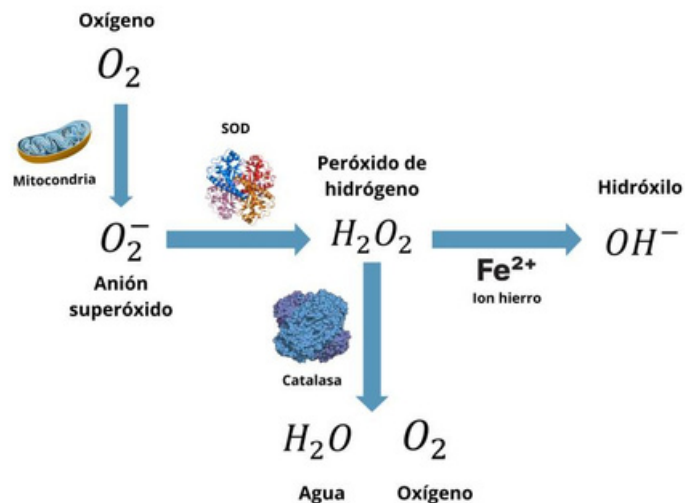


Fig. 2. Proceso de Formación y descomposición de las ERO

En la tabla 3, se podrá encontrar un análisis comparativo de las ERO, incluyendo origen, tipo, medio de acción, vida media, ventajas y desventajas.

TABLA III  
ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS ERO

Especie Reactiva	Tipo de Especie Reactiva	Origen de la Especie Reactiva	Vida media	Modo de Acción	Ventajas	Desventajas	Ref.
Superóxido	Radical Libre	Las principales vías de producción de Superóxido son las reacciones que implican radiación ionizante o ultravioleta y la reducción de un electrón de oxígeno iniciada por metales de transición o radicales reductores. NADPH oxidasa.	1-4 x 10 <sup>-9</sup> s	Es tóxico porque reacciona y daña a los centros de las proteínas Fe-S como aconitasa, el succinato deshidrogenasa.	La reactividad del anión superóxido no siempre produce un efecto perjudicial sobre las biomoléculas, ya que también puede ayudar a combatir el daño oxidativo.	O <sub>2</sub> <sup>•-</sup> no es un buen reductor ni un buen oxidante para la mayoría de los sustratos biológicos. Debido a los valores de la constante de velocidad.	[51] [50]
Peróxido de Hidrógeno	No radical	Convertido a partir de O <sub>2</sub> por la enzima superóxido dismutasa (SOD),	10 <sup>-3</sup> s	Reacciona con el ADN.	Poco mayormente activo, cantidad de media más larga. El hidroxilo oxidante radical potente entre los ROS.	Debido a su lenta cinética de reacción con las moléculas, es relativamente poco reactivo.	[50] [53]
Hidroxilo	Radical Libre	Se produce en la reacción de Haber-Weiss a partir de O <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> NADPH oxidasa Reacción de Fenton.	10 <sup>-9</sup> s	Reacciona Rápidamente con el ADN, lípidos y proteínas.	oxidante radical potente entre los ROS.	Necesidad de un Ion Fe para ser formada, vida media muy corta.	[50] [57]

### 2.1.3. COMPONENTES DE UN BIOSENSOR

#### A. Electrodo

La peroxidasa de rábano es un elemento de reconocimiento biológico comúnmente utilizado en biosensores para detectar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [58]. A pesar de los grandes avances las enzimas como HRP, estas sufren de varias deficiencias, como la fácil desnaturalización por cambios ambientales, estabilidad deficiente a largo plazo y coste elevado por lo que los investigadores desarrollaron enzimas artificiales basadas en nanomateriales [59] que en los biosensores electroquímicos son utilizadas como electrodos.

- **Nanomateriales basados en Carbono**

En los últimos años, se ha explorado una gran cantidad de alótropos de carbono, incluidas las fases alotrópicas del grafito, y el diamante, hasta los recién descubiertos grafeno, óxido de grafeno, óxido de grafeno reducido y tecnología cuántica [60]. La biocompatibilidad de estos nanomateriales ha revolucionado el campo de la detección electroquímica [61]. Se han utilizado diversas nanopartículas metálicas y nanopartículas de óxidos metálicos, como grafeno, nanotubos de carbono (de una o varias

paredes) y puntos cuánticos de carbono [62]. El grafeno, un nanomaterial bidimensional compuesto por átomos de carbono unidos por enlaces  $sp^2$ , posee una serie de extraordinarias propiedades electrónicas, ópticas, térmicas y mecánicas [63]. Los biosensores basados en grafeno son capaces de detectar biomarcadores-indicadores de enfermedades, además, permiten estudiar procesos que ocurren en células vivas a nivel molecular, por ejemplo, la formación de especies reactivas de oxígeno [64]. Las principales ventajas estos biosensores son su bajo precio, sensibilidad y rapidez. Sin embargo, el desprendimiento de nanomateriales de carbono puede disminuir la en la superficie de detección y reducir la conductividad electrónica del sensor []. El óxido de grafeno (OG) es un material similar al grafeno pero que contiene grupos funcionales basados en oxígeno en su estructura [65]. La síntesis de óxido de grafeno se realiza principalmente mediante la oxidación del grafito, que es una forma multicapa del grafeno [66]. Su función principal en los biosensores es la amplificación de la señal y el enriquecimiento del área de superficie de detección, además, posee mejor solubilidad que el grafeno bajo ciertas condiciones experimentales [67]. Cuando se sintetiza el OG se puede producir daño en el plano  $sp^2$  del grafeno debido a los grupos funcionales que contienen oxígeno, esto provoca una disminución en la conductividad lo que genera un problema para los biosensores electroquímicos [67]. Este problema fue resuelto eliminando de manera incompleta los óxidos superficiales dando como un resultado el óxido de grafeno reducido (OGr) [68]. Otro material basado en carbono con propiedades similares al grafeno son los “Graphene quantum dots” estos también se han utilizado ampliamente como materiales de electrodos activos en el campo de los sensores electroquímicos [69]. Los GQD han reemplazado a la HRP al poder con estos llevar a cabo la determinación de analitos de forma más rápida y menos costosa [70].

- **Nanomateriales basados en metales de transición**

En comparación con el grafeno, los metales de transición exhiben una amplia gama de propiedades como propiedades metálicas, semimetálicas, semiconductoras y aislantes [71]. El Disulfuro de Molibdeno es el metal de transición más estudiado actualmente, debido a su alta conductividad y capacidad de carga [72].  $MoS_2$  tiene dos ventajas principales con referencia a los biosensores electroquímicos, proporcionar sitios electroquímicamente activos adicionales y poder mejorar las propiedades del transductor al acomodar elementos adicionales como nanopartículas metálicas [73]. En particular, el  $MoS_2$  es un material útil para la inmovilización de enzimas, la principal limitación de los biosensores basados en enzimas es que varios factores pueden degradar la actividad enzimática, como la temperatura y el pH [74].

- **Nanomateriales basados en Metales Nobles**

Los metales nobles son elementos metálicos (por ejemplo, rutenio, rodio, paladio, platino, oro y plata) con una extraordinaria resistencia a las altas temperaturas, a las reacciones químicas, pequeño tamaño, biocompatibilidad y fácil acceso para su modificación [75]. Las Nanopartículas de Oro (AuNPs) son las nanopartículas metálicas más utilizadas en biosensores electroquímicos debido a su biocompatibilidad inusual y su fácil funcionalidad proteica [41]. Para mejorar el rendimiento electroquímico, se han introducido otros compuestos como dióxido de titanio, óxido de hierro u óxido de cobre lo que permite generar propiedades físicas, químicas y electrónicas únicas [76]. Las NPs de plata (AgNPs) que son más asequibles que las AuNPs y también se han utilizado en la construcción de biosensores [77].

Algunos nanomateriales se combinan para mejorar sus propiedades como es el caso del Sulfuro de Molibdeno con nanopartículas de metales nobles como nanopartículas de oro (AuNP), nanopartículas de platino (PtNP) y nanopartículas de plata (AgNP) para construir nano sondas con un mejor rendimiento [72].

Autores como Wang [36] han realizado nanobiosensores electroquímicos para medir ERO en células cancerosas, en este estudio se ha diseñado un electrodo de nano cables SiC@C para el análisis electroquímico. Los autores [58] fabricaron un biosensor electroquímico compuesto por nanopartículas proteicas encapsuladas con peroxidasa de rábano picante (HRP) como elemento de reconocimiento biológico para la detección de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Este biosensor mostró un buen desempeño en muestras de suero de sangre por lo que se concluyó que podría ser utilizado en aplicaciones clínicas. Otro biosensor electroquímico de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> fue diseñado por [78] este modelo utilizaba un electrodo de fibra de carbono nanoporoso (CFE), se compararon los CFE normales con los modificados, estos últimos demostraron un cambio de corriente dependiente de la concentración de la muestra. Siguiendo la línea de estudio anterior, el autor [79] propuso un biosensor con electrodo de sílice nanoporosa platinizada (Pt@SNM) para la detección de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, sus conclusiones indican que la estructura porosa puede confinar eficazmente la electrodeposición de nanoestructuras de Pt y, al mismo tiempo, impedir la adsorción del peróxido de hidrógeno en el electrodo subyacente.

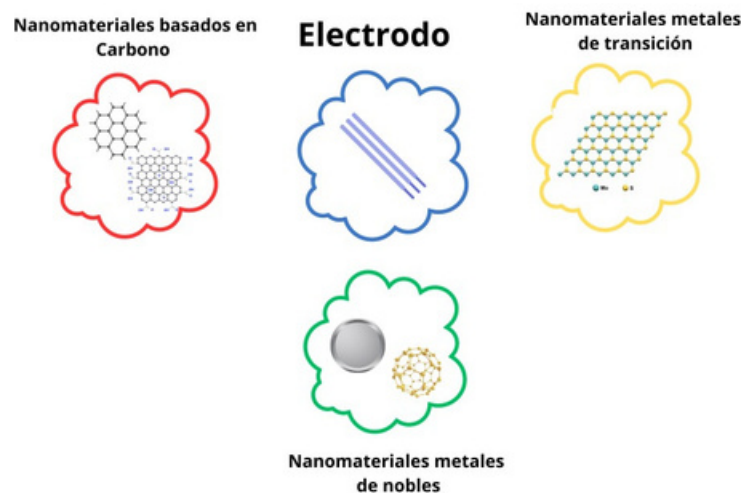


Fig. 3. Nanomateriales utilizados en Biosensores electroquímicos

## B. Transductor

Los tipos de transductores utilizados en los biosensores electroquímicos son diferentes según el analito objetivo y pueden ser transductores potenciómetros, amperométricos, conductométricos o de tipo efecto de campo.

- **Potenciométricos**

Estos biosensores determinan la concentración del analito midiendo la diferencia entre los electrodos de trabajo y de referencia a distintas concentraciones (analito) [80] [22]. El electrodo de trabajo suele ser modificado para que los cambios en el potencial se correlacionen con los cambios en la concentración del analito, y electrodo de referencia debe permanecer constante [81]. El autor [82] ha realizado un biosensor potenciométrico que muestra una respuesta rápida al peróxido de hidrógeno, se menciona que no experimenta interferencias con la albúmina sérica bovina, una importante proteína al detectar ERO, detectó ERO dentro de un rango amplio de concentraciones biológicamente relevantes, además, de ser capaz de distinguir entre las ERO y el hipoclorito.

### **Amperométricos/Voltamperométricos**

Un biosensor amperométrico es un dispositivo que mide la corriente resultante de la oxidación [33]. La sensibilidad de un biosensor amperométrico se determina comparando la corriente obtenida para las diferentes concentraciones de analito [83]. Los autores desarrollaron [84] un biosensor amperométrico que mostró una buena conductividad para la detección de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> con un amplio rango lineal 0,01-29 nM y una alta sensibilidad 575,75 A mM<sup>-1</sup> cm<sup>-2</sup>. El biosensor amperométrico CuCr<sub>2</sub>O<sub>4</sub>/GCE fabricado por el autor [85] mostró una sensibilidad de 886 A mM<sup>-1</sup> cm<sup>-2</sup>, detección lineal de 0,3 M - 8,1 mM con un límite de detección de 160 nM, el cual es muy bajo, cabe destacar que la muestra utilizada en este biosensor fue suero de leche.

### **Transductor de Efecto de Campo**

Los Transductores de efecto de Campo (FET) están siendo testigos de avances interesantes, con un enorme potencial para mejorar su rendimiento [86]. Los autores [87] desarrollaron un biosensor FET, lo más destacado de este estudio es la especificidad del biosensor para detectar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en muestras biológicas complejas que contienen otras especies que podrían interferir con su detección como el ácido ascórbico (AA), el ácido úrico (UA), glutamato (Glu), glicina (GLY), clorhidrato de noradrenalina (NE), L-glutamina (L-GA).

### **Fotoelectroquímico**

Comparado con otros tipos de biosensores, los biosensores fotoelectroquímicos han probado tener una alta selectividad y sensibilidad [88]. Este tipo de biosensor ofrece una técnica de bioanálisis, donde los portadores de carga fotogenerados pueden aumentar significativamente la señal eléctrica desencadenada por el analito fotoactivo. El análisis PEC es técnica reciente que posee propiedades como baja señal de fondo, alta sensibilidad, funcionamiento sencillo y amplio de respuesta dinámica [89].

El autor [88] realizó un biosensor fotoelectroquímico (PEC) que logra excluir las interferencias de otras especies reactivas, este biosensor fue basado en un semiconductor tipo p. Este biosensor demostró tener una alta sensibilidad y un rápido tiempo de respuesta, además, un amplio rango de detección. Se desarrolló un biosensor PEC [90] el cual mostró un amplio rango lineal de 0,1-50000 nM y un bajo límite de detección de 0,025 nM para el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. El objetivo final de este biosensor era medir el Anión superóxido pero debido a la rápida conversión de este, se mide H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aunque puede monitorizar indirectamente el Anión superóxido.

### **Impedimétricos**

Los biosensores impedimétricos miden los cambios en la conductancia de carga y la capacitancia en la superficie del biosensor a medida que se produce la unión entre el analito y el bioreceptor [91]. Los biosensores impedimétricos electroquímicos tienen el inconveniente de que su rendimiento se degrada con el tiempo y el flujo de corriente puede verse obstaculizado [92]. Los biosensores impedimétricos que utilizan EIS como principal técnica de detección son el foco actual de atención de esta tecnología porque es un método no destructivo [92].

La literatura muestra otros tipos de transductores como los basados en transistores electroquímicos orgánicos (OECT), los cuales tienen ventajas inherentes de peso molecular, síntesis a escala conveniente y buena reproducibilidad de su rendimiento [93].

La tabla 4 muestra la comparación de distintos electrodos y sus propiedades de detección electroquímica. Seguido, la tabla 5 muestra un resumen entre los transductores electroquímicos.

TABLA IV  
COMPARACIÓN DE DISTINTOS ELECTRODOS Y SUS PROPIEDADES DE DETECCIÓN  
ELECTROQUÍMICA.

No.	Elemento de ERO	Sensibilidad (Acm <sup>2</sup> mM <sup>-1</sup> )	Límite de detección (M)	Rango de detección (M)	de Ref.
1	Reconocimiento/Electrodo de Peroxidasa de Hidrogeno Microelectrodo modificado con nano H2O2	H2O2 6149.2, 155.74	0.028 0.5	0.1 - 1 1 - 600 1.0 - 18440	[94] [59]
2	enzimas duales mediante el recubrimiento de fibra de carbono (CF) con nanopartículas de aleación de AuPd.	H2O2 371			
3	Estructura jerárquica núcleo-cáscara de láminas 2D de carbono dopado con VS2@VC@N decoradas con nanopartículas ultrafinas de Pd (PdNPs).	H2O2 152.7	0.05	Arriba de 17684	[95]
4	Microelectrodo de fibra de carbono modificado con nanopartículas de Pt	H2O2 1381 ± 72 11.6	0.86 ± 0.19 0.42	0.8 - 8600 5 - 3920	[96] [97]
5	Pt-Pd bimetalico nanocoral	H2O2 N/E	25	50 - 500	[98]
6	N-C/AuNPs/DNA/MCH/GCE	-OH N/E	1	5 - 8000	[99]
7	HRP/ Ti3C2/Nafion/GCE (Human Serum)	H2O2 405,24 607.4	7.19 0.615	50 - 20000 0 - 338	[101] [102]
8	Co <sub>3</sub> O <sub>4</sub> /NiCo <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	H2O2 0.014	3.01	338 - 1098	[103]
9	MoS <sub>2</sub> -Au-Ag	-O <sub>2</sub> -O <sub>2</sub> 1097.633	0.066	310 - 1200	[88]
10	HPCN/ SPCE SPCE ELM-12 NS/LIG CuO nanoflower	H2O2	203.41	0.2-132.4 132.4-1332.4	
11					
12					

**TABLA V**  
**TIPOS DE TRANSDUCTORES ELECTROQUÍMICOS**

Transductor	Funcionamiento	Analitos Objetivos	Técnicas de medición	Ventajas	Desventajas	Ref.
Potenciométrico	Funciona con un sistema dos electrodos, un electrodo de referencia, un que proporciona la detección de objetivos mediante la medición de la señal de potencial relacionada con el cambio de carga de la superficie al reconocer el analito en el electrodo sensor.	Electrolitos	Potenciometría	Bajo Costo, sensibilidad, simplicidad.	Requiere de mucho tiempo, tiene un costo elevado. Falta de selectividad.	[27] [83] [104] [105] [106]
Amperométrico	Los biosensores amperométricos y voltamperométricos funcionan con un sistema de tres electrodos, que contiene un biosensor como electrodo de trabajo (WE) para el reconocimiento del objetivo, un contraelectrodo como fuente de corriente y un electrodo de referencia para aplicar un potencial estable. Las señales de corriente son generadas por reacciones electroquímicas en el WE bajo un potencial aplicado para la cuantificación del objetivo.	Metabolitos (Glucosa, lactato, ácido úrico)	Voltamperometría cíclica cíclico (CV) y espectroscopia de impedancia electroquímica (EIS) Voltamperometría cíclica rápida (FCV).	Robustez rápida, portabilidad, alta sensibilidad, bajo costo y bajo límite de detección.	La especificidad y selectividad de esta técnica pueden ser insuficientes para aplicaciones que requieren alta sensibilidad.	[27] [83] [26]
Voltamperio métrico	Al igual que los amperométricos, estos detectan el analito mediante el cambio de corriente en función del voltaje, es decir, miden tanto la corriente como el voltaje.	Proteínas y ácidos nucleicos.	Voltamperometría diferencial de impulsos (DPV), CV, voltamperometría de onda cuadrada (SWV) y Voltametría de drenaje lineal (LSV)	Excelente sensibilidad y un menor tiempo de análisis.	Falta de selectividad, los analitos deben ser redox activos en el rango potencial dado.	[27] [83] [107]
Impedimétrico	Construidas mediante la inmovilización de elementos de reconocimiento biológico en la superficie de un electrodo.	ADN, Enzimas.	Espectroscopia de impedancia electroquímica (EIS).	Funcionamiento sin electrodos de referencia, compatibilidad para operar con voltajes alternos de baja amplitud, insensibilidad a la luz y fácil integración y miniaturización. PEC	Dificultad para ser realizado.	[27] [83] [26]
Fotoelectroquímico	Funcionan con un sistema de tres electrodos, en el que la WE se modifica con el elemento de reconocimiento para que sirva como electrodo biosensor.	Pequeñas Moléculas, proteínas, Ácidos Nucleicos.	Transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET).	Los sensores alta presentan una bajo sensibilidad de aplicación y pueden inhibir reacciones secundarias sin dañar los materiales fotosensibles ni las biomoléculas.	Es una tecnología en desarrollo.	[27] [108]
FET	Los FET se componen principalmente de tres electrodos (puerta, fuente y drenaje), una capa aislante y una capa semiconductor. El dispositivo sólo se "activa" cuando la tensión de puerta alcanza la "tensión umbral" ( $V_{th}$ ).	Bio moléculas	-	Respuesta rápida, una fácil miniaturización e integración para el cribado de alto rendimiento tienen amplios rangos lineales, sensibilidades increíbles y pueden miniaturizarse de forma fácil y económica.	Al igual que los biosensores Fotoelectroquímicos es una tecnología en desarrollo.	[109] [110] [111]

## 2.1.4 RELACIÓN DE LAS ERO CON LAS ENFERMEDADES

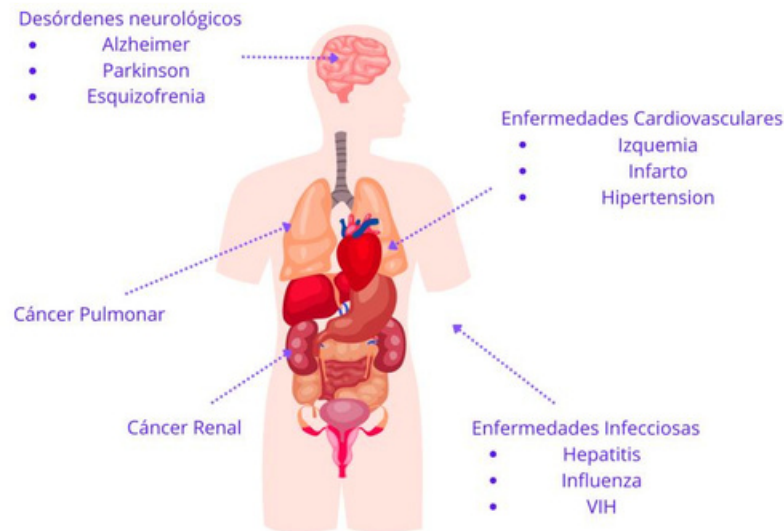


Fig. 4. Relación del incremento de ERO con las enfermedades.

La monitorización de los cambios de ERO puede mejorar el conocimiento de las manifestaciones clínicas de las enfermedades, lo que será beneficioso para el diagnóstico de estas y la mejoría de la eficacia del tratamiento. La exposición a niveles elevados de ERO que no pueden ser detoxificados por los antioxidantes celulares provoca un desequilibrio del estado redox celular, al que se conoce como "estrés oxidativo". Las concentraciones superiores a  $0,1-1\text{mM}$  desencadenan respuestas de estrés que provocan daños en el ADN, la detención del ciclo celular y la apoptosis. Este es un proceso nocivo que puede afectar negativamente a varias estructuras celulares, como los lípidos, las proteínas, las lipoproteínas y el ácido desoxirribonucleico (ADN) provocando diversas enfermedades, como cáncer, enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, respiratorias, metabólicas, así como el envejecimiento. En la figura 4, se muestran algunas enfermedades en las que las ERO desempeñan un papel significativo, a continuación, se describen algunas:

- **Cáncer**

El cáncer es una de las enfermedades más mortales de los últimos tiempos que provocan muchas muertes todos los años. Se estima que en 2020 se produjeron en todo el mundo 19,3 millones de nuevos casos de cáncer y casi 10 millones de muertes por cáncer [112]. Las ERO son indispensables en la comprensión de la patología y la bioquímica del cáncer [13]. En comparación con las células normales, las células cancerígenas poseen niveles elevados de ERO [36][113][114], estas están asociadas con el inicio, la progresión y la metástasis de los tumores, donde contribuye a la mutación del ADN promoviendo así el desarrollo de esta enfermedad [5] [115] [114] [116]. Por lo tanto, monitorear los cambios de ERO puede mejorar el conocimiento de las manifestaciones clínicas de la enfermedad lo que sería beneficioso para el diagnóstico temprano del cáncer y así mejorar la eficiencia del tratamiento.

- **Enfermedades Cardiovasculares**

La mayoría de las enfermedades cardiovasculares están asociadas con una producción excesiva de ERO en la célula, lo que resulta en condiciones fisiopatológicas en el corazón [113]. El EO

puede contribuir al desarrollo y progresión de enfermedades Cerebrovasculares, como la arteriosclerosis y la enfermedad cardíaca coronaria [117][118].

- **Enfermedades Neurodegenerativas**

Estas enfermedades son un grupo heterogéneo de enfermedades complejas caracterizadas por pérdida neuronal y degeneración progresiva de diferentes áreas del sistema nervioso [119]. Debido a la gran cantidad de oxígeno que consumen las células cerebrales son más propensas al EO [113] donde un alto consumo de oxígeno provoca una producción excesiva de ERO [113] [119]. Esto se ha asociado con diversas enfermedades como el Alzheimer, Parkinson, Esquizofrenia, Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica [120] [119].

- **Envejecimiento**

Aunque el envejecimiento en sí mismo no es una enfermedad, las ERO mantienen una relación estrecha, el Doctor Denham Harman propuso por primera vez la teoría de los radicales libres en 1956, indicando que el envejecimiento es causado por la acumulación progresiva e irreversible de ERO en las células [113]. El consenso actual es que ERO provocan EO dañando las mitocondrias y provocando una crisis energética que desencadena y acelera el envejecimiento [121].

## **CAPÍTULO III**

### **3.0 Marco Metodológico**

#### **3.1 Tipo y diseño de la investigación**

El método en esta investigación se realizó la búsqueda en diferentes bases de datos especializadas: PubMed, Google Scholar, Elsevier, MDPI, Springer y en la página de internet de la Organización Mundial de la Salud. Se realizó una búsqueda de artículos teóricos y estudios experimentales (in vitro e in vivo), publicados en inglés y/o español, relacionados con biosensor electroquímico para monitorear especies reactivas de oxígeno en el cuerpo humano entre los años 2016 y 2023. Dentro de los motores de búsqueda se utilizaron palabras claves como: Electrochemical Biosensors, Monitoring ROS, Reactive Oxygen Species, ROS Disease, todas estas palabras clave dio como resultado más de 300,000 artículos, donde luego se utilizaron operadores booleanos para tener una búsqueda mucho más específica: Biosensors And Electrochemical And ROS, Biosensor Electrochemical And Monitoring ROS, Reactive Oxygen Species And Cardiovascular Disease, Reactive Oxygen Species And Cancer, Reactive Oxygen Species And Neurodegenerative Diseases, Reactive Oxygen Species And Metabolic Diseases, con todas estas búsquedas se excluyeron este tipo de palabras Reactive Nitrogen Species (RNS) ya que están fuera del alcance de la investigación.

La última fecha de búsqueda se realizó el 22 de enero de 2024. Después, se evaluó cuidadosamente de forma independiente los artículos seleccionados donde se tomaron en cuenta los artículos que fuesen no mayor a 7 años, los artículos que tenían mejores referencias y el factor de impacto de la revista, dando como resultado la recopilación de un total de 178 artículos de los cuales se seleccionaron 121 artículos para la investigación.

## CAPÍTULO IV

### 4.0 Análisis y resultados (Propuesta de biosensor electroquímico)

La literatura muestra que la ERO más estudiada y con las condiciones más óptimas para poder ser medida es el Peróxido de Hidrógeno, ya que tiene la vida más larga entre las ERO, además, de ser la más abundante en el cuerpo humano. En cuanto al electrodo proponemos electrodos bimetalicos de Pd/Au. El uso de Nano partículas bimetalicas ha contribuido al desarrollo de biosensores electroquímicos para la detección de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en muestras biológicas, como células cancerosas humanas, sueros y orina humanos. En nuestra comparación en la tabla 3 se demuestra que el uso de nano partículas bimetalicas mejora el rendimiento del biosensor ya que poseen una mayor conductividad, mayor selectividad, buena sensibilidad, amplio rango de detección y un bajo límite de detección. Añadir MoS<sub>2</sub> sería una gran opción, ya que, este es un material útil para la inmovilización de enzimas, en la literatura se menciona la capacidad del MoS<sub>2</sub> para mejorar los biosensores teniendo una ventaja principal al poder mejorar las propiedades del transductor acomodando elementos adicionales como nanopartículas metálicas. Para el transductor optaría por un transductor fotoelectroquímico este tipo de transductor tiene un funcionamiento sencillo, los estudios que se han realizado con la técnica PEC han demostrado tener una baja señal de fondo y altas sensibilidades, también, pueden inhibir reacciones secundarias sin dañar las biomoléculas. Un aspecto muy importante en los biosensores de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> es la capacidad de filtrar otras especies biológicas que puedan interferir con la medición, la literatura muestra que solo los transductores de efecto de campo y los fotoelectroquímico logran este objetivo.

## CONCLUSIONES

A partir del análisis de la literatura, se concluye que el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) es la especie reactiva de oxígeno más adecuada para la monitorización electroquímica, debido a su mayor vida media y abundancia fisiológica. Asimismo, el uso de electrodos bimetálicos Pd/Au, especialmente cuando se combinan con materiales como  $MoS_2$ , permite mejorar significativamente parámetros clave del desempeño del biosensor, tales como la sensibilidad, selectividad y el límite de detección. Los transductores fotoelectroquímicos se identifican como la alternativa más prometedora para la reducción de interferencias biológicas, lo que respalda la viabilidad técnica de la propuesta de biosensor presentada. No obstante, se requiere la validación experimental futura para confirmar su desempeño en aplicaciones clínicas reales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] WorldHealthOrganization, "Data Quality," 2023.
- [2] Zehravi, J. Kabir, R. Akter, S. Malik, G. M. Ashraf, P. Tagde, S. Ramproshad, B. Mondal, M. H. Rahman, A. G. Mohan, and S. Cavalu, "A Prospective Viewpoint on Neurological Diseases and Their Biomarkers," 6 2022.
- [3] Oladele, A. T. Oladiji, O. T. Oladele, and O. M. Oyeleke, "Chapter Reactive Oxygen Species in Neurodegenerative Diseases: Implications in Pathogenesis and Treatment Strategies," tech. rep.
- [4] C. Carvajal, "REVISTA MEDICINA LEGAL DE COSTA RICA ESPECIES REACTIVAS DE LOXI'GENO: FORMACIÓN, FUNCIÓN Y ESTRÉS OXIDATIVO REACTIVE OXYGEN SPECIES: TRAINING, FUNCTION AND OXIDATIVE STRESS," vol. 36, no. 1, 2019.
- [5] B. M. Sahoo, B. K. Banik, P. Borah, and A. Jain, "Reactive Oxygen Species (ROS): Key Components in Cancer Therapies," *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, vol. 22, pp. 215–222, 6 2021.
- [6] Andrés Juan, J. Manuel Pérez de la Lastra, F. J. Plou, E. Pérez-Lebeña, and S. Reinbothe, "Molecular Sciences The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, p. 4642, 2021.
- [7] S. Zhao, G. Zang, Y. Zhang, H. Liu, N. Wang, S. Cai, C. Durkan, G. Xie, and G. Wang, "Recent advances of electrochemical sensors for detecting and monitoring ROS/RNS," 5 2021.
- [8] B. Perillo, M. Di Donato, A. Pezone, E. Di Zazzo, P. Giovannelli, G. Galasso, G. Castoria, and A. Migliaccio, "ROS in cancer therapy: the bright side of the moon," 2 2020.
- [9] C. Lennicke and H. M. Cochemé, "Redox metabolism: ROS as specific molecular regulators of cell signaling and function," 9 2021.
- [10] W. Ahmad, B. Ijaz, K. Shabbiri, F. Ahmed, and S. Rehman, "Oxidative toxicity in diabetes and Alzheimer's disease: Mechanisms behind ROS/RNS generation," 9 2017.
- [11] A. J. Murray, J. C. Rogers, M. Z. U. H. Katshu, P. F. Liddle, and R. Upthegrove, "Oxidative Stress and the Pathophysiology and Symptom Profile of Schizophrenia Spectrum Disorders," 7 2021.
- [12] E. A. Ermakov, E. M. Dmitrieva, D. A. Parshukova, D. V. Kazantseva, A. R. Vasilieva, and L. P. Smirnova, "Oxidative Stress-Related Mechanisms in Schizophrenia Pathogenesis and New Treatment Perspectives," 2021.
- [13] H. Nakamura and K. Takada, "Reactive oxygen species in cancer: Current findings and future directions," 10 2021.
- [14] S. Yang and G. Lian, "ROS and diseases: role in metabolism and energy supply," 4 2020.
- [15] Y. R. Li and M. Trush, "Defining ROS in Biology and Medicine," *Reactive Oxygen Species*, vol. 1, 1 2016.

M. H. Irani-nezhad, A. Khataee, J. Hassanzadeh, and Y. Orooji, “Achemiluminescent method [16] for the detection of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and glucose based on intrinsic peroxidase-like activity of WS<sub>2</sub> quantum dots,” *Molecules*, vol. 24, 2 2019.

[17] Pasciu, M. Nieddu, F. D. Sotgiu, E. Baralla, and F. Berlinguer, “An Overview on Assay Methods to Quantify ROS and Enzymatic Antioxidants in Erythrocytes and Spermatozoa of Small Domestic Ruminants,” 7 2023.

[18] H. Wang, X. Wang, P. Li, M. Dong, S. Q. Yao, and B. Tang, “Fluorescent probes for visualizing ROS-associated proteins in disease,” 9 2021.

[19] Malferrari, M. Beconi, and S. Rapino, “Electrochemical monitoring of reactive oxygen/nitrogen species and redox balance in living cells,” *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 411, pp. 4365–4374, 7 2019.

[20] S. I. Dikalov, Y. F. Polienko, and I. Kirilyuk, “Electron Paramagnetic Resonance Measurements of Reactive Oxygen Species by Cyclic Hydroxylamine Spin Probes,” 5 2018.

[21] S. Suzen, H. Gurer-Orhan, and L. Saso, “Detection of reactive oxygen and nitrogen species by electron paramagnetic resonance (EPR) technique,” 1 2017.

[22] Ahmad, A. Iqbal, S. A. Halim, J. Uddin, A. Khan, S. El Deeb, and A. Al-Harrasi, “Recent Advances in Electrochemical Sensing of Hydrogen Peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) Released from Cancer Cells,” 5 2022.

[23] P. Bollella and E. Katz, “Biosensors—recent advances and future challenges,” 11 2020.

[24] V. Naresh and N. Lee, “A review on biosensors and recent development of nanostructured materials-enabled biosensors,” 2 2021.

[25] National Cancer Institute, ““Analyte - GDC docs”.”

[26] Polat, M. M. Cetin, A. F. Tabak, E. B. G˘uven, B. Uysal, T. Arsan, A. Kabbani, H. Hamed, and S. B. G˘ul, “Transducer Technologies for Biosensors and Their Wearable Applications,” 6 2022.

[27] J. Wu, H. Liu, W. Chen, B. Ma, and H. Ju, “Device integration of electrochemical biosensors,” *Nature Reviews Bioengineering*, vol. 1, pp. 346–360, 2 2023.

[28] J. Baranwal, B. Barse, G. Gatto, G. Broncova, and A. Kumar, “Electrochemical Sensors and Their Applications: A Review,” 9 2022.

[29] B. A. Prabowo, P. D. Cabral, P. Freitas, and E. Fernandes, “The challenges of developing biosensors for clinical assessment: A review,” 11 2021.

[30] P. Tetyana, M. Shumbula, and Z. Njengele-Tetyana, “Biosensors: Design, Development and Applications,” tech. rep.

[31] B. Bucur, C. Purcarea, S. Andreescu, and A. Vasilescu, “Addressing the selectivity of enzyme biosensors: Solutions and perspectives,” 5 2021.

[32] Lavín, J. de Vicente, M. Holgado, M. F. Laguna, R. Casquel, B. Santamaría, M. V. Maigler, A. L. Hernández, and Y. Ramírez, “On the determination of uncertainty and limit of detection in label-free biosensors,” 7 2018.

B. D. Malhotra and M. A. Ali, "Nanomaterials in Biosensors," in *Nanomaterials for*

[33]

*Biosensors*, pp. 1–74, Elsevier, 2018.

[34] Jey, A. W. Satyagraha, M. G. Kibria, J. Armstrong, G. Bancone, A. K. Bei, G. Bizilj, M.

Brito, X. C. Ding, G. J. Domingo, M. E. von Fricken, G. Gornsawun, B. Lam, D. Menard, W. Monteiro, S. Ongarello, S. Pal, L. V. Panggalo, S. Parikh, D. A. Pfeffer, R. N. Price, A. da Silva Orfano, M. Wade, M. Wojnarski, K. Worachet, A. Yar, M. S. Alam, and R. E. Howes, "Repeatability and reproducibility of a handheld quantitative G6PD diagnostic," *PLoS Neglected Tropical Diseases*, vol. 16, 2 2022.

[35] "A Review of Biosensors and Their Applications," *ASME Open Journal of Engineering*, vol. 2, 1 2023.

[36] Wang, H. Feng, H. Zhang, Y. Chen, W. Huang, J. Zhang, X. Jiang, M. Wang, H. Jiang, and X. Wang, "Nanoelectrochemical biosensors for monitoring ROS in cancer cells," *Analyst*, vol. 145, pp. 1294–1301, 2 2020.

[37] K. Ban and S. Paul, "Rapid colorimetric and spectroscopy based sensing of heavy metal and cellular free oxygen radical by surface functionalized silver nanoparticles," *Applied Surface Science*, vol. 458, pp. 245–251, 11 2018.

[38] Erard, S. Dupré-Crochet, and X. O. N'use, "Biosensors for spatiotemporal detection of reactive oxygen species in cells and tissues," *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, vol. 314, pp. 667–683, 2018.

[39] D. Zhu, B. Liu, and G. Wei, "Two-dimensional material-based colorimetric biosensors: A review," 8 2021.

[40] A. M. Kumar and K. Kachhawa, "Biomedical applications of bioelectrochemical sensors," *Multifaceted Bio-sensing Technology*, pp. 239–260, 1 2023.

[41] I. H. Cho, D. H. Kim, and S. Park, "Electrochemical biosensors: Perspective on functional nanomaterials for on-site analysis," 2 2020.

[42] V. X. T. Zhao, T. I. Wong, X. T. Zheng, Y. N. Tan, and X. Zhou, "Colorimetric biosensors for point-of-care virus detections," 1 2020.

[43] Mo, B. Fu, P. Hota, P. Cay-Durgun, R. Wang, E. H. Cheng, P. Wiktor, F. Tsow, L. Thomas, M. L. Lind, and E. Forzani, "Threshold-Responsive Colorimetric Sensing System for the Continuous Monitoring of Gases," *Sensors*, vol. 23, 4 2023.

[44] M. Banks, K. Capistrano, P. Thakkar, H. Ranade, V. Soni, M. Datta, and A. R. Naqvi, "Current molecular diagnostics assays for SARSCoV-2 and emerging variants," in *Methods in Microbiology*, vol. 50, pp. 83–121, Academic Press Inc., 1 2022.

[45] Qu, C. Fan, M. Chen, X. Zhang, Q. Yan, Y. Wang, S. Zhang, Z. Gong, L. Shi, X. Li, Q. Liao, B. Xiang, M. Zhou, C. Guo, G. Li, Z. Zeng, X. Wu, and W. Xiong, "Recent advances of fluorescent biosensors based on cyclic signal amplification technology in biomedical detection," 12 2021.

[46] B. Yang, Y. Chen, and J. Shi, "Reactive oxygen species (ROS)-based nanomedicine," 4 2019.

- [47] F. Magnani and A. Mattevi, "Structure and mechanisms of ROS generation by NADPH oxidases," 12 2019.
- [48] Tirichen, H. Yaigoub, W. Xu, C. Wu, R. Li, and Y. Li, "Mitochondrial Reactive Oxygen Species and Their Contribution in Chronic Kidney Disease Progression Through Oxidative Stress," 4 2021.
- [49] Y. Snezhkina, A. V. Kudryavtseva, O. L. Kardymon, M. V. Savvateeva, N. V. Melnikova, G. S. Krasnov, and A. A. Dmitriev, "ROS generation and antioxidant defense systems in normal and malignant cells," 2020.
- [50] R. Mittler, "ROS Are Good," 1 2017.
- [51] C. M. C. Andrés, J. M. Pérez de la Lastra, C. Andrés Juan, F. J. Plou, and E. Pérez-Lebeña, "Superoxide Anion Chemistry—Its Role at the Core of the Innate Immunity," 2 2023.
- [52] T. Konno, E. P. Melo, J. E. Chambers, and E. Avezov, "Intracellular sources of ROS/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in health and neurodegeneration: Spotlight on endoplasmic reticulum," *Cells*, vol. 10, pp. 1–26, 2 2021.
- [53] M. C. Andrés, J. M. Pérez de la Lastra, C. A. Juan, F. J. Plou, and E. Pérez-Lebeña, "Chemistry of Hydrogen Peroxide Formation and Elimination in Mammalian Cells, and Its Role in Various Pathologies," *Stresses*, vol. 2, pp. 256–274, 7 2022.
- [54] P. Murphy, H. Bayir, V. Belousov, C. J. Chang, K. J. Davies, M. J. Davies, T. P. Dick, T. Finkel, H. J. Forman, Y. Janssen-Heininger, D. Gems, V. E. Kagan, B. Kalyanaraman, N. G. Larsson, G. L. Milne, T. Nyström, H. E. Poulsen, R. Radi, H. Van Remmen, P. T. Schumacker, P. J. Thornalley, S. Toyokuni, C. C. Winterbourn, H. Yin, and B. Halliwell, "Guidelines for measuring reactive oxygen species and oxidative damage in cells and in vivo," *Nature Metabolism*, vol. 4, pp. 651–662, 6 2022.
- [55] J. J. Lopez and D. G. Harrison, "Oxidative Stress and Hypertensive Diseases," 1 2017.
- [56] P. O. De Almeida, J. C. P. L. De Oliveira, L. V. Da Silva Pontes, J. F. De Souza Júnior, T. A. F. Goncalves, S. H. Dantas, M. S. De Almeida Feitosa, A. O. Silva, and I. A. De Medeiros, "ROS: Basic Concepts, Sources, Cellular Signaling, and its Implications in Aging Pathways," 2022.
- [57] J. Lyngsie, L. Krumina, A. Tunlid, and P. Persson, "Generation of hydroxyl radicals from reactions between a dimethoxyhydroquinone and iron oxide nanoparticles," *Scientific Reports*, vol. 8, 12 2018.
- [58] J. H. Shin, M. J. Lee, J. H. Choi, J. a. Song, T. H. Kim, and B. K. Oh, "Electrochemical H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> biosensor based on horseradish peroxidase encapsulated protein nanoparticles with reduced graphene oxide-modified gold electrode," *Nano Convergence*, vol. 7, 12 2020.
- [59] Xu, H. Yuan, X. Dong, Y. Zhang, M. Asif, Z. Dong, W. He, J. Ren, Y. Sun, and F. Xiao, "Dual nanoenzyme modified microelectrode based on carbon fiber coated with AuPd alloy nanoparticles decorated graphene quantum dots assembly for electrochemical detection in clinic cancer samples," *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 107, pp. 153–162, 6 2018.
- [60] S. Das, B. Saha, M. Tiwari, and D. K. Tiwari, "Diagnosis of cancer using carbon nanomaterialbased biosensors," 3 2023.

R. Kour, S. Arya, S.-J. Young, V. Gupta, P. Bandhoria, and A. Khosla, "Review—Recent Advances in Carbon Nanomaterials as Electrochemical Biosensors," *Journal of The Electrochemical Society*, vol. 167, p. 037555, 2 2020.

R. Seenivasan, C. Kolodziej, C. Karunakaran, and C. Burda, "Nanotechnology for Electroanalytical Biosensors of Reactive Oxygen and Nitrogen Species," *Chemical Record*, vol. 17, pp. 886–901, 9 2017.

[63] H. Xie, T. Cao, F. J. Rodríguez-Lozano, E. K. Luong-Van, and V. Rosa, "Graphene for the development of the next-generation of biocomposites for dental and medical applications," 7 2017.

[64] I. I. Kulakova and G. V. Lisichkin, "Biosensors Based on Graphene Nanomaterials," *Moscow University Chemistry Bulletin*, vol. 77, pp. 307–321, 12 2022.

[65] D. P. Singh, C. E. Herrera, B. Singh, S. Singh, R. K. Singh, and R. Kumar, "Graphene oxide: An efficient material and recent approach for biotechnological and biomedical applications," 5 2018.

[66] G. Yildiz, M. Bolton-Warberg, and F. Awaja, "Graphene and graphene oxide for bio-sensing: General properties and the effects of graphene ripples," 9 2021.

[67] D. Ozkan-Ariksoysal, "Current Perspectives in Graphene Oxide-Based Electrochemical Biosensors for Cancer Diagnostics," 8 2022.

R. Coreas, C. Castillo, Z. Li, D. Yan, Z. Gao, J. Chen, D. Bitounis, D. Parviz, M. S. Strano, P. Demokritou, and W. Zhong, "Biological Impacts of Reduced Graphene Oxide Affected by Protein Corona Formation," *Chemical Research in Toxicology*, vol. 35, pp. 1244–1256, 7 2022.

[69] D. Iannazzo, C. Espro, C. Celesti, A. Ferlazzo, and G. Neri, "Smart biosensors for cancer diagnosis based on graphene quantum dots," 7 2021.

[70] B. D. Mansuriya and Z. Altintas, "Applications of graphene quantum dots in biomedical sensors," 2 2020.

[71] S. Madhurantakam, G. Mathew, B. E. David, A. Naqvi, and S. Prasad, "Recent Progress in Transition Metal Dichalcogenides for Electrochemical Biomolecular Detection," 12 2023.

[72] L. Gong, L. Feng, Y. Zheng, Y. Luo, D. Zhu, J. Chao, S. Su, and L. Wang, "Molybdenum Disulfide-Based Nanoprobes: Preparation and Sensing Application," 2 2022.

[73] J. Kudr, V. Adam, and O. Zitka, "Fabrication of graphene/molybdenum disulfide composites and their usage as actuators for electrochemical sensors and biosensors," 9 2019.

[74] V. Vilian, B. Dinesh, S. M. Kang, U. M. Krishnan, Y. S. Huh, and Y. K. Han, "Recent advances in molybdenum disulfide-based electrode materials for electroanalytical applications," 3 2019.

[75] H. K. Choi, M. J. Lee, S. N. Lee, T. H. Kim, and B. K. Oh, "Noble Metal Nanomaterial-Based Biosensors for Electrochemical and Optical Detection of Viruses Causing Respiratory Illnesses," 5 2021.

[76] T. Xiao, J. Huang, D. Wang, T. Meng, and X. Yang, "Au and Au-Based nanomaterials: Synthesis and recent progress in electrochemical sensor applications," 1 2020.

- H. Malekzad, P. Sahandi Zangabad, H. Mirshekari, M. Karimi, and M. R. Hamblin, "Noble metal nanoparticles in biosensors: Recent studies and applications," 6 2017.
- [78] F. Seven, T. Gölmez, and M. S, EN, "Nanoporous carbon-fiber microelectrodes for sensitive detection of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and dopamine," *Journal of Electroanalytical Chemistry*, vol. 864, 5 2020.
- [79] X. Li, L. Zhou, J. Ding, L. Sun, and B. Su, "Platinized Silica Nanoporous Membrane Electrodes for Low-Fouling Hydrogen Peroxide Detection," *ChemElectroChem*, vol. 7, pp. 2081–2086, 5 2020.
- [80] D. Jessy Mercy, K. Girigoswami, and A. Girigoswami, "A mini review on biosensor advancements-emphasis on quantum dots," *Results in Chemistry*, vol. 7, 1 2024.
- [81] J. Meier, E. Hofferber, J. A. Stapleton, and N. M. Iverson, "Hydrogen peroxide sensors for biomedical applications," 12 2019.
- [82] Urbánek, I. Ivanko, J. Svoboda, E. Tomsík, and M. Hrubý, "Selective potentiometric detection of reactive oxygen species (ROS) in biologically relevant concentrations by a modified metalized polyporphyrine sensing layer coated with nonbiofouling poly(2-alkyl-2oxazoline)s," *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 363, 7 2022.
- [83] A. Singh, A. Sharma, A. Ahmed, A. K. Sundramoorthy, H. Furukawa, S. Arya, and A. Khosla, "Recent advances in electrochemical biosensors: Applications, challenges, and future scope," 9 2021.
- [84] Lu, L. Wu, X. Dai, Y. Wang, M. Sun, C. Zhou, H. Du, and H. Rao, "Novel flexible bifunctional amperometric biosensor based on laser engraved porous graphene array electrodes: Highly sensitive electrochemical determination of hydrogen peroxide and glucose," *Journal of Hazardous Materials*, vol. 402, 1 2021.
- [85] R. Kong, Y. Y. Xin, B. Li, X. F. Zhang, Z. P. Deng, L. H. Huo, and S. Gao, "Non-enzymatic CuCr<sub>2</sub>O<sub>4</sub>/GCE amperometric sensor for high sensing and rapid detection of nM level H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>," *Microchemical Journal*, vol. 194, 11 2023.
- [86] A. Panahi and E. Ghafar-Zadeh, "Emerging Field-Effect Transistor Biosensors for Life Science Applications," 7 2023.
- [87] Zheng, X. Jin, Y. Li, J. Mei, Y. Sun, M. Xiao, H. Zhang, Z. Zhang, and G. J. Zhang, "Sensitive Molybdenum Disulfide Based Field Effect Transistor Sensor for Real-time Monitoring of Hydrogen Peroxide," *Scientific Reports*, vol. 9, 12 2019.
- [88] X. Hu, J. Miao, C. Guo, H. B. Yang, and B. Liu, "Real-time photoelectrochemical quantification of hydrogen peroxide produced by living cells," *Chemical Engineering Journal*, vol. 407, 3 2021.
- [89] Feng, L. Dai, X. Ren, H. Ma, X. Wang, D. Fan, Q. Wei, and R. Wu, "Self-Powered Cathodic Photoelectrochemical Aptasensor Comprising a Photocathode and a Photoanode in Microfluidic Analysis Systems," *Analytical Chemistry*, vol. 93, pp. 7125–7132, 5 2021.
- [90] Zhao, C. Geng, X. Liu, X. Jin, Z. Zhao, Y. Liu, and S. Alwarappan, "Photoelectrochemical detection of superoxide anions released from mitochondria in HepG2 cells based on the synergistic effect of MnO<sub>2</sub>@Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub> core-shell p-n heterojunction," *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 237, 10 2023.

- [91] M. Kim, R. Iezzi, B. S. Shim, and D. C. Martin, "Impedimetric biosensors for detecting vascular endothelial growth factor (VEGF) based on poly(3,4-ethylene dioxythiophene) (PEDOT)/gold nanoparticle (Au NP) composites," *Frontiers in Chemistry*, vol. 7, no. MAR, 2019.
- [92] Z. Stukovnik, R. Fuchs-Godec, and U. Bren, "Nanomaterials and Their Recent Applications in Impedimetric Biosensing," 10 2023.
- [93] Jiao, J. Chen, L. Lan, Y. Yu, G. Zhu, J. Duan, X. Zhu, H. Dai, M. Xiao, Z. Li, W. Yue, and I. McCulloch, "Efficient n-Type Small-Molecule Mixed Ion-Electron Conductors and Application in Hydrogen Peroxide Sensors," *ACS Applied Materials and Interfaces*, vol. 14, pp. 16477–16486, 4 2022.
- [94] Jiang, X. Sun, L. Wei, and M. Li, "Determination of hydrogen peroxide released from cancer cells by a Fe-Organic framework/horseradish peroxidase-modified electrode," *Analytica Chimica Acta*, vol. 1135, pp. 132–141, 10 2020.
- [95] Yuan, J. Zhao, Q. Wang, D. Manoj, A. Zhao, K. Chi, J. Ren, W. He, Y. Zhang, Y. Sun, F. Xiao, and S. Wang, "Hierarchical Core-Shell Structure of 2D VS<sub>2</sub>@VC@N-Doped Carbon Sheets Decorated by Ultrafine Pd Nanoparticles: Assembled in a 3D Rosette-like Array on Carbon Fiber Microelectrode for Electrochemical Sensing," *ACS Applied Materials and Interfaces*, vol. 12, pp. 15507–15516, 4 2020.
- [96] Wang, X. Wen, P. Y. Chiou, and N. T. Maidment, "Pt Nanoparticlemodified Carbon Fiber Microelectrode for Selective Electrochemical Sensing of Hydrogen Peroxide," *Electroanalysis*, vol. 31, pp. 1641–1645, 9 2019.
- [97] Li, H. Zhao, H. He, L. Shi, X. Cai, and M. Lan, "Pt-Pd bimetallic nanocoral modified carbon fiber microelectrode as a sensitive hydrogen peroxide sensor for cellular detection," *Sensors and Actuators, B:Chemical*, vol. 260, pp. 174–182, 5 2018.
- [98] Huang, A. Sinha, H. Zhao, X. Dang, Y. Zhang, and X. Quan, "Real Time Detection of Hazardous Hydroxyl Radical Using an Electrochemical Approach," *ChemistrySelect*, vol. 4, pp. 12507–12511, 11 2019.
- [99] Xu, M. Sakran, J. Fei, X. Li, C. Weng, W. Yang, G. Zhu, W. Zhu, and X. Zhou, "Electrochemical Biosensor Based on HRP/Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>/Nafion Film for Determination of Hydrogen Peroxide in Serum Samples of Patients with Acute Myocardial Infarction," *ACS Biomaterials Science and Engineering*, vol. 7, pp. 2767–2773, 6 2021.
- [100] T. Liu, X. Zhang, K. Fu, N. Zhou, J. Xiong, and Z. Su, "Fabrication of co<sub>3</sub> o<sub>4</sub> /nico<sub>2</sub> o<sub>4</sub> nanocomposite for detection of h<sub>2</sub> o<sub>2</sub> and dopamine," *Biosensors*, vol. 11, 11 2021.
- [101] J. Hu, C. Zhang, X. Li, and X. Du, "An electrochemical sensor based on chalcogenide molybdenum disulfide-gold-silver nanocomposite for detection of hydrogen peroxide released by cancer cells," 12 2020.
- [102] Q. Gao, H. Zhao, Z. Wang, X. Cai, L. Zhou, and M. Lan, "Fabrication of hierarchically porous carbon networks for the electrochemical determination of superoxide anion released from living cells," *Sensors and Actuators, B: Chemical*, vol. 330, 3 2021.

- [103] Q. Qiu, H. Chen, Z. You, Y. Feng, X. Wang, Y. Wang, Y. Ying, and Y. X. Wang, "Supporting Information Shear Exfoliated Metal-Organic Framework Nanosheet-Enabled Flexible Sensor for Real-Time Monitoring of Superoxide Anion," tech. rep.
- [104] N. G. Costa, J. C. Antunes, A. J. Paleo, and A. M. Rocha, "A Review on Flexible Electrochemical Biosensors to Monitor Alcohol in Sweat," 4 2022.
- [105] N. L. Walker, A. B. Roshkolaeva, A. I. Chapoval, and J. E. Dick, "Recent advances in potentiometric biosensing," 8 2021.
- [106] Isildak and O. Ozbek, "Application of Potentiometric Sensors in Real Samples," 2021.
- [107] S. Menon, M. R. Mathew, S. Sam, K. Keerthi, and K. G. Kumar, "Recent advances and challenges in electrochemical biosensors for emerging and re-emerging infectious diseases," 12 2020.
- [108] V. Svitková, K. Konderíková, and K. Nemčeková, "Photoelectrochemical aptasensors for detection of viruses," 11 2022.
- [109] R. Hao, L. Liu, J. Yuan, L. Wu, and S. Lei, "Recent Advances in Field Effect Transistor Biosensors: Designing Strategies and Applications for Sensitive Assay," 4 2023.
- [110] T. Wadhwa, D. Kakkar, G. Wadhwa, and B. Raj, "Recent Advances and Progress in Development of the Field Effect Transistor Biosensor: A Review," 12 2019.
- [111] T. Sakata, "Biologically Coupled Gate Field-Effect Transistors Meet in Vitro Diagnostics," ACS Omega, vol. 4, pp. 11852–11862, 7 2019.
- [112] H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, and F. Bray, "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries," CA: A Cancer Journal for Clinicians, vol. 71, pp. 209–249, 5 2021.
- [113] R. Kumari, D. S. Dkhar, S. Mahapatra, Divya, R. Kumar, and P. Chandra, "Nano-bioengineered sensing technologies for real-time monitoring of reactive oxygen species in in vitro and in vivo models," 9 2022.
- [114] X. Renaudin, "Reactive oxygen species and DNA damage response in cancer," in International Review of Cell and Molecular Biology, vol. 364, pp. 139–161, Elsevier Inc., 1 2021.
- [115] U. S. Srinivas, B. W. Tan, B. A. Vellayappan, and A. D. Jeyasekharan, "ROS and the DNA damage response in cancer," 7 2019.
- [116] F. L. Sarmiento-Salinas, A. Perez-Gonzalez, A. Acosta-Casique, A. Ix-Ballote, A. Diaz, S. Treviño, N. H. Rosas-Murrieta, L. Millán-Pérez-Peña, and P. Maycotte, "Reactive oxygen species: Role in carcinogenesis, cancer cell signaling and tumor progression," 11 2021.
- [117] N. Zarkovic, "Roles and Functions of ROS and RNS in Cellular Physiology and Pathology," 3 2020.
- [118] E. Dubois-deruy, V. Peugnet, A. Turkieh, and F. Pinet, "Oxidative stress in cardiovascular diseases," Antioxidants, vol. 9, pp. 1–15, 9 2020.
- [119] A. Singh, R. Kukreti, L. Saso, and S. Kukreti, "Oxidative stress: A key modulator in neurodegenerative diseases," 4 2019.

[120] D. R. Hernández Espinosa, V. Barrera Morín, O. Briz Tena, E. A. González Herrera, K. D. Laguna Maldonado, A. S. Jardinez Díaz, M. Sánchez Olivares, and D. Matuz Mares, “El papel de las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno en algunas enfermedades neurodegenerativas,” *Revista de la Facultad de Medicina*, vol. 62, pp. 6–19, 5 2019.

[121] R. Stefanatos and A. Sanz, “The role of mitochondrial ROS in the aging brain,” 3 2018.

## ANEXOS

## ARTÍCULO CIENTÍFICO

# Propuesta de Biosensor Electroquímico para la Monitorización de Especies Reactivas de Oxígeno (ERO) en el Cuerpo Humano: Parámetros de diseño.

## *Proposed Electrochemical Biosensor for Monitoring Reactive Oxygen Species (ROS) in the Human Body: Design Parameters.*

1<sup>st</sup> Jose Quintero

Facultad de Ingeniería Eléctrica  
Universidad Tecnológica de Panamá  
Panamá, Panamá  
jos.quintero@utp.ac.pa

2<sup>nd</sup> Christian Losilla

Facultad de Ingeniería  
Universidad Latina de Panamá  
Panamá, Panamá  
ChristianLosilla@ulatina.edu.pa

3<sup>rd</sup> Ernesto Ibarra

Facultad de Ingeniería  
Universidad Latina de Panamá  
Panamá, Panamá  
ernestoibarra@ulatina.edu.pa

**Abstract**—Las especies reactivas del oxígeno (ERO) juegan un rol muy estudiado en la vida, el estrés y la muerte de las células. Las ERO en diferentes concentraciones provoca diferentes efectos en las células, desde mecanismos de señalización hasta la supervivencia de estas. A medida que se ha estudiado el efecto de las ERO en el cuerpo humano, se han desarrollado diversas técnicas para conocer su concentración o nivel relativo. En este contexto, la espectrofotometría, el uso de sondas de fluorescencia y quimioluminiscencia, y la resonancia de espín electrónico (ESR/EPR), han sido utilizados con éxito en la identificación directa de los diferentes tipos de radicales de oxígeno que constituyen las ERO. A pesar de la valiosa información obtenida con estas técnicas, las mismas presentan inconvenientes como el elevado costo, sus grandes dimensiones y la gran complejidad tecnológica. Para solucionar estos inconvenientes, recientes estudios han propuesto biosensores diseñados específicamente para determinar la concentración de las ERO. Dichos biosensores han ganado mayor atención debido a su operación simple y fácil, buena sensibilidad y alta selectividad con un tiempo analítico corto. Basado en lo anterior, el presente estudio realiza un análisis crítico de las características técnicas de biosensores electroquímicos como detectores de las ERO en el cuerpo humano. En dicho análisis se comparan y resumen parámetros de diseño, ventajas, y desventajas de estos biosensores, explorando su superioridad en relación con las técnicas tradicionales.

**Abstract**—Reactive oxygen species (ROS) play a well-studied role in cell life, stress, and death. ROS at different concentrations cause different effects on cells, ranging from signaling mechanisms to cell survival. As the effect of ROS in the human body has been studied, various techniques have been developed to determine their concentration or relative level. In this context, spectrophotometry, the use of fluorescence and chemiluminescence probes, and electron spin resonance (ESR/EPR) have been successfully used in the direct identification of the different types of oxygen radicals that constitute ROS. Despite the valuable information obtained with these techniques, they have drawbacks such as high cost, large size and technological complexity. To overcome these drawbacks, recent studies have proposed

biosensors specifically designed to determine the concentration of ROS. Such biosensors have gained increased attention due to their simple and easy operation, good sensitivity, and high selectivity with short analytical time. Based on the above, the present study performs a critical analysis of the technical characteristics of electrochemical biosensors as detectors of ROS in the human body. In this analysis, design parameters, advantages and disadvantages of these biosensors are compared and summarized, exploring their superiority in relation to traditional techniques.

**Index Terms**—Bioelectrónica, Biosensores, especies reactivas de oxígeno

**Keywords**—Bio electronics, biosensor, reactive oxygen species.

### I. INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2019, enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) como las cardiovasculares, los accidentes cerebrovasculares, el cáncer, la enfermedad de Alzheimer y otras demencias fueron las causas más frecuentes de muerte en la población. Se estimó que 17,9 millones de personas murieron por Enfermedades Cardiovasculares (ECV) en 2019, lo que representa el 32% de todas las muertes mundiales, por otra parte, 6,6 millones de muertes fueron causadas específicamente por Enfermedades Cerebrovasculares (ECEV) en todo el mundo, siendo de ellas, 3,3 millones atribuibles al ictus isquémico, 2,9 millones a la hemorragia intracerebral y 0,4 millones a la hemorragia subaracnoidea [1]. Entre las enfermedades neurodegenerativas más comunes se encuentran la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer [2]. En este contexto, solo la demencia afecta a más de 46,8 millones de personas en todo el mundo [3]. Los científicos han encontrado relación entre el estrés oxidativo y el aumento anormal de las especies reactivas de oxígeno (ERO), la dis-

minución de antioxidantes y la aparición de ECNT [4]. Las ERO son definidas como un grupo de moléculas altamente inestables, su naturaleza se debe a la presencia de electrones extra no apareados en las capas externas y a su vida media [5]. La mayoría de estas especies son moléculas con vidas medias de nanosegundos [6], y baja concentración fisiológica [7]. Entre estas especies se encuentran radicales libres como el superóxido y el Hidroxilo y los no radicales como el Peróxido de Hidrógeno [8]. Las ERO desempeñan un papel crucial en los procesos biológicos, fisiológicos y fisiopatológicos de los organismos vivos [9]. En el cuerpo humano hay células particularmente sensibles a las ERO. Por ejemplo, las células neuronales son muy sensibles y susceptibles al estrés oxidativo, puesto que poseen un elevado consumo de oxígeno, en comparación con otros tejidos corporales normales [10]. Recientes estudios han planteado la posibilidad de que el estrés oxidativo inducido por las ERO pueda estar relacionado con enfermedades neurológicas como la esquizofrenia [11] [12]. Por otra parte, investigaciones han detectado un aumento de ERO en casi todos los cánceres, donde promueven muchos aspectos del desarrollo y la progresión tumoral [13]. Las ERO influyen en las enfermedades, puesto que actúan como moléculas señalizadoras y ejercen un efecto oxidante que afecta la supervivencia celular a causa del daño oxidativo [14]. La detección y cuantificación de las ERO probablemente ayude a prevenir estas enfermedades, sin embargo, han sido muchos los desafíos originados por su naturaleza [15]. Varios de los métodos analíticos utilizados para determinar ERO, aunque son simples, no son adecuados para una medición rápida y económica debido a que tienen baja sensibilidad y poca selectividad [16]. Los principales métodos utilizados para medir estas especies son la espectro fotometría [17], fluorescencia [18], electroquímica [19] y las trampas de espín con espectroscopia de resonancia paramagnética electrónica (EPR) [20] [21]. En los últimos años, las técnicas electroquímicas para la detección de ERO han ganado mayor atención debido a su operación simple y fácil, buena sensibilidad y alta selectividad con un tiempo analítico corto [22]. Por ese motivo, en esta revisión se analizará y comparará los principales elementos que componen un biosensor electroquímico.

## II. BIOSENSOR

Un biosensor es un dispositivo que mide reacciones biológicas o químicas generando señales (ópticas, electroquímicas o de otro tipo) mediante un transductor, siendo estas proporcionales a la concentración de un analito en una muestra determinada [23] [24].

- **Analito:** Es una sustancia de interés que busca ser identificada y analizada. (por ejemplo, ERO, glucosa, calcio) [25].
- **Bio-receptor:** Es una biomolécula que puede identificar el analito biológico, puede ser una enzima, tejidos o células anticuerpos o incluso cualquiera de los ácidos nucleicos como ADN o ARN [24]. Los bio-receptores permiten la unión de analitos para producir una señal medible por el transductor.

- **Transductor:** En un biosensor, la función del transductor es convertir la unión del analito con el bio-receptor (señal biológica) en una señal mensurable [26]. En los biosensores electroquímicos los principales transductores son los potenciométricos, amperométricos y conductimétricos [27] [28]. El proceso de conversión de energía entre dos señales se conoce como señalización [24].
- **Electrónica y Pantalla:** La pantalla consta de un sistema de interpretación del usuario, las salidas mostradas en la pantalla pueden ser gráficas, imágenes o numéricas. Aunque la electrónica y pantalla es fundamental para un biosensor este artículo se basa en el bio-receptor y transductor.

### A. Parámetros de un Biosensor

Los biosensores poseen parámetros generales que al ser optimizados muestran el rendimiento y capacidad del biosensor. Estas propiedades se resumen en la tabla 1.

TABLE I  
PARÁMETROS DE UN BIOSENSOR

Parámetros	Definición	Ref
Sensibilidad	La sensibilidad del biosensor se define como la relación de la señal de respuesta generada por el transductor por cada unidad de concentración del analito.	[29] [30]
Selectividad	La selectividad, es la característica más importante de un biosensor, ya que es la capacidad que tiene el bio-receptor de detectar un analito específico en una muestra compuesta por contaminantes y mezclas no deseadas sin necesidad de ser separadas. Representa una ventaja, en comparación con otros métodos de medición y debe ser la consideración principal al escoger un bio-receptor.	[30] [31]
Linealidad	Se define como la señal de salida máxima que puede detectar un sensor.	[32]
Límite de detección (LOD)	Se refiere a la cantidad más baja de analito que puede ser detectada en una muestra, sin necesariamente ser cuantificada, en condiciones experimentales establecidas.	[33]
Rango de detección lineal	Es un parámetro de compensación en comparación con la sensibilidad esto quiere decir que cuando el valor de sensibilidad es alto, el rango de detección será pequeño. Cuando el valor de sensibilidad sea bajo, el rango de detección será alto.	[29]
Reproducibilidad	La Reproducibilidad de un biosensor es la capacidad que tiene para generar las mismas respuestas en experimentos distintos	[34]
Estabilidad	Es la capacidad que tiene un biosensor para soportar cambios en el rendimiento durante un periodo de tiempo como respuesta a interrupciones dadas por factores externos.	[30]
Tiempo de respuesta	Cantidad de tiempo que el biosensor tarda en leer y producir una señal después de que el bio-receptor se haya unido al analito diana.	[35]

### B. Tipos de Biosensor

Los tipos de biosensores se pueden clasificar en función de los transductores que se utilizan para la fabricación de estos, algunos pueden ser electroquímicos [36], colorimétricos [37], ópticos [38]. El funcionamiento, ventajas y desventajas de estos biosensores son presentadas en la tabla 2.

TABLE II  
TIPOS DE BIOSENSORES

Tipos de Biosensores	Funcionamiento	Ventajas	Desventajas	Ref
Electroquímico (EC)	Detectan el potencial de reacción oxidación y la reducción de las enzimas asociadas y transmiten una señal electroquímica para la detección de la concentración de ese analito	Detección en tiempo real en sistemas complejos y selectividad, capacidad de detección in vivo	Las propiedades dependen de los electrodos	[7] [39] [40] [41]
Colorimétrico	Son utilizados para detectar un analito concreto mediante cambios de color fácilmente a simple vista.	Exactitud, rapidez de respuesta, facilidad de uso y bajo coste	Poca sensibilidad	[42] [43]
Fluorescentes	Funcionan principalmente convirtiendo las señales luminosas en señales eléctricas, su actividad es basada en la interacción del campo óptico con un bio-receptor.	Respuesta rápida, funcionamiento sencillo, alta selectividad, alta sensibilidad, respuesta rápida, análisis múltiple.	Sufren interferencias por los cambios en las condiciones ambientales.	[7] [44] [45]

### III. ANALITO

Las especies reactivas de oxígeno (ERO) es un término colectivo que describe a las especies químicas reactivas que se forman del oxígeno, incluyendo principalmente al anión superóxido, peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo [46]. Cabe destacar, que aunque usualmente se colocan en un mismo grupo, las ERO no poseen las mismas propiedades ni desempeñan el mismo papel en el entorno celular. Las estructuras moleculares de las ERO se muestran en la figura 2. De ellos, el peróxido de hidrógeno es el más abundante en las células eucariotas, con una concentración en estado estacionario entre 1-10 nM [47].

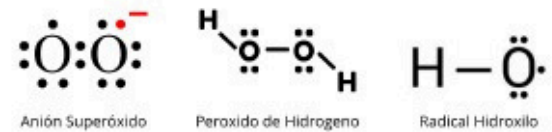


Fig. 1. Estructuras moleculares de las ERO

Las mitocondrias son una fuente principal de ERO endógeno debido a su papel principal en la producción de ATP oxidativo, en el que el oxígeno molecular ( $O_2$ ) se reduce a agua ( $H_2O$ ) durante el proceso de fosforilación oxidativa en la cadena de transporte de electrones (ETC) [48] [49]. Otro lugar de producción de ROS en la mitocondria es el ciclo catalítico del citocromo (CYP) [49]. Las enzimas CYP metabolizan una amplia gama de sustratos orgánicos (lípidos, hormonas esteroides, xenobióticos y otros) para dar lugar a radicales superóxidos y  $H_2O_2$  como subproductos [49]. El superóxido es la primera especie producida en la ETC, esta es una molécula relativamente inestable, con una vida media de  $1-4 \times 10^{-9}$  s [50], sus niveles están limitados in vivo por dos tipos de enzimas, el superóxido reductasa (SOR) y el superóxido dismutasa (SOD) [51]. Esta última, convierte el radical superóxido en peróxido de hidrógeno [52], la cual es relativamente estable con una vida media celular de unos 10-3 s, por su difusividad y su reactividad selectiva, el  $H_2O_2$  se presenta a menudo como la molécula de señalización redox más importante [53]. En presencia de iones ferrosos, puede generar el radical hidroxilo ( $-OH$ ) a partir de la reacción Fenton [54]. También se forma cuando el  $O_2$  reacciona con el  $H_2O_2$  en la reacción de Haber-Weiss, en la que el  $O_2$  dona un electrón al  $H_2O_2$  [55]. El  $-OH$  es indiscriminadamente reactivo y tiene una gran afinidad por los sitios ricos en electrones, como las proteínas y el ADN [56]. En la figura 2 se representa la formación y descomposición de las ERO.

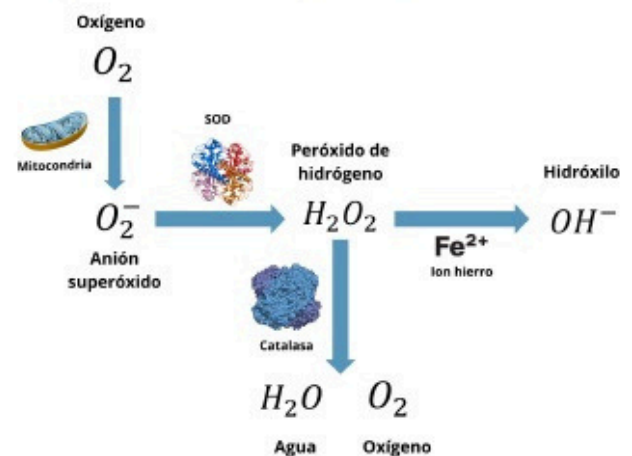


Fig. 2. Proceso de Formación y descomposición de las ERO

En la tabla 3, se podrá encontrar un análisis comparativo de las ERO, incluyendo origen, tipo, medio de acción, vida media, ventajas y desventajas.

TABLE III  
ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS ERO

<i>Especie Reactiva</i>	<i>Tipo de Especie Reactiva</i>	<i>Origen de la Especie Reactiva</i>	<i>Vida media</i>	<i>Modo de Acción</i>	<i>Ventajas</i>	<i>Desventajas</i>	<i>Ref.</i>
<i>Superóxido</i>	Radical Libre	Las principales vías de producción de superóxido son las reacciones que implican radiación ionizante o ultravioleta y la reducción de un electrón de oxígeno iniciada por metales de transición o radicales reductores. NADPH oxidasa	1-4 x 10 <sup>-9</sup> s	Es tóxico porque reacciona y daña a los centros de las proteínas Fe-S como aconitasa, el succinato deshidrogenasa.	La reactividad del anión superóxido no siempre produce un efecto perjudicial sobre las biomoléculas, ya que también puede ayudar a combatir el daño oxidativo.	O <sub>2</sub> <sup>•-</sup> no es un buen reductor ni un buen oxidante para la mayoría de los sustratos biológicos debido a los bajos valores de la constante de velocidad.	[51] [50]
<i>Peróxido de Hidrógeno</i>	No radical	Convertido a partir de O <sub>2</sub> por la enzima superóxido dismutasa (SOD)	10 <sup>-3</sup> s	Reacciona con el ADN.	Poco reactivo, mayor cantidad en el organismo, vida media más larga.	Debido a su lenta cinética de reacción con las moléculas, es relativamente poco reactivo.	[50] [53]
<i>Hidroxiilo</i>	Radical Libre	Se produce en la reacción de Haber-Weiss a partir de O <sub>2</sub> y H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> por la enzima NADPH oxidasa. Reacción de Fenton	10 <sup>-9</sup> s	Reacciona rápidamente con el ADN, lípidos y proteínas.	El radical hidroxilo es el oxidante más potente entre los ROS	Necesidad de un ion Fe para ser formada, vida media muy corta	[50] [57]

## IV. COMPONENTES DE UN BIOSENSOR

### A. Electrodo

La peroxidasa de rábano es un elemento de reconocimiento biológico comúnmente utilizado en biosensores para detectar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [58]. A pesar de los grandes avances las enzimas como HRP, estas sufren de varias deficiencias, como la fácil desnaturalización por cambios ambientales, estabilidad deficiente a largo plazo y coste elevado por lo que los investigadores desarrollaron enzimas artificiales basadas en nanomateriales [59] que en los biosensores electroquímicos son utilizadas como electrodos.

#### 3.1 Nanomateriales basados en Carbono

En los últimos años, se ha explorado una gran cantidad de alótropos de carbono, incluidas las fases alotrópicas del grafito, y el diamante, hasta los recién descubiertos grafeno, óxido de grafeno, óxido de grafeno reducido y tecnología cuántica [60]. La biocompatibilidad de estos nanomateriales ha revolucionado el campo de la detección electroquímica [61]. Se han utilizado diversas nanopartículas metálicas y nanopartículas de óxidos metálicos, como grafeno, nanotubos de carbono (de una o varias paredes) y puntos cuánticos de carbono [62]. El grafeno, un nanomaterial bidimensional compuesto por átomos de carbono unidos por enlaces sp<sup>2</sup>, posee una serie de extraordinarias propiedades electrónicas, ópticas, térmicas y mecánicas [63]. Los biosensores basados en grafeno son capaces de detectar biomarcadores-indicadores de enfermedades, además, permiten estudiar procesos que ocurren en células vivas a nivel molecular, por ejemplo, la formación de especies reactivas de oxígeno [64]. Las principales ventajas estos biosensores son su bajo precio, sensibilidad y rapidez [65]. Sin embargo, el desprendimiento de nanomateriales de carbono puede disminuir la en la superficie de detección y reducir la conductividad electrónica del sensor [66]. El óxido de grafeno (OG) es un material similar al grafeno pero que contiene grupos funcionales basados en oxígeno en su estructura [65]. La síntesis de óxido de grafeno se realiza principalmente mediante la oxidación del grafito, que es una forma multicapa del grafeno [66]. Su función principal en los biosensores es la amplificación de la señal y el enriquecimiento del área de superficie de detección, además, posee mejor solubilidad que el grafeno bajo ciertas condiciones experimentales [67]. Cuando se sintetiza el OG se puede producir daño en el plano sp<sup>2</sup> del grafeno debido a los grupos funcionales que contienen oxígeno, esto provoca una disminución en la conductividad lo que genera un problema para los biosensores electroquímicos [67]. Este problema fue resuelto eliminando de manera incompleta los óxidos superficiales dando como un resultado el óxido de grafeno reducido (OGr) [68]. Otro material basado en carbono con propiedades similares al grafeno son los "Graphene quantum dots" estos también se han utilizado ampliamente como materiales de electrodos activos en el campo de los sensores electroquímicos [69]. Los GQD han reemplazado a la HRP al poder con estos llevar a cabo la determinación de analitos de forma más rápida y menos

costosa [70].

#### 3.2 Nanomateriales basados en metales de transición

En comparación con el grafeno, los metales de transición exhiben una amplia gama de propiedades como propiedades metálicas, semimetálicas, semiconductoras y aislantes [71]. El Disulfuro de Molibdeno es el metal de transición más estudiado actualmente, debido a su alta conductividad y capacidad de carga [72]. MoS<sub>2</sub> tiene dos ventajas principales con referencia a los biosensores electroquímicos, proporcionar sitios electroquímicamente activos adicionales y poder mejorar las propiedades del transductor al acomodar elementos adicionales como nanopartículas metálicas [73]. En particular, el MoS<sub>2</sub> es un material útil para la inmovilización de enzimas, la principal limitación de los biosensores basados en enzimas es que varios factores pueden degradar la actividad enzimática, como la temperatura y el pH [74].

#### 3.3 Nanomateriales basados en Metales Nobles

Los metales nobles son elementos metálicos (por ejemplo, rutenio, rodio, paladio, platino, oro y plata) con una extraordinaria resistencia a las altas temperaturas, a las reacciones químicas, pequeño tamaño, biocompatibilidad y fácil acceso para su modificación [75]. Las Nanopartículas de Oro (AuNPs) son las nanopartículas metálicas más utilizadas en biosensores electroquímicos debido a su biocompatibilidad inusual y su fácil funcionalidad proteica [41]. Para mejorar el rendimiento electroquímico, se han introducido otros compuestos como dióxido de titanio, óxido de hierro u óxido de cobre lo que permite generar propiedades físicas, químicas y electrónicas únicas [76]. Las NPs de plata (AgNPs) que son más asequibles que las AuNPs y también se han utilizado en la construcción de biosensores [77].

Algunos nanomateriales se combinan para mejorar sus propiedades como es el caso del Sulfuro de Molibdeno con nanopartículas de metales nobles como nanopartículas de oro (AuNP), nanopartículas de platino (PtNP) y nanopartículas de plata (AgNP) para construir nano sondas con un mejor rendimiento [72].

Autores como Wang [36] han realizado nanobiosensores electroquímicos para medir ERO en células cancerosas, en este estudio se ha diseñado un electrodo de nano cables SiC@C para el análisis electroquímico. Los autores [58] fabricaron un biosensor electroquímico compuesto por nanopartículas proteicas encapsuladas con peroxidasa de rábano picante (HRP) como elemento de reconocimiento biológico para la detección de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Este biosensor mostró un buen desempeño en muestras de suero de sangre por lo que se concluyó que podría ser utilizado en aplicaciones clínicas. Otro biosensor electroquímico de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> fue diseñado por [78] este modelo utilizaba un electrodo de fibra de carbono nanoporoso (CFE), se compararon los CFE normales con los modificados, estos últimos demostraron un cambio de corriente dependiente de la concentración de la muestra. Siguiendo la línea de estudio anterior, el autor [79] propuso un biosensor con electrodo de sílice nanoporosa platinizada (Pt@SNM) para la detección de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, sus conclusiones indican que la estructura porosa puede confinar eficazmente la electrodeposición de nanoestructuras

de Pt y, al mismo tiempo, impedir la adsorción del peróxido de hidrógeno en el electrodo subyacente.

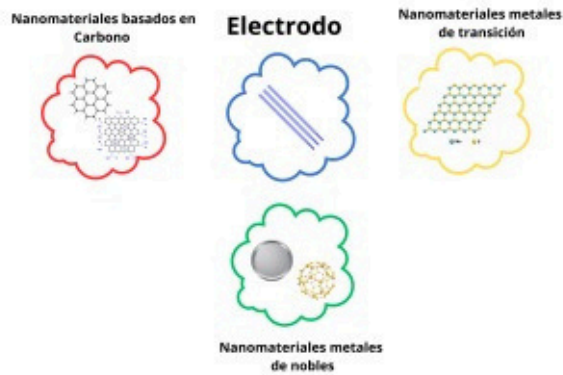


Fig. 3. Nanomateriales utilizados en Biosensores electroquímicos

### B. Transductor

Los tipos de transductores utilizados en los biosensores electroquímicos son diferentes según el analito objetivo y pueden ser transductores potenciómetros, amperométricos, conductómetros o de tipo efecto de campo.

- Potenciómétricos

Estos biosensores determinan la concentración del analito midiendo la diferencia entre los electrodos de trabajo y de referencia a distintas concentraciones (analito) [80] [22]. El electrodo de trabajo suele ser modificado para que los cambios en el potencial se correlacionen con los cambios en la concentración del analito, y electrodo de referencia debe permanecer constante [81]. El autor [82] ha realizado un biosensor potenciométrico que muestra una respuesta rápida al peróxido de hidrógeno, se menciona que no experimenta interferencias con la albúmina sérica bovina, una importante proteína al detectar ERO, detectó ERO dentro de un rango amplio de concentraciones biológicamente relevantes, además, de ser capaz de distinguir entre las ERO y el hipoclorito.

- Amperométricos/Voltamperométricos

Un biosensor amperométrico es un dispositivo que mide la corriente resultante de la oxidación [33]. La sensibilidad de un biosensor amperométrico se determina comparando la corriente obtenida para las diferentes concentraciones de analito [83]. Los autores desarrollaron [84] un biosensor amperométrico que mostró una buena conductividad para la detección de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> con un amplio rango lineal 0,01-29 nM y una alta sensibilidad 575,75 A mM<sup>-1</sup> cm<sup>-2</sup>. El biosensor amperométrico CuCr<sub>2</sub>O<sub>4</sub>/GCE fabricado por el autor [85] mostró una sensibilidad de 886 A mM<sup>-1</sup> cm<sup>-2</sup>, detección lineal de 0,3 M - 8,1 mM con un límite de detección de 160 nM, el cual es muy bajo, cabe destacar que la muestra utilizada en este biosensor fue suero de leche.

- Transductor de Efecto de Campo

Los Transductores de efecto de Campo (FET) están siendo testigos de avances interesantes, con un enorme potencial para mejorar su rendimiento [86]. Los autores [87] desarrollaron

un biosensor FET, lo mas destacado de este estudio es la especificidad del biosensor para detectar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en muestras biológicas complejas que contienen otras especies que podrían interferir con su detección como el ácido ascórbico (AA), el ácido úrico (UA), glutamato (Glu), glicina (GLY), clorhidrato de noradrenalina (NE), L-glutamina (L-GA).

- Fotoelectroquímico

Comparado con otros tipos de biosensores, los biosensores fotoelectroquímicos han probado tener una alta selectividad y sensibilidad [88]. Este tipo de biosensor ofrece una técnica de bioanálisis, donde los portadores de carga fotogenerados pueden aumentar significativamente la señal eléctrica desencadenada por el analito fotoactivo. El análisis PEC es técnica reciente que posee propiedades como baja señal de fondo, alta sensibilidad, funcionamiento sencillo y amplio de respuesta dinámica [89].

El autor [88] realizó un biosensor fotoelectroquímico (PEC) que logra excluir las interferencias de otras especies reactivas, este biosensor fue basado en un semiconductor tipo p. Este biosensor demostró tener tener una alta sensibilidad y un rápido tiempo de respuesta, además, un amplio rango de detección. Se desarrolló un biosensor PEC [90] el cual mostró un amplio rango lineal de 0,1-50000 nM y un bajo límite de detección de 0,025 nM para el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. El objetivo final de este biosensor era medir el Anión superóxido pero debido a la rápida conversión de este, se mide H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aunque puede monitorizar indirectamente el Anión superóxido.

- Impedimétricos

Los biosensores impedimétricos miden los cambios en la conductancia de carga y la capacitancia en la superficie del biosensor a medida que se produce la unión entre el analito y el bio-receptor [91]. Los biosensores impedimétricos electroquímicos tienen el inconveniente de que su rendimiento se degrada con el tiempo y el flujo de corriente puede verse obstaculizado [92]. Los biosensores impedimétricos que utilizan EIS como principal técnica de detección son el foco actual de atención de esta tecnología por que es un método no destructivo [92].

La literatura muestra otros tipos de transductores como los basados en transistores electroquímicos orgánicos (OECT), los cuales tienen ventajas inherentes de peso molecular, síntesis a escala conveniente y buena reproducibilidad de su rendimiento [93].

La tabla 4 muestra la comparación de distintos electrodos y sus propiedades de detección electroquímica. Seguido, la tabla 5 muestra un resumen entre los transductores electroquímicos.

TABLE IV  
COMPARACIÓN DE DISTINTOS ELECTRODOS Y SUS PROPIEDADES DE DETECCIÓN ELECTROQUÍMICA.

No.	Elemento de Reconocimiento/Electrodo	ERO	Sensibilidad (Acm <sup>2</sup> mM <sup>-1</sup> )	Límite de detección (M)	Rango de de- tección (M)	Ref.
1	Peroxidasa de Hidrogeno	H202	6149.2, 155.74	0.028	0.1 - 1 1 - 600	[94]
2	Microelectrodo modificado con nano enzimas duales mediante el recubrimiento de fibra de carbono (CF) con nanoparticulas de aleación de AuPd.	H202	371	0.5	1.0 - 18440	[59]
3	Estructura jerárquica núcleo-cáscara de láminas 2D de carbono dopado con VS2@VC@N decoradas con nanoparticulas ultrafinas de Pd (PdNPs).	H202	152.7	0.05	Arriba de 17684	[95]
4	Microelectrodo de fibra de carbono modificado con nanoparticulas de Pt	H202	1381 ± 72	0.86 ± 0.19	0.8 - 8600	[96]
5	Pt-Pd bimetalico nanocoral	H202	11.6	0.42	5 - 3920	[97]
6	N-C/AuNPs/DNA/MCH/GCE	-OH	N/E	25	50 - 500	[98]
7	HRP/ Ti3C2/Nafion/GCE (Human Serum)	H202	N/E	1	5 - 8000	[99]
8	Co <sub>3</sub> O <sub>4</sub> /NiCo <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	H202	N/E	0.258	0.05 - 41700	[100]
9	MoS <sub>2</sub> -Au-Ag	H202	405,24	7.19	50 - 20000	[101]
10	HPCN/ SPCE	-O <sub>2</sub>	607.4	0.615	0 - 338 338 - 1098	[102]
11	SPCE ELM-12 NS/LIG	-O <sub>2</sub>	0.014	3.01	310 - 1200	[103]
12	CuO nanoflower	H202	1097.633 203.41	0.066	0.2-132.4 132.4-1332.4	[88]

TABLE V  
TIPOS DE TRANSDUCTORES ELECTROQUÍMICOS

<i>Transductor</i>	<i>Funcionamiento</i>	<i>Análitos Objetivos</i>	<i>Técnicas de medición</i>	<i>Ventajas</i>	<i>Desventajas</i>	<i>Ref.</i>
<i>Potenciométrico</i>	Funciona con un sistema dos electrodos, un electrodo sensor y un electrodo de referencia, lo que permite la detección de objetivos mediante la medición de la señal de potencial relacionada con el cambio de carga de la superficie al reconocer el analito en el electrodo sensor.	Electrolitos	Potenciometría	Bajo Costo, sensibilidad, simplicidad.	Requiere de mucho tiempo, tiene un costo elevado. Falta de selectividad.	[27] [83] [104] [105] [106]
<i>Amperométrico</i>	Los biosensores amperométricos y voltamperométricos funcionan con un sistema de tres electrodos, que contiene un biosensor como electrodo de trabajo (WE) para el reconocimiento del objetivo, un contraelectrodo como fuente de corriente y un electrodo de referencia para aplicar un potencial estable. Las señales de corriente son generadas por reacciones electroquímicas en el WE bajo un potencial aplicado para la cuantificación del objetivo.	Metabolitos (Glucosa, lactato, ácido úrico)	Voltamperometría cíclica (CV) y espectroscopia de impedancia electroquímica (EIS) Voltamperometría cíclica rápida (FCV)	Robustez rápida, portabilidad, alta sensibilidad, bajo costo y bajo límite de detección.	La especificidad y selectividad de esta técnica pueden ser insuficientes para aplicaciones que requieren alta sensibilidad	[27] [83] [26]
<i>Voltamperio métrico</i>	Al igual que los amperométricos, estos detectan el analito mediante el cambio de corriente en función del voltaje, es decir, miden tanto la corriente como el voltaje.	Proteínas y ácidos nucleicos.	Voltamperometría diferencial de impulsos (DPV), CV, voltamperometría de onda cuadrada (SWV) y Voltametría de drenaje lineal (LSV)	Excelente sensibilidad y un menor tiempo de análisis.	Falta de selectividad, los analitos deben ser redox activos en el rango potencial dado.	[27] [83] [107] []
<i>Impedimétrico</i>	Construidas mediante la inmovilización de elementos de reconocimiento biológico en la superficie de un electrodo.	ADN, Enzimas.	Espectroscopia de impedancia electroquímica (EIS)	Funcionamiento sin electrodos de referencia, compatibilidad para operar con voltajes alternos de baja amplitud, insensibilidad a la luz y fácil integración y miniaturización.	Dificultad para ser realizado	[27] [83] [26]
<i>Fotoelectroquímico</i>	Funcionan con un sistema de tres electrodos, en el que la WE se modifica con el elemento de reconocimiento para que sirva como electrodo biosensor.	Pequeñas Moléculas, proteínas, Ácidos Nucleicos	Transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET)	Los sensores PEC presentan una alta sensibilidad a bajo potencial de aplicación y pueden inhibir reacciones secundarias sin dañar los materiales fotosensibles ni las biomoléculas.	Es una tecnología en desarrollo.	[27] [108]
<i>FET</i>	Los FET se componen principalmente de tres electrodos (puerta, fuente y drenaje), una capa aislante y una capa semiconductor. El dispositivo sólo se "activa" cuando la tensión de puerta alcanza la "tensión umbral" ( $V_{th}$ ).	Bio moléculas	-	Respuesta rápida, una fácil miniaturización e integración para el cribado de alto rendimiento Tienen amplios rangos lineales, sensibilidades increíbles y pueden miniaturizarse de forma fácil y económica	Al igual que los biosensores Fotoelectroquímicos es una tecnología en desarrollo.	[109] [110] [111]

## V. RELACIÓN DE LAS ERO CON LAS ENFERMEDADES

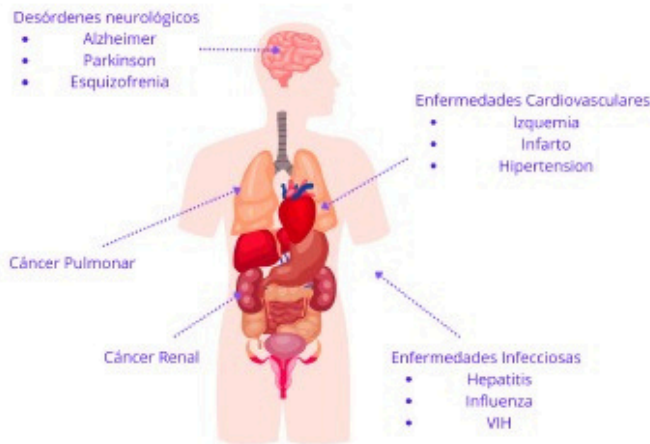


Fig. 4. Relación del incremento de ERO con las enfermedades

La monitorización de los cambios de ERO puede mejorar el conocimiento de las manifestaciones clínicas de las enfermedades, lo que será beneficioso para el diagnóstico de estas y la mejora de la eficacia del tratamiento. La exposición a niveles elevados de ERO que no pueden ser detoxificados por los antioxidantes celulares provoca un desequilibrio del estado redox celular, al que se conoce como "estrés oxidativo". Las concentraciones superiores a 0,1-1 mM desencadenan respuestas de estrés que provocan daños en el ADN, la detención del ciclo celular y la apoptosis. Este es un proceso nocivo que puede afectar negativamente a varias estructuras celulares, como los lípidos, las proteínas, las lipoproteínas y el ácido desoxirribonucleico (ADN) provocando diversas enfermedades, como cáncer, enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, respiratorias, metabólicas, así como el envejecimiento. En la figura 4, se muestran algunas enfermedades en las que las ERO desempeñan un papel significativo, a continuación se describen algunas:

### • Cáncer

El cáncer es una de las enfermedades más mortales de los últimos tiempos que provoca muchas muertes todos los años. Se estima que en 2020 se produjeron en todo el mundo 19,3 millones de nuevos casos de cáncer y casi 10 millones de muertes por cáncer [112]. Las ERO son indispensables en la comprensión de la patología y la bioquímica del cáncer [13]. En comparación con las células normales, las células cancerígenas poseen niveles elevados de ERO [36] [113] [114], estas están asociadas con el inicio, la progresión y la metástasis de los tumores, donde contribuye a la mutación del ADN promoviendo así el desarrollo de esta enfermedad [5] [115] [114] [116]. Por lo tanto, monitorear los cambios de ERO puede mejorar el conocimiento de las manifestaciones clínicas de la enfermedad lo que sería beneficioso para el diagnóstico temprano del cáncer y así mejorar la eficiencia del tratamiento.

### • Enfermedades Cardiovasculares

La mayoría de las enfermedades cardiovasculares enfermedades están asociadas con una producción excesiva de ERO

en la célula, lo que resulta en condiciones fisiopatológicas en el corazón [113]. El EO puede contribuir al desarrollo y progresión de enfermedades Cerebrovasculares, como la arteriosclerosis y la enfermedad cardíaca coronaria [117] [118].

### • Enfermedades neurodegenerativas

Estas enfermedades son un grupo heterogéneo de enfermedades complejas caracterizadas por pérdida neuronal y degeneración progresiva de diferentes áreas del sistema nervioso [119]. Debido a la gran cantidad de oxígeno que consume las células cerebrales son más propensas al EO [113] donde un alto consumo de oxígeno provoca una producción excesiva de ERO [113] [119]. Esto se ha asociado con diversas enfermedades como el Alzheimer, Parkinson, Esquizofrenia, Huntington y la esclerosis lateral amiotrofica [120] [119].

### • Envejecimiento

Aunque el envejecimiento en sí mismo no es una enfermedad, las ERO mantienen una relación estrecha, el Doctor Denham Harman propuso por primera vez la teoría de los radicales libres en 1956, indicando que el envejecimiento es causado por la acumulación progresiva e irreversible de ERO en las células [113]. El consenso actual es que ERO provocan EO dañando las mitocondrias y provocando una crisis energética que desencadena y acelera el envejecimiento [121].

## VI. ANÁLISIS Y RESULTADOS (PROPUESTA DE BIOUSENSOR ELECTROQUÍMICO)

La literatura muestra que la ERO mas estudiada y con las condiciones mas óptimas para poder se medida es el Peróxido de Hidrógeno, ya que tiene la vida mas larga entre las ERO, además, de ser la mas abundante en el cuerpo humano. En cuanto al electrodo proponemos electrodos bimetalicos de Pd/Au. El uso de Nano particulas bimetalicas ha contribuido al desarrollo de biosensores electroquímicos para la detección de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en muestras biológicas, como células cancerosas humanas, sueros y orina humanos. En nuestra comparación en la tabla 3 se demuestra que el uso de nano particulas bimetalicas mejoran el rendimiento del biosensor ya que poseen una mayor conductividad, mayor selectividad, buena sensibilidad, amplio rango de detección y un bajo limite de detección. Añadir MoS<sub>2</sub> sería una gran opción, ya que, este es un material útil para la inmovilización de enzimas, en la literatura se menciona la capacidad del MoS<sub>2</sub> para mejorar los biosensores teniendo una ventaja principal al poder mejorar las propiedades del transductor acomodando elementos adicionales como nanoparticulas metálicas. Para el transductor optaría por un transductor fotoelectroquímico este tipo de transductor tiene un funcionamiento sencillo, los estudios que se han realizado con la técnica PEC han demostrado tener una baja señal de fondo y altas sensibilidades, también, pueden inhibir reacciones secundarias sin dañar las biomoléculas. Un aspecto muy importante en los biosensores de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> es la capacidad de filtrar otras especies biológicas que puedan interferir con la medición, la literatura muestra que solo los transductores de efecto de campo y los fotoelectroquímico logran este objetivo.

## VII. MÉTODO

Para abordar el alcance de esta investigación se realizó la búsqueda en diferentes bases de datos especializadas: PubMed, Google Scholar, Elsevier, MDPI, Springer y en la página de internet de la Organización Mundial de la Salud. Se realizó una búsqueda de artículos teóricos y estudios experimentales (in vitro e in vivo), publicados en inglés y/o español, relacionados con biosensor electroquímico para monitorear especies reactivas de oxígeno en el cuerpo humano entre los años 2016 y 2023. Dentro de los motores de búsqueda se utilizaron palabras claves como: Electrochemical Biosensors, Monitoring ROS, Reactive Oxygen Species, ROS Disease, todas estas palabras clave dio como resultado más de 300,000 artículos, donde luego se utilizaron operadores booleanos para tener una búsqueda mucho más específica: Biosensors And Electrochemical And ROS, Biosensor Electrochemical And Monitoring ROS, Reactive Oxygen Species And Cardiovascular Disease, Reactive Oxygen Species And Cancer, Reactive Oxygen Species And Neurodegenerative Diseases, Reactive Oxygen Species And Metabolic Diseases, con todas estas búsquedas se excluyeron este tipo de palabras Reactive Nitrogen Species (RNS) ya que están fuera del alcance de la investigación. La última fecha de búsqueda se realizó el 22 de enero de 2024. Después, se evaluó cuidadosamente de forma independiente los artículos seleccionados donde se tomaron en cuenta los artículos que fuesen no mayor a 7 años, los artículos que tenían mejores referencias y el factor de impacto de la revista, dando como resultado la recopilación de un total de 178 artículos de los cuales se seleccionaron 121 artículos para la investigación.

## REFERENCES

- [1] World Health Organization, "Data Quality," 2023.
- [2] M. Zehravi, J. Kabir, R. Akter, S. Malik, G. M. Ashraf, P. Tagde, S. Ramproshad, B. Mondal, M. H. Rahman, A. G. Mohan, and S. Cavalu, "A Prospective Viewpoint on Neurological Diseases and Their Biomarkers," 6 2022.
- [3] J. O. Oladele, A. T. Oladiji, O. T. Oladele, and O. M. Oyeleke, "Chapter Reactive Oxygen Species in Neurodegenerative Diseases: Implications in Pathogenesis and Treatment Strategies," tech. rep.
- [4] C. C. Carvajal, "REVISTA MEDICINA LEGAL DE COSTA RICA ESPECIES REACTIVAS DEL OXÍGENO: FORMACIÓN, FUNCION Y ESTRÉS OXIDATIVO REACTIVE OXYGEN SPECIES: TRAINING, FUNCTION AND OXIDATIVE STRESS," vol. 36, no. 1, 2019.
- [5] B. M. Sahoo, B. K. Banik, P. Borah, and A. Jain, "Reactive Oxygen Species (ROS): Key Components in Cancer Therapies," *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, vol. 22, pp. 215–222, 6 2021.
- [6] C. Andrés Juan, J. Manuel Pérez de la Lastra, F. J. Plou, E. Pérez-Lebeña, and S. Reinbothe, "Molecular Sciences The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, p. 4642, 2021.
- [7] S. Zhao, G. Zang, Y. Zhang, H. Liu, N. Wang, S. Cai, C. Durkan, G. Xie, and G. Wang, "Recent advances of electrochemical sensors for detecting and monitoring ROS/RNS," 5 2021.
- [8] B. Perillo, M. Di Donato, A. Pezone, E. Di Zazzo, P. Giovannelli, G. Galasso, G. Castoria, and A. Migliaccio, "ROS in cancer therapy: the bright side of the moon," 2 2020.
- [9] C. Lennicke and H. M. Cochemé, "Redox metabolism: ROS as specific molecular regulators of cell signaling and function," 9 2021.
- [10] W. Ahmad, B. Ijaz, K. Shabbiri, F. Ahmed, and S. Rehman, "Oxidative toxicity in diabetes and Alzheimer's disease: Mechanisms behind ROS/RNS generation," 9 2017.
- [11] A. J. Murray, J. C. Rogers, M. Z. U. H. Katshu, P. F. Liddle, and R. Upthegrove, "Oxidative Stress and the Pathophysiology and Symptom Profile of Schizophrenia Spectrum Disorders," 7 2021.
- [12] E. A. Ermakov, E. M. Dmitrieva, D. A. Parshukova, D. V. Kazantseva, A. R. Vasilieva, and L. P. Smirnova, "Oxidative Stress-Related Mechanisms in Schizophrenia Pathogenesis and New Treatment Perspectives," 2021.
- [13] H. Nakamura and K. Takada, "Reactive oxygen species in cancer: Current findings and future directions," 10 2021.
- [14] S. Yang and G. Lian, "ROS and diseases: role in metabolism and energy supply," 4 2020.
- [15] Y. R. Li and M. Trush, "Defining ROS in Biology and Medicine," *Reactive Oxygen Species*, vol. 1, 1 2016.
- [16] M. H. Irani-nezhad, A. Khataee, J. Hassanzadeh, and Y. Orooji, "A chemiluminescent method for the detection of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and glucose based on intrinsic peroxidase-like activity of WS<sub>2</sub> quantum dots," *Molecules*, vol. 24, 2 2019.
- [17] V. Pasciu, M. Nieddu, F. D. Sotgiu, E. Baralla, and F. Berlinguer, "An Overview on Assay Methods to Quantify ROS and Enzymatic Antioxidants in Erythrocytes and Spermatozoa of Small Domestic Ruminants," 7 2023.
- [18] H. Wang, X. Wang, P. Li, M. Dong, S. Q. Yao, and B. Tang, "Fluorescent probes for visualizing ROS-associated proteins in disease," 9 2021.
- [19] M. Malferrari, M. Becconi, and S. Rapino, "Electrochemical monitoring of reactive oxygen/nitrogen species and redox balance in living cells," *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 411, pp. 4365–4374, 7 2019.
- [20] S. I. Dikalov, Y. F. Polienko, and I. Kirilyuk, "Electron Paramagnetic Resonance Measurements of Reactive Oxygen Species by Cyclic Hydroxylamine Spin Probes," 5 2018.
- [21] S. Suzen, H. Gurer-Orhan, and L. Saso, "Detection of reactive oxygen and nitrogen species by electron paramagnetic resonance (EPR) technique," 1 2017.
- [22] T. Ahmad, A. Iqbal, S. A. Halim, J. Uddin, A. Khan, S. El Deeb, and A. Al-Harrasi, "Recent Advances in Electrochemical Sensing of Hydrogen Peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) Released from Cancer Cells," 5 2022.
- [23] P. Bollella and E. Katz, "Biosensors—recent advances and future challenges," 11 2020.
- [24] V. Naresh and N. Lee, "A review on biosensors and recent development of nanostructured materials-enabled biosensors," 2 2021.
- [25] National Cancer Institute, "'Analyte - GDC docs'"
- [26] E. O. Polat, M. M. Cetin, A. F. Tabak, E. B. Güven, B. Uysal, T. Arsan, A. Kabbani, H. Hamed, and S. B. Gül, "Transducer Technologies for Biosensors and Their Wearable Applications," 6 2022.
- [27] J. Wu, H. Liu, W. Chen, B. Ma, and H. Ju, "Device integration of electrochemical biosensors," *Nature Reviews Bioengineering*, vol. 1, pp. 346–360, 2 2023.
- [28] J. Baranwal, B. Barse, G. Gatto, G. Broncova, and A. Kumar, "Electrochemical Sensors and Their Applications: A Review," 9 2022.
- [29] B. A. Prabowo, P. D. Cabral, P. Freitas, and E. Fernandes, "The challenges of developing biosensors for clinical assessment: A review," 11 2021.
- [30] P. Tetyana, M. Shumbula, and Z. Njengele-Tetyana, "Biosensors: Design, Development and Applications," tech. rep.
- [31] B. Bucur, C. Purcarea, S. Andreescu, and A. Vasilescu, "Addressing the selectivity of enzyme biosensors: Solutions and perspectives," 5 2021.
- [32] Lavín, J. de Vicente, M. Holgado, M. F. Laguna, R. Casquel, B. Santamaría, M. V. Maigler, A. L. Hernández, and Y. Ramírez, "On the determination of uncertainty and limit of detection in label-free biosensors," 7 2018.
- [33] B. D. Malhotra and M. A. Ali, "Nanomaterials in Biosensors," in *Nanomaterials for Biosensors*, pp. 1–74, Elsevier, 2018.
- [34] B. Ley, A. W. Satyagraha, M. G. Kibria, J. Armstrong, G. Bancone, A. K. Bei, G. Bizilj, M. Brito, X. C. Ding, G. J. Domingo, M. E. von Fricken, G. Gornsawun, B. Lam, D. Menard, W. Monteiro, S. Ongarello, S. Pal, L. V. Panggalo, S. Parikh, D. A. Pfeffer, R. N. Price, A. da Silva Orfano, M. Wade, M. Wojnarski, K. Worachet, A. Yar, M. S. Alam, and R. E. Howes, "Repeatability and reproducibility of a handheld quantitative G6PD diagnostic," *PLoS Neglected Tropical Diseases*, vol. 16, 2 2022.
- [35] "A Review of Biosensors and Their Applications," *ASME Open Journal of Engineering*, vol. 2, 1 2023.

- [36] Y. Wang, H. Feng, H. Zhang, Y. Chen, W. Huang, J. Zhang, X. Jiang, M. Wang, H. Jiang, and X. Wang, "Nanoelectrochemical biosensors for monitoring ROS in cancer cells," *Analyst*, vol. 145, pp. 1294–1301, 2020.
- [37] D. K. Ban and S. Paul, "Rapid colorimetric and spectroscopy based sensing of heavy metal and cellular free oxygen radical by surface functionalized silver nanoparticles," *Applied Surface Science*, vol. 458, pp. 245–251, 11 2018.
- [38] M. Erard, S. Dupré-Crochet, and X. O. Nüße, "Biosensors for spatiotemporal detection of reactive oxygen species in cells and tissues," *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, vol. 314, pp. 667–683, 2018.
- [39] D. Zhu, B. Liu, and G. Wei, "Two-dimensional material-based colorimetric biosensors: A review," 8 2021.
- [40] A. M. Kumar and K. Kachhawa, "Biomedical applications of bioelectrochemical sensors," *Multifaceted Bio-sensing Technology*, pp. 239–260, 1 2023.
- [41] I. H. Cho, D. H. Kim, and S. Park, "Electrochemical biosensors: Perspective on functional nanomaterials for on-site analysis," 2 2020.
- [42] V. X. T. Zhao, T. I. Wong, X. T. Zheng, Y. N. Tan, and X. Zhou, "Colorimetric biosensors for point-of-care virus detections," 1 2020.
- [43] M. Mo, B. Fu, P. Hota, P. Cay-Durgun, R. Wang, E. H. Cheng, P. Wiktor, F. Tsow, L. Thomas, M. L. Lind, and E. Forzani, "Threshold-Responsive Colorimetric Sensing System for the Continuous Monitoring of Gases," *Sensors*, vol. 23, 4 2023.
- [44] J. M. Banks, K. Capistrano, P. Thakkar, H. Ranade, V. Soni, M. Datta, and A. R. Naqvi, "Current molecular diagnostics assays for SARS-CoV-2 and emerging variants," in *Methods in Microbiology*, vol. 50, pp. 83–121, Academic Press Inc., 1 2022.
- [45] H. Qu, C. Fan, M. Chen, X. Zhang, Q. Yan, Y. Wang, S. Zhang, Z. Gong, L. Shi, X. Li, Q. Liao, B. Xiang, M. Zhou, C. Guo, G. Li, Z. Zeng, X. Wu, and W. Xiong, "Recent advances of fluorescent biosensors based on cyclic signal amplification technology in biomedical detection," 12 2021.
- [46] B. Yang, Y. Chen, and J. Shi, "Reactive oxygen species (ROS)-based nanomedicine," 4 2019.
- [47] F. Magnani and A. Mattevi, "Structure and mechanisms of ROS generation by NADPH oxidases," 12 2019.
- [48] H. Trüchsen, H. Yaigoub, W. Xu, C. Wu, R. Li, and Y. Li, "Mitochondrial Reactive Oxygen Species and Their Contribution in Chronic Kidney Disease Progression Through Oxidative Stress," 4 2021.
- [49] A. V. Snezhkina, A. V. Kudryavtseva, O. L. Kardymon, M. V. Savateeva, N. V. Melnikova, G. S. Krasnov, and A. A. Dmitriev, "ROS generation and antioxidant defense systems in normal and malignant cells," 2020.
- [50] R. Mittler, "ROS Are Good," 1 2017.
- [51] C. M. C. Andrés, J. M. Pérez de la Lastra, C. Andrés Juan, F. J. Plou, and E. Pérez-Lebeña, "Superoxide Anion Chemistry—Its Role at the Core of the Innate Immunity," 2 2023.
- [52] T. Konno, E. P. Melo, J. E. Chambers, and E. Avezov, "Intracellular sources of ROS/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in health and neurodegeneration: Spotlight on endoplasmic reticulum," *Cells*, vol. 10, pp. 1–26, 2 2021.
- [53] C. M. C. Andrés, J. M. Pérez de la Lastra, C. A. Juan, F. J. Plou, and E. Pérez-Lebeña, "Chemistry of Hydrogen Peroxide Formation and Elimination in Mammalian Cells, and Its Role in Various Pathologies," *Stresses*, vol. 2, pp. 256–274, 7 2022.
- [54] M. P. Murphy, H. Bayir, V. Belousov, C. J. Chang, K. J. Davies, M. J. Davies, T. P. Dick, T. Finkel, H. J. Forman, Y. Janssen-Heininger, D. Gems, V. E. Kagan, B. Kalyanaraman, N. G. Larsson, G. L. Milne, T. Nyström, H. E. Poulsen, R. Radi, H. Van Remmen, P. T. Schumacker, P. J. Thornalley, S. Toyokuni, C. C. Winterbourn, H. Yin, and B. Halliwell, "Guidelines for measuring reactive oxygen species and oxidative damage in cells and in vivo," *Nature Metabolism*, vol. 4, pp. 651–662, 6 2022.
- [55] R. Loperena and D. G. Harrison, "Oxidative Stress and Hypertensive Diseases," 1 2017.
- [56] A. J. P. O. De Almeida, J. C. P. L. De Oliveira, L. V. Da Silva Pontes, J. F. De Souza Júnior, T. A. F. Gonçalves, S. H. Dantas, M. S. De Almeida Feitosa, A. O. Silva, and I. A. De Medeiros, "ROS: Basic Concepts, Sources, Cellular Signaling, and its Implications in Aging Pathways," 2022.
- [57] G. Lyngsie, L. Krumina, A. Tunlid, and P. Persson, "Generation of hydroxyl radicals from reactions between a dimethoxyhydroquinone and iron oxide nanoparticles," *Scientific Reports*, vol. 8, 12 2018.
- [58] J. H. Shin, M. J. Lee, J. H. Choi, J. a. Song, T. H. Kim, and B. K. Oh, "Electrochemical H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> biosensor based on horseradish peroxidase encapsulated protein nanoparticles with reduced graphene oxide-modified gold electrode," *Nano Convergence*, vol. 7, 12 2020.
- [59] Q. Xu, H. Yuan, X. Dong, Y. Zhang, M. Asif, Z. Dong, W. He, J. Ren, Y. Sun, and F. Xiao, "Dual nanoenzyme modified microelectrode based on carbon fiber coated with AuPd alloy nanoparticles decorated graphene quantum dots assembly for electrochemical detection in clinic cancer samples," *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 107, pp. 153–162, 6 2018.
- [60] S. Das, B. Saha, M. Tiwari, and D. K. Tiwari, "Diagnosis of cancer using carbon nanomaterialbased biosensors," 3 2023.
- [61] R. Kour, S. Arya, S.-J. Young, V. Gupta, P. Bandhoria, and A. Khosla, "Review—Recent Advances in Carbon Nanomaterials as Electrochemical Biosensors," *Journal of The Electrochemical Society*, vol. 167, p. 037555, 2 2020.
- [62] R. Seenivasan, C. Kolodziej, C. Karunakaran, and C. Burda, "Nanotechnology for Electroanalytical Biosensors of Reactive Oxygen and Nitrogen Species," *Chemical Record*, vol. 17, pp. 886–901, 9 2017.
- [63] H. Xie, T. Cao, F. J. Rodríguez-Lozano, E. K. Luong-Van, and V. Rosa, "Graphene for the development of the next-generation of biocomposites for dental and medical applications," 7 2017.
- [64] I. I. Kulakova and G. V. Lisichkin, "Biosensors Based on Graphene Nanomaterials," *Moscow University Chemistry Bulletin*, vol. 77, pp. 307–321, 12 2022.
- [65] D. P. Singh, C. E. Herrera, B. Singh, S. Singh, R. K. Singh, and R. Kumar, "Graphene oxide: An efficient material and recent approach for biotechnological and biomedical applications," 5 2018.
- [66] G. Yildiz, M. Bolton-Warberg, and F. Awaja, "Graphene and graphene oxide for bio-sensing: General properties and the effects of graphene ripples," 9 2021.
- [67] D. Ozkan-Ariksoysal, "Current Perspectives in Graphene Oxide-Based Electrochemical Biosensors for Cancer Diagnostics," 8 2022.
- [68] R. Coreas, C. Castillo, Z. Li, D. Yan, Z. Gao, J. Chen, D. Bitounis, D. Parviz, M. S. Strano, P. Demokritou, and W. Zhong, "Biological Impacts of Reduced Graphene Oxide Affected by Protein Corona Formation," *Chemical Research in Toxicology*, vol. 35, pp. 1244–1256, 7 2022.
- [69] D. Iannazzo, C. Espro, C. Celesti, A. Ferlazzo, and G. Neri, "Smart biosensors for cancer diagnosis based on graphene quantum dots," 7 2021.
- [70] B. D. Mansuriya and Z. Altintas, "Applications of graphene quantum dots in biomedical sensors," 2 2020.
- [71] S. Madhurantakam, G. Mathew, B. E. David, A. Naqvi, and S. Prasad, "Recent Progress in Transition Metal Dichalcogenides for Electrochemical Biomolecular Detection," 12 2023.
- [72] L. Gong, L. Feng, Y. Zheng, Y. Luo, D. Zhu, J. Chao, S. Su, and L. Wang, "Molybdenum Disulfide-Based Nanoprobes: Preparation and Sensing Application," 2 2022.
- [73] J. Kudr, V. Adam, and O. Zitka, "Fabrication of graphene/molybdenum disulfide composites and their usage as actuators for electrochemical sensors and biosensors," 9 2019.
- [74] A. T. Vilian, B. Dinesh, S. M. Kang, U. M. Krishnan, Y. S. Huh, and Y. K. Han, "Recent advances in molybdenum disulfide-based electrode materials for electroanalytical applications," 3 2019.
- [75] H. K. Choi, M. J. Lee, S. N. Lee, T. H. Kim, and B. K. Oh, "Noble Metal Nanomaterial-Based Biosensors for Electrochemical and Optical Detection of Viruses Causing Respiratory Illnesses," 5 2021.
- [76] T. Xiao, J. Huang, D. Wang, T. Meng, and X. Yang, "Au and Au-Based nanomaterials: Synthesis and recent progress in electrochemical sensor applications," 1 2020.
- [77] H. Malekzad, P. Sahandi Zangabad, H. Mirshekari, M. Karimi, and M. R. Hamblin, "Noble metal nanoparticles in biosensors: Recent studies and applications," 6 2017.
- [78] F. Seven, T. Gölceç, and M. ŞEN, "Nanoporous carbon-fiber microelectrodes for sensitive detection of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and dopamine," *Journal of Electroanalytical Chemistry*, vol. 864, 5 2020.
- [79] X. Li, L. Zhou, J. Ding, L. Sun, and B. Su, "Platinized Silica Nanoporous Membrane Electrodes for Low-Fouling Hydrogen Peroxide Detection," *ChemElectroChem*, vol. 7, pp. 2081–2086, 5 2020.
- [80] D. Jessy Mercy, K. Girigoswami, and A. Girigoswami, "A mini review on biosensor advancements-emphasis on quantum dots," *Results in Chemistry*, vol. 7, 1 2024.

- [81] J. Meier, E. Hofferber, J. A. Stapleton, and N. M. Iverson, "Hydrogen peroxide sensors for biomedical applications," 12 2019.
- [82] T. Urbánek, I. Ivanko, J. Svoboda, E. Tomšík, and M. Hrubý, "Selective potentiometric detection of reactive oxygen species (ROS) in biologically relevant concentrations by a modified metalized polyporphyrine sensing layer coated with nonbiofouling poly(2-alkyl-2oxazoline)s," *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 363, 7 2022.
- [83] A. Singh, A. Sharma, A. Ahmed, A. K. Sundramoorthy, H. Furukawa, S. Arya, and A. Khosla, "Recent advances in electrochemical biosensors: Applications, challenges, and future scope," 9 2021.
- [84] Z. Lu, L. Wu, X. Dai, Y. Wang, M. Sun, C. Zhou, H. Du, and H. Rao, "Novel flexible bifunctional amperometric biosensor based on laser engraved porous graphene array electrodes: Highly sensitive electrochemical determination of hydrogen peroxide and glucose," *Journal of Hazardous Materials*, vol. 402, 1 2021.
- [85] D. R. Kong, Y. Y. Xin, B. Li, X. F. Zhang, Z. P. Deng, L. H. Huo, and S. Gao, "Non-enzymatic CuCr2O4/GCE amperometric sensor for high sensing and rapid detection of nM level H2O2," *Microchemical Journal*, vol. 194, 11 2023.
- [86] A. Panahi and E. Ghafar-Zadeh, "Emerging Field-Effect Transistor Biosensors for Life Science Applications," 7 2023.
- [87] C. Zheng, X. Jin, Y. Li, J. Mei, Y. Sun, M. Xiao, H. Zhang, Z. Zhang, and G. J. Zhang, "Sensitive Molybdenum Disulfide Based Field Effect Transistor Sensor for Real-time Monitoring of Hydrogen Peroxide," *Scientific Reports*, vol. 9, 12 2019.
- [88] F. X. Hu, J. Miao, C. Guo, H. B. Yang, and B. Liu, "Real-time photoelectrochemical quantification of hydrogen peroxide produced by living cells," *Chemical Engineering Journal*, vol. 407, 3 2021.
- [89] J. Feng, L. Dai, X. Ren, H. Ma, X. Wang, D. Fan, Q. Wei, and R. Wu, "Self-Powered Cathodic Photoelectrochemical Aptasensor Comprising a Photocathode and a Photoanode in Microfluidic Analysis Systems," *Analytical Chemistry*, vol. 93, pp. 7125–7132, 5 2021.
- [90] D. Zhao, C. Geng, X. Liu, X. Jin, Z. Zhao, Y. Liu, and S. Atwarapan, "Photoelectrochemical detection of superoxide anions released from mitochondria in HepG2 cells based on the synergistic effect of MnO2@Co3O4 core-shell p-n heterojunction," *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 237, 10 2023.
- [91] M. Kim, R. Iezzi, B. S. Shim, and D. C. Martin, "Impedimetric biosensors for detecting vascular endothelial growth factor (VEGF) based on poly(3,4-ethylene dioxithiophene) (PEDOT)/gold nanoparticle (Au NP) composites," *Frontiers in Chemistry*, vol. 7, no. MAR, 2019.
- [92] Z. Štukovnik, R. Fuchs-Godec, and U. Bren, "Nanomaterials and Their Recent Applications in Impedimetric Biosensing," 10 2023.
- [93] H. Liao, J. Chen, L. Lan, Y. Yu, G. Zhu, J. Duan, X. Zhu, H. Dai, M. Xiao, Z. Li, W. Yue, and I. McCulloch, "Efficient n-Type Small-Molecule Mixed Ion-Electron Conductors and Application in Hydrogen Peroxide Sensors," *ACS Applied Materials and Interfaces*, vol. 14, pp. 16477–16486, 4 2022.
- [94] T. Jiang, X. Sun, L. Wei, and M. Li, "Determination of hydrogen peroxide released from cancer cells by a Fe-Organic framework/horseradish peroxidase-modified electrode," *Analytica Chimica Acta*, vol. 1135, pp. 132–141, 10 2020.
- [95] H. Yuan, J. Zhao, Q. Wang, D. Manoj, A. Zhao, K. Chi, J. Ren, W. He, Y. Zhang, Y. Sun, F. Xiao, and S. Wang, "Hierarchical Core-Shell Structure of 2D VS2@VC@N-Doped Carbon Sheets Decorated by Ultrafine Pd Nanoparticles: Assembled in a 3D Rosette-like Array on Carbon Fiber Microelectrode for Electrochemical Sensing," *ACS Applied Materials and Interfaces*, vol. 12, pp. 15507–15516, 4 2020.
- [96] B. Wang, X. Wen, P. Y. Chiou, and N. T. Maidment, "Pt Nanoparticle-modified Carbon Fiber Microelectrode for Selective Electrochemical Sensing of Hydrogen Peroxide," *Electroanalysis*, vol. 31, pp. 1641–1645, 9 2019.
- [97] H. Li, H. Zhao, H. He, L. Shi, X. Cai, and M. Lan, "Pt-Pd bimetallic nanocoral modified carbon fiber microelectrode as a sensitive hydrogen peroxide sensor for cellular detection," *Sensors and Actuators, B: Chemical*, vol. 260, pp. 174–182, 5 2018.
- [98] Y. Huang, A. Sinha, H. Zhao, X. Dang, Y. Zhang, and X. Quan, "Real Time Detection of Hazardous Hydroxyl Radical Using an Electrochemical Approach," *ChemistrySelect*, vol. 4, pp. 12507–12511, 11 2019.
- [99] W. Xu, M. Sakran, J. Fei, X. Li, C. Weng, W. Yang, G. Zhu, W. Zhu, and X. Zhou, "Electrochemical Biosensor Based on HRP/Ti3C2/Nafion Film for Determination of Hydrogen Peroxide in Serum Samples of Patients with Acute Myocardial Infarction," *ACS Biomaterials Science and Engineering*, vol. 7, pp. 2767–2773, 6 2021.
- [100] T. Liu, X. Zhang, K. Fu, N. Zhou, J. Xiong, and Z. Su, "Fabrication of co3 o4/nico2 o4 nanocomposite for detection of h2 o2 and dopamine," *Biosensors*, vol. 11, 11 2021.
- [101] J. Hu, C. Zhang, X. Li, and X. Du, "An electrochemical sensor based on chalcogenide molybdenum disulfide-gold-silver nanocomposite for detection of hydrogen peroxide released by cancer cells," 12 2020.
- [102] Q. Gao, H. Zhao, Z. Wang, X. Cai, L. Zhou, and M. Lan, "Fabrication of hierarchically porous carbon networks for the electrochemical determination of superoxide anion released from living cells," *Sensors and Actuators, B: Chemical*, vol. 330, 3 2021.
- [103] Q. Qiu, H. Chen, Z. You, Y. Feng, X. Wang, Y. Wang, Y. Ying, and Y. X. Wang, "Supporting Information Shear Exfoliated Metal-Organic Framework Nanosheet-Enabled Flexible Sensor for Real-Time Monitoring of Superoxide Anion," tech. rep.
- [104] N. G. Costa, J. C. Antunes, A. J. Paleo, and A. M. Rocha, "A Review on Flexible Electrochemical Biosensors to Monitor Alcohol in Sweat," 4 2022.
- [105] N. L. Walker, A. B. Roshkolæva, A. I. Chapoval, and J. E. Dick, "Recent advances in potentiometric biosensing," 8 2021.
- [106] Isildak and O. Özbek, "Application of Potentiometric Sensors in Real Samples," 2021.
- [107] S. Menon, M. R. Mathew, S. Sam, K. Keerthi, and K. G. Kumar, "Recent advances and challenges in electrochemical biosensors for emerging and re-emerging infectious diseases," 12 2020.
- [108] V. Svitková, K. Konderiková, and K. Nemčková, "Photoelectrochemical aptasensors for detection of viruses," 11 2022.
- [109] R. Hao, L. Liu, J. Yuan, L. Wu, and S. Lei, "Recent Advances in Field Effect Transistor Biosensors: Designing Strategies and Applications for Sensitive Assay," 4 2023.
- [110] T. Wadhwa, D. Kakkar, G. Wadhwa, and B. Raj, "Recent Advances and Progress in Development of the Field Effect Transistor Biosensor: A Review," 12 2019.
- [111] T. Sakata, "Biologically Coupled Gate Field-Effect Transistors Meet in Vitro Diagnostics," *ACS Omega*, vol. 4, pp. 11852–11862, 7 2019.
- [112] H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, and F. Bray, "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries," *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 71, pp. 209–249, 5 2021.
- [113] R. Kumari, D. S. Dkhar, S. Mahapatra, Divya, R. Kumar, and P. Chandra, "Nano-bioengineered sensing technologies for real-time monitoring of reactive oxygen species in in vitro and in vivo models," 9 2022.
- [114] X. Renaudin, "Reactive oxygen species and DNA damage response in cancer," in *International Review of Cell and Molecular Biology*, vol. 364, pp. 139–161, Elsevier Inc., 1 2021.
- [115] U. S. Srinivas, B. W. Tan, B. A. Vellayappan, and A. D. Jeyasekharan, "ROS and the DNA damage response in cancer," 7 2019.
- [116] F. L. Sarmiento-Salinas, A. Perez-Gonzalez, A. Acosta-Casique, A. Ix-Ballote, A. Diaz, S. Treviño, N. H. Rosas-Murrieta, L. Millán-Perez-Peña, and P. Maycotte, "Reactive oxygen species: Role in carcinogenesis, cancer cell signaling and tumor progression," 11 2021.
- [117] N. Zarkovic, "Roles and Functions of ROS and RNS in Cellular Physiology and Pathology," 3 2020.
- [118] E. Dubois-deruy, V. Peugnet, A. Turkieh, and F. Pinet, "Oxidative stress in cardiovascular diseases," *Antioxidants*, vol. 9, pp. 1–15, 9 2020.
- [119] A. Singh, R. Kukreti, L. Saso, and S. Kukreti, "Oxidative stress: A key modulator in neurodegenerative diseases," 4 2019.
- [120] D. R. Hernández Espinosa, V. Barrera Morin, O. Briz Tena, E. A. González Herrera, K. D. Laguna Maldonado, A. S. Jardinez Díaz, M. Sánchez Olivares, and D. Matuz Mares, "El papel de las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno en algunas enfermedades neurodegenerativas," *Revista de la Facultad de Medicina*, vol. 62, pp. 6–19, 5 2019.
- [121] R. Stefanatos and A. Sanz, "The role of mitochondrial ROS in the aging brain," 3 2018.

## CARTA DE REVISION DEL PROFESOR DE ESPAÑOL



Carta de revisión del Profesor de Español

Panamá, 30 de enero de 2026

Señores:

UNIVERSIDAD LATINA DE PANAMÁ

E. S. D.

Estimados Señores:

La (El) suscrita (o) notifica haber revisado por solicitud del estudiante **Christian Alexander Losilla Castillo** con cédula de identidad personal número 8-814-2412, el proyecto final de graduación titulado **“Propuesta de Biosensor Electroquímico para la Monitorización de Especies Reactivas de Oxígeno (ERO) en el Cuerpo Humano: Parámetros de diseño”** y a su vez doy fe que el documento cumple satisfactoriamente con todos los requisitos formales de ortografía y de redacción exigidos por el idioma español,

Atentamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Alonso", is written over a horizontal line.

Firma del profesor de Español

Adjunto: Copia del diploma y de cédula.

**AUTORIZACIÓN PARA LA PUBLICACIÓN DE  
DOCUMENTOS EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL  
DIGITAL RID**  
( Tesis, Proyectos de Investigación, Proyectos de Maestría,  
Doctorados y Pasantías)



Fecha de Entrega a la Biblioteca:

Día	Mes	Año
03	02	2026

### 1. Datos personales

Cédula	Apellidos	Nombres	Teléfono	Correo Electrónico
8-814-2412	Losilla Castillo	Christian Alexander	6480-7988	Christianlosilla@hotmail.com

### 2. Identificación del Trabajo de Grado

<b>Carrera</b>	Biomédica		
<b>Facultad</b>	Ingeniería		
<b>Título del Trabajo de Grado</b>	Propuesta de Biosensor Electroquímico para la Monitorización de Especies Reactivas de Oxígeno (ERO) en el Cuerpo Humano: Parámetros de diseño.		
<b>Modalidad de Trabajo de Grado</b>	Tesis <input checked="" type="checkbox"/>	Proyectos de Investigación <input type="checkbox"/>	
	Proyectos de Maestría <input type="checkbox"/>	Doctorados <input type="checkbox"/>	Pasantías <input type="checkbox"/>
<b>Palabras Claves de la Investigación (3 - 7):</b>	Bioelectrónica, Biosensores, especies reactivas de oxígeno.		
<b>Director o Asesor Trabajo de Grado</b>	Ernesto Ibarra		
<b>Calificación del Trabajo:</b>			

**NOTA: Este documento después de leído y concluido en su totalidad, se deberá descargar para las respectivas firmas luego se debe escanear y adjuntar al Repositorio Institucional Digital RID, junto con el trabajo aprobado y anexos respectivos.**

**AUTORIZACIÓN PARA LA PUBLICACIÓN DE DOCUMENTOS EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL DIGITAL RID**  
**(Tesis, Proyectos de Investigación, Proyectos de Maestría, Doctorados y Pasantías)**



**3. Autorización de publicación de versión electrónica del trabajo (Tesis, Proyectos de Investigación, Proyectos de Maestría, Doctorados y Pasantías)**

**EL AUTOR DECLARA**

El autorafirma que es el creador de la obra y por lo tanto posee los derechos de publicación. También asegura ser el autor original del trabajo, lo cual significa que no ha utilizado fuentes sin darles el crédito debido. Finalmente, declara que su título académico es legítimo y fue obtenido de manera apropiada.

**AL FIRMAR ESTE DOCUMENTO, AUTORIZO**  
**Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual (by - nc - sa):**  
 original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Para publicar mi trabajo de investigación, con fines docentes y de investigación, en el formato \*.pdf, permitiendo la consulta, descarga y libre acceso a usuarios, y de ser necesario la reproducción en cualquier formato.

Para constancia se firma el presente documento en Panamá, a los 02 días del mes de febrero de 2026.

La autorización debe estar respaldada por las firmas de todos los autores del documento (Tesis, Proyectos de Investigación, Proyectos de Maestría, Doctorados y Pasantías).

<b>Autorizo la publicación en el Repositorio Institucional Digital de mi trabajo en *.pdf</b>	<b>SÍ</b>	<input checked="" type="checkbox"/>	<b>NO</b>	<input type="checkbox"/>
---	-----------	-------------------------------------	-----------	--------------------------

<b>Firma Autor 1</b>
<b>Cédula: 8-814-2412</b>

<b>Firma Autor 2</b>
<b>Cédula:</b>

<b>Firma Autor 3</b>
<b>Cédula:</b>

<b>Firma Autor 4</b>
<b>Cédula:</b>



SEDE CENTRAL

**FORMULARIO DE ENTREGA DE PROYECTO FINAL DE GRADUACIÓN**

*Nota: Llenar este formulario a máquina de escribir. Entregar este formulario junto con el Proyecto Final de Graduación y los Paz y Salvo*

Por este medio, notifico que el Proyecto  
Titulado

**Propuesta de Biosensor Electroquímico para la Monitorización de Especies Reactivas de Oxígeno (ERO) en el Cuerpo Humano: Parámetros de diseño.**

Correspondiente al estudiante: Christian Losilla.

De la carrera Ingeniería Biomédica.

Doy fe que he revisado y autorizado la entrega del Proyecto Final de Graduación (Documento Final), a Secretaría Académica, por reunir los requisitos y acatamientos exigidos por la Universidad Latina de Panamá y sugiere se le asigne la fecha para su defensa oral (sustentación).

***Autorización del Director del Proyecto Final de Graduación:***

Nombre del Profesor Director: Ernesto Ibarra.

Firma de Autorización

Teléfono 6245-0000

***Autorización del Profesor responsable del Curso Proyecto Final de Graduación:***

Nombre del Profesor: Olga Romero.

Firma de Autorización

Teléfono 6643-5544

***En caso de revisión de un Profesor de Español***

Notifico que doy fe que el documento cumple satisfactoriamente con todos los requisitos formales de ortografía y de redacción exigidos por el idioma español.

Nombre del Profesor de Español: Raquel Escala.

Autorización

Firma del Estudiante Fecha de Entrega

Recibido por \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_