

Sensor electroquímico basado en polipirrol por medio de la técnica de impresión molecular para la detección del bisfenol A

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Química

Yenis Amada Meza Pérez

Directora: María Teresa Cortés Montañez, Ph.D.

Línea de Investigación:

Electroquímica

Grupo de Investigación:

Grupo de Electroquímica y Materiales Poliméricos

Universidad de los Andes

Facultad de Ciencias, Departamento de Química

Bogotá D.C., Colombia

2021

Tabla de contenido

1. Introducción	7
2. Objetivos	9
2.1. Objetivo general	9
2.2. Objetivos específicos	9
3. Disruptores endocrinos.....	10
3.1. Bisfenol A	12
3.1.1 Descripción química	13
3.1.2 Determinación analítica	14
4. Sensores electroquímicos.....	16
4.1. Sensores electroquímicos basados en la técnica de impresión molecular	21
4.2. Sensores electroquímicos basados en polímero conductor	23
4.3. Sensores electroquímicos basados en polímero conductor con la técnica de impresión molecular.....	27
4.4. Sensores electroquímicos basados en polímero conductor para la determinación de disruptores endocrinos	29
5. Metodología	31
5.1. Limpieza de electrodos	31
5.2. Síntesis electroquímica de películas de polipirrol impresas molecularmente	31
5.3. Evaluación de las películas de polipirrol en el reconocimiento molecular de BFA	32
5.4. Métodos de investigación	32

6. Proceso esperado en la determinación de BFA	34
Bibliografía	37

Listado de figuras, tablas y esquemas

1. Figura 1. Vías de acción de los disruptores endocrinos	11
2. Tabla 1. Usos y mecanismos de acción de algunos disruptores endocrinos	11
3. Figura 2. Estructura del bisfenol A	14
4. Figura 3. Envenenamiento de electrodo	15
5. Figura 4. Diseño de sensor potenciométrico de pasta de carbón modificada	17
6. Figura 5. Respuestas potenciométricas de los sensores para el Cu(II)	17
7. Figura 6. Voltagramas cíclicos para 5×10^{-2} M de ferrocianuro potásico en KBr 1M sobre electrodos compósitos de diferentes proporciones TTF-TCNQ/Grafito (% peso)	18
8. Figura 7. Voltametría cíclica de un sensor de ITO sin modificar frente a diferentes concentraciones de catecol	19
9. Figura 8. Rectas de calibrado realizadas a partir de la intensidad de reducción de disoluciones de 10 a 100mM de ferricianuro potásico. (♦) Electrodo serigrafado convencional, (■) papel de intercalar PET de 18 μ m, (▲) transparencias de acetato	20
10. Esquema 1. Representación esquemática de la preparación de sensores electroquímicos basados en MIP y nanomateriales	21
11. Figura 9. Oxidación del monómero de polipirrol	24
12. Figura 10. Mecanismo de reacción de la polimerización del polipirrol	24
13. Figura 11. Celda electroquímica para la electropolimerización del polipirrol	25
14. Figura 12. Monómero del pirrol	26
15. Figura 13. Estructura del polipirrol	26
16. Figura 14. Variación de la velocidad de movimiento de una bicapa polipirrol/material aislante	26
17. Esquema 2. Representación de la técnica de impresión molecular	27
18. Figura 15. Fórmulas estructurales de algunos contaminantes no farmacológicos que se pueden detectar mediante sensores basados en MIPPy	29

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a los profesores del departamento de química que contribuyeron en mi proceso de formación, por su paciencia, empeño y dedicación.

A mis padres, Evelio Meza y Leonor Pérez, por su gran esfuerzo para lograr que estuviera en la universidad y saliera adelante, y por el apoyo brindado a lo largo de este transcurso. A mis hermanos y hermanas, por nunca rendirse conmigo y soportarme.

A mis amigos: Isabella Monroy, Camila Ríos, Luis F. Quintero y Jhoan S. Martínez, por apoyarme en momentos de crisis, darme una voz de aliento y tenderme siempre la mano. Por acompañarme en este duro camino y seguir a mi lado.

A Paola Cordero, por ser mi amiga, hermana y compañera incondicional sin importar las adversidades. Por recordarme que siempre puedo con todo.

A Mateo Salcedo, por ser mi luz al final del túnel.

Finalmente, agradezco enormemente a María Teresa Cortés, por su orientación, motivación y retroalimentación mediante el largo proceso de elaboración de esta monografía.

Resumen

El Bisfenol A (BFA) es un compuesto tóxico presente en plásticos y resinas epoxi que se utilizan a menudo en recipientes que almacenan alimentos y bebidas, como botellas de agua y latas de comida. Actualmente, se ha demostrado una alta preocupación por la exposición al BFA debido a los posibles efectos en los animales acuáticos y los humanos. Por ejemplo, la aparición de machos y hembras del jején *Chironomus riparius* en la segunda generación se retrasó por una exposición al BFA de 0,078 µg/L.¹ Además, se ha informado de una reducción de la densidad de espermatozoides en la trucha marrón (*Salmo trutta f. fario*) expuesta a BFA en concentraciones de 1,75-2,4 µg/L.² En la presente monografía se explora una revisión sobre los disruptores endocrinos y los sensores electroquímicos basados en la técnica de impresión molecular que podrían aplicarse como una alternativa de detección para el BFA. Adicional, se presenta una metodología óptima para la síntesis de un sensor electroquímico basado en polipirrol por medio de la técnica mencionada y se exponen los posibles resultados a obtener con este para la detección del BFA.

1. Introducción

Actualmente existe un creciente interés por los contaminantes emergentes (CE), ya que son compuestos de distinto origen y naturaleza química, cuya presencia en el medio ambiente, o las posibles consecuencias de esta, han pasado en gran medida inadvertidas, causando problemas ambientales y de riesgo para la salud. Estos compuestos se encuentran diseminados en el ambiente y se han detectado en fuentes de abastecimiento de agua, aguas subterráneas e incluso en agua potable. Son compuestos de los que relativamente se conoce poco, en cuanto a su presencia, impacto y tratamiento; en la mayoría de los casos son contaminantes no regulados, que pueden ser candidatos a regulación futura, dependiendo de investigaciones sobre sus efectos potenciales en la salud y los datos de monitoreo con respecto a su incidencia; por lo tanto, son susceptibles de investigación.³

Un tipo de sustancias que cumple con estas características, son los alteradores o disruptores endocrinos, entre los cuales se destaca el bisfenol A. Esta molécula presenta efectos muy nocivos para la salud de los seres vivos al imitar el funcionamiento de las hormonas fisiológicas, haciendo muy preocupante su uso común en la producción de materia prima para la fabricación de toda clase de utensilios de uso diario.

Una de las principales limitaciones para el control y regulación de este contaminante es su determinación química, la cual está muy restringida al uso de técnicas de cromatografía costosas, dispendiosas y medianamente asequibles. Por lo cual, es muy relevante la investigación en el desarrollo de metodologías analíticas alternativas, que permitan la determinación con buenos desempeños en selectividad y sensibilidad.

La tecnología de impresión molecular en polímeros conductores están siendo cada vez más explorada para la obtención de plataformas de sensado electroquímico, con lo cual se han mostrado que especies de diferente naturaleza química (etilfenol, acrilamida, Hg^{II} , ácido ascórbico, nitratos, etc.) pueden ser analizadas de esta forma.⁴⁻⁸ Las investigaciones en el uso de este tipo de sensores para la determinación de disruptores endocrinos son escasas. En particular, para el Bisfenol A solamente se encontró un reporte de Viter et.al.^{9,10}, quienes desarrollaron un sistema fotoelectroquímico para la detección selectiva de este compuesto, el cual consiste en vidrio semiconductor/PPy impreso molecularmente. Obtuvieron sensibilidad en el rango de 0.7-12.5 μM y evaluaron la selectividad en presencia de otros compuestos bisfenólicos con buenos resultados.

En este documento se busca establecer la viabilidad de la técnica electroquímica de impresión molecular, utilizando como plantilla un polímero conductor de polipirrol sintetizado en carbono vítreo, para la generación de un sensor electroquímico de Bisfenol A. Adicionalmente, se plantea que la revisión bibliográfica realizada incluya recopilar información sobre la presencia de este disruptor endócrino en fuentes de agua potables

nacionales, lo cual contribuirá a hacer un diagnóstico preliminar de su presencia en el país, y posiblemente crear alertas de salud pública.

2. Objetivos

2.1. Objetivo general:

Sintetizar electroquímicamente una plantilla molecular de bisfenol A basada en polipirrol.

2.2. Objetivos específicos:

- i) Sintetizar electroquímicamente polipirrol en presencia de bisfenol A.
- ii) Optimizar condiciones de remoción del bisfenol A del material polipirrol/BFA para generar una plantilla molecular.
- iii) Evaluar el sistema de polímero impreso en el reconocimiento molecular del bisfenol A.

3. Disruptores endocrinos

Los disruptores endocrinos (DE) son compuestos con actividad endocrina y están presentes en el ambiente, tienen el potencial de interferir con diversos procesos fisiológicos en humanos y animales; algunos de los sistemas que se ven afectados por estos compuestos son el sistema nervioso central, el endocrino, óseo y el inmunológico. El sistema hormonal o endocrino es un complejo sistema de comunicaciones que actúa conjuntamente con el sistema nervioso e inmunitario y se encarga, entre otras funciones, de la estabilidad interna del organismo; regular el crecimiento, el desarrollo y la reproducción; y, de producir, utilizar y almacenar energía.¹¹ Además, los disruptores endocrinos son capaces de alterar el equilibrio hormonal y la regulación del desarrollo embrionario y, por consiguiente, tienen capacidad de provocar efectos adversos sobre la salud de un organismo o de su descendencia.¹²

Una de las prioridades de la investigación científica sobre los DE es analizar los diferentes mecanismos de acción de estas sustancias y explicar cómo, compuestos con diferentes formas y estructuras, pueden producir efectos fisiológicos similares. Entre los mecanismos seguidos por estas moléculas para interferir sobre los órganos endocrinos y por ende la fertilidad, están:¹³

1. Mimetizar la acción de las hormonas, por ejemplo, los que actúan como estrógenos (estrógenos ambientales), entre estos los fitoestrógenos.¹³ Existe una cantidad de receptores estrogénicos en una amplia variedad de tejidos como gónadas, hígado, cerebro y órganos sexuales. Muchos de ellos pueden unirse y activar el receptor estrogénico presentando incluso efectos aditivos y/o sinérgicos con la consecuente acción más prolongada (Figura 1a). Siendo el caso del butilbencilftalato y el di-n-butilftalato que aumentan el efecto estrogénico natural, así como el DDT, dieldrín y endosulfán.¹⁴
2. Antagonizar la acción de las hormonas¹³, dando lugar a una unión sin activación del receptor estrogénico (actúan como antiestrógenos o antiandrógenos), como es el caso de dioxinas (Figura 1b).¹⁴
3. Alterar su patrón de síntesis y metabolismo.¹³ Los PCBs y algunos pesticidas, como el lindano y la atrazina, pueden actuar sobre la ruta metabólica del estradiol aumentando la concentración plasmática de dicho esteroide, impidiendo su síntesis, aumentando la velocidad de degradación, etc.¹⁴
4. Modular los niveles de los receptores correspondientes.¹³ La gran variedad y número de receptores hormonales en las células conllevan mecanismos complejos y de difícil control, un DE puede reducir o incrementar el número de receptores y, por lo tanto, afectar el tipo de respuesta a las hormonas naturales o artificiales.¹⁴

En añadidura, existen también vías de acción donde los DE pueden unirse al receptor y generar una reacción más potente (Figura 1c) o una más débil (Figura 1d) que la normal en el momento inadecuado.¹⁴

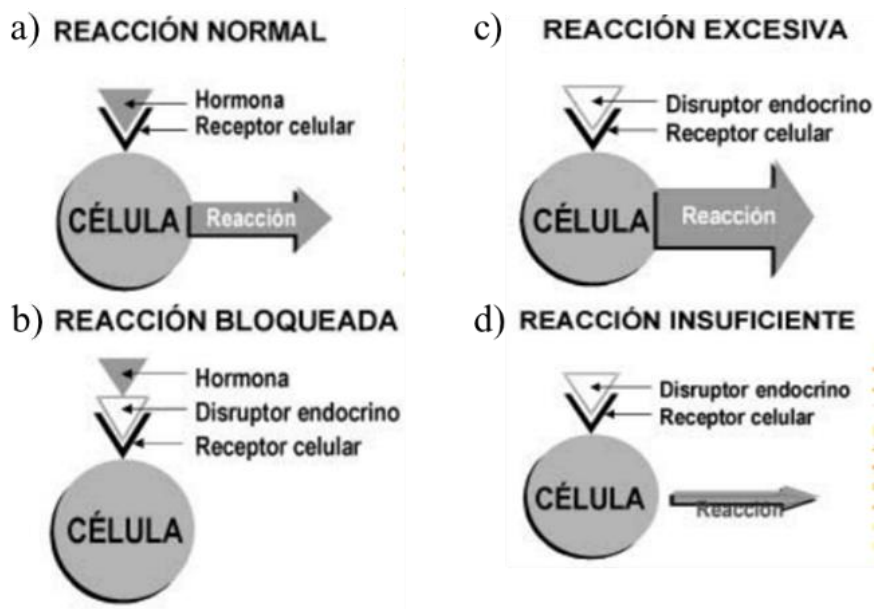


Figura 1. Vías de acción de los disruptores endocrinos.¹⁴

A continuación se describen en forma resumida los principales usos industriales y mecanismos de acción de algunos disruptores endocrinos¹⁵ como ejemplo de lo mencionado anteriormente:

Tabla 1. Usos y mecanismos de acción de algunos disruptores endocrinos.

Sustancia química	Usos	Mecanismo de acción
Atrazina	Herbicida	Incremento expresión aromatasa
Bisfenoles	Resinas, papel térmico, envases alimentos, tintas	Se unen al ER, PPAR, pueden formar uniones débiles con AR
Dioxinas cloradas	Contaminante generado durante procesos industriales y de combustión (incineración de residuos)	Se unen a AR
Pesticidas organoclorados	Agricultura	Anti-androgénicos, fijación del ER
Ftalatos	Conservantes en cosméticos, tintes para el cabello	Estrogénicos

Asimismo, los disruptores endocrinos estrogénicos u hormonales, son producidos e introducidos en el hombre de forma natural y sintética, luego son excretados y terminan en las aguas residuales y cauces receptores que reportan un comportamiento polar, hidrofóbico y de bajo peso molecular. También, están presentes en suplementos hormonales de engorde de animales de granja los cuales se bioacumulan en el animal.¹⁶ El material estrogénico típicamente se encuentra como formas conjugadas (glucurónidos y sulfatos) biológicamente menos activas. Sin embargo, estos compuestos pueden llegar a convertirse en sus formas activas (libres) en el camino desde el vertido en las viviendas hasta la salida de las plantas de tratamiento. Esta desconjugación ocurre en el tratamiento de aguas residuales debido principalmente a la abundante presencia de *Escherichia Coli* en los desechos fecales, ya que sintetiza la enzima β -glucuronidasa responsable de la transformación previamente mencionada.¹⁶

Aparte de las hormonas naturales de origen animal y vegetal (estrógenos y fitoestrógenos), los xenoestrógenos son sustancias químicas sintéticas como los ftalatos, surfactantes, bisfenilos policlorados, dioxinas, alquilfenoles, bisfenol A, furanos, parabenos, etc. Estas sustancias provienen de diversas industrias, tales como la farmacéutica, la industria de los polímeros, detergentes, empaques, productos de cuidado personal, agrícola, de pulpa y papel.¹⁷

Se considera que las sustancias xenoestrógenas han comenzado a incorporarse al medio ambiente de manera relativamente reciente (menos de 70 años), a través de la industria química en general. Una de las principales rutas de exposición de los DE para organismos terrestres y acuáticos es mediante aguas superficiales contaminadas. En el caso de los humanos una de las rutas más importantes de exposición a los DE es por medio de los alimentos y productos de higiene.¹⁷ Verbigracia, muchas investigaciones han demostrado que los DE pueden ser en gran medida responsables por la preocupante disminución en la cantidad y calidad del esperma humano observada en los últimos 50 años^{18,19}, así como del incremento en la incidencia del cáncer testicular²⁰, cáncer de próstata en los hombres^{20,21}, cáncer de seno^{22,23} y endometriosis.²⁴

En particular, el BFA es uno de los xenoestrógenos más estudiados e investigados. Este atrajo la atención de las agencias regulatorias y de científicos de varios países debido a sus propiedades estrogénicas tanto *in vitro* como *in vivo* dado el conocido rol que juegan los estrógenos en la regulación de la fisiología y la fisiopatología animal y humana.

3.1. Bisfenol A

El BFA se encuentra entre las moléculas que actúan como disruptores endocrinos, y se usa principalmente en

la síntesis de resina epóxica y policarbonato desde hace más de 80 años. Estos son materiales empleados para la producción de objetos y recipientes destinados a entrar en contacto con los alimentos y bebidas, como pueden ser: envases, recubrimientos de conservas, platos, tazas, platos de microondas, botellas de plástico, copas, latas, etc. Los plásticos producidos con BFA también tienen otras aplicaciones como son: la fabricación de CD's o DVD's, papel térmico, dispositivos médicos, gafas de sol, etc.²⁵ El BFA es sospechoso de ser nocivo para los humanos desde 1930, a partir de un informe elaborado por la FDA (Administración de alimentos y fármacos de Estados Unidos) en el que señaló sobre el riesgo de exponer a fetos y niños pequeños a esta sustancia.²⁶ Es aún más preocupante saber que el BFA presenta tasas de lixiviación desde la matriz del polímero al medio ambiente, las cuales aumentan aproximadamente 1.000 veces cuando los envases envejecen, por lo que el uso prolongado de estos polímeros podría causar una exposición de alto nivel al BFA.²⁷ De hecho, ya se ha medido BFA en suero humano al usar plásticos de policarbonato en el equipo de hemodiálisis.²⁸ Otra fuente potencial y masiva de exposición al BFA proviene del policloruro de vinilo (PVC) que constituye las tuberías de suministro de agua potable.²⁷ No obstante, se sabe que la exposición a este ocurre mayoritariamente por vía oral, incluso debido a los selladores dentales, a través de la piel y por inhalación de productos de limpieza. También el BFA se ha detectado en agua subterránea y de ríos contaminados según estudios realizados en diversos países como España, China y Japón.²⁹ Numerosos estudios han demostrado que más del 90% de la población estadounidense tiene niveles detectables de este compuesto en orina y que la exposición de la población supera la dosis de referencia de 50 µg por kg de peso y día³⁰. Además, en un reciente estudio realizado en España, Cutanda et al.³¹ señalan la presencia de BFA en la orina en el 97% de la población estudiada.

Una de las mayores preocupaciones con relación a la exposición a BFA radica en los efectos que puede tener sobre el hombre especialmente cuando es expuesto durante las etapas más susceptibles del desarrollo: fetal, neonatal, prepuberal y puberal.³² Las investigaciones realizadas en los últimos años sugieren que las patologías hormonales que se hacen evidentes en mujeres a partir de la pubertad podrían tener su origen en la vida fetal o neonatal cuando los ovarios se están formando. Sumado a los anterior, este compuesto es uno de los químicos industriales con más alto volumen de producción en todo el mundo. Anualmente se producen más de 3 millones de toneladas, todos los años se incrementa en aproximadamente un 10% su producción y más de 100 toneladas por año son liberadas a la atmósfera.³²

3.1.1 Descripción química del BFA

El bisfenol A (2,2-bis(4-hidroxifenil)propano) consta de dos anillos fenólicos unidos por un puente de metilo, con dos grupos funcionales de metilo unidos al puente (Figura 2). La presencia de grupos hidroxilo en BFA determina su alta reactividad. Al igual que otros fenoles, el BFA se puede convertir en éteres, ésteres y sales.

Igualmente, este sufre sustitución electrofílica, como nitración, sulfonación o alquilación.³³ En lo que respecta al análisis de hidrocarburos policíclicos aromáticos (HPAs) por CG, si bien es viable sin necesidad de una derivatización previa de los compuestos, la baja volatilidad de los HPAs pesados requiere de la aplicación de rampas de temperatura, alcanzando valores de hasta 350°C, y largos tiempos de análisis. Por otro lado, la sensibilidad de CG-EM para el análisis de compuestos de elevado peso molar es relativamente baja.³⁴

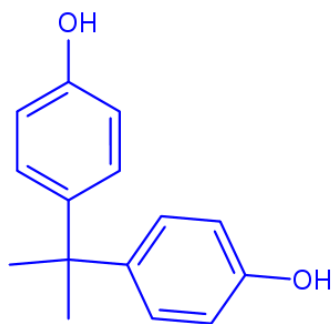


Figura 2. Estructura del BFA.³⁵

3.1.2 Determinación analítica del BFA

Los efectos adversos de los disruptores endocrinos en la salud humana han creado la necesidad del desarrollo de sistemas para su detección, entre las cuales se encuentran alternativas analíticas como los sensores electroquímicos. Si bien existen numerosos métodos analíticos destinados a la determinación de estos en diferentes matrices, como lo son los métodos electroquímicos, espectroscópicos, colorimétricos y biosensores, las técnicas más usadas son cromatografía de líquidos de alta eficiencia (CLAE) con detección por arreglo de diodos (DAD) o espectrometría de masas (EM), o cromatografía de gases (CG), también acoplada a EM.³⁴ Cabe notar que la determinación de algunos DE derivados de plastificantes por CG, entre ellos BFA, 4-octilfenol (OP) y 4-nonilfenol (NP), requieren una etapa previa de derivatización de las muestras, debido a la baja volatilidad de estos compuestos. Esta misma limitación también se hace evidente para otros tipos de disruptores conocidos como agroquímicos.

Por el contrario, los sensores electroquímicos se caracterizan por requerir un equipamiento e insumos relativamente sencillos y producir resultados de alta exactitud con límites de detección bajos. En sí, el principio de operación de los sensores químicos basados en transducción electroquímica es la conversión del resultado de una reacción electroquímica, la que sucede entre el analito y el receptor en una señal medible. Se pueden aplicar diferentes técnicas analíticas para “interrogar” al sensor químico, y estas pueden ser divididas entre: (a) aquellas que sólo registran la corriente eléctrica producida espontáneamente debido a la reacción electroquímica y, (b) aquellas que requieren la aplicación de una corriente o potencial eléctricos para que la

reacción ocurra.³⁶ Adicionalmente, estos dispositivos son más robustos, su fabricación es más simple y económica que la del resto de transductores, e incluso, poseen un amplio intervalo de linealidad y tiempos de respuesta muy cortos. También, los equipos necesarios para recoger y procesar la señal, tales como potenciostatos y conductímetros son económicos, de fácil mantenimiento, manejo y miniaturización, y son de uso común en la mayoría de laboratorios de análisis.³⁷

La oxidación electroquímica de los fenoles ocurre a potenciales relativamente bajos, lo que constituye una importante ventaja para su eventual cuantificación por técnicas electroquímicas. Sin embargo, la oxidación de compuestos fenólicos en electrodos sólidos conlleva la deprotonación y la producción de radicales fenoxi, los cuales se acoplan formando una película polimérica pasivante sobre el electrodo (Figura 3^{38,39}), fenómeno conocido como “envenenamiento” de electrodo.



Figura 3. *Envenenamiento de electrodo.*

Por lo anterior, se produce una disminución de la corriente al aumentar el número de ciclos de oxidación, la velocidad a la que esto ocurre es dependiente de la concentración, como es propio de las reacciones de dimerización.⁴⁰ Por tanto, los electrodos convencionales no son apropiados para realizar medidas electroquímicas de fenoles. Varias estrategias han sido tradicionalmente empleadas para abordar este problema, las más comunes comprenden la reactivación de la superficie por polarización anódica en medio ácido y, el tratamiento con láser o a la llama, estas con el fin de eliminar la película pasivante. Empero, estos pasos implican mayor inversión en tiempo, sustancias e instrumentos. Otra forma más atractiva de encarar el problema es evitar la posibilidad de pasivación, para ello es muy conveniente la modificación deliberada de la superficie de electrodo con capas de compuestos electroactivos que no sufran el envenenamiento de su superficie. En esa vía, las modificaciones con polímero conductor han producido buenos resultados en la cuantificación de fenoles sin la pasivación de electrodo.⁴⁰

4 Sensores electroquímicos

Los sensores electroquímicos se clasifican en potenciométricos, voltamétricos y conductimétricos. El mecanismo de funcionamiento depende principalmente del principio físico que los gobierna de acuerdo con su clasificación, presentándose algunas semejanzas en lo que respecta a la señal medida. Los sensores potenciométricos obtienen su información útil de una relación explícita entre el potencial de un electrodo indicador o contador y la concentración de la especie de interés (que puede ser vapor o líquido). Debido a que no se puede medir el potencial de una sola fase se introduce un segundo electrodo, conocido como electrodo de referencia, con el cual se medirá una diferencia de potencial entre el electrodo indicador y el de referencia.⁴¹

Este tipo de sensores se han utilizado, por ejemplo, en el análisis de rutina en investigaciones médicas en la saliva, fluidos cerebrospinales, suero, orina, sudor, etc. También son muy útiles para procesos de control de calidad en la industria farmacéutica (drogas, jabones y pastas de dientes) y de comestibles (productos lácteos, cereales, azúcar, bebidas y caramelos), y para ensayos minerales de rocas, arcillas y otros procesos de refinado, residuos industriales y mineros.⁴² Igualmente, debido a la gran importancia que han adquirido los estudios de interacción con la materia orgánica natural, la toxicidad y la presencia de metales en aguas y suelos, se busca desarrollar nuevos sensores que presenten respuestas adecuadas para poder realizar estudios de interacción entre metales y las sustancias húmicas (principales componentes orgánicos presentes en medios naturales).⁴²

Por lo anterior, por ejemplo, Gismera desarrolló sensores potenciométricos de pasta de carbón modificada para cada uno de los ligandos ácido ditiosalicílico (DTS), ácido tiosalicílico (TS) y tetraetil-tiuram-disulfuro (TETDS) para la detección de metales como el cobre y el plomo, los cuales se construyen utilizando jeringuillas de polipropileno de 1 ml provistas de un hilo de cobre para realizar así el contacto eléctrico. En el extremo de la jeringuilla se colocó primero, en su parte interior y en contacto con el hilo de cobre, pasta de carbón sin modificar. En la parte exterior, sobre la pasta sin modificar se colocó una pequeña capa de la pasta de carbón modificada (1 mm de profundidad, y 2 mm de diámetro) que constituye la superficie del sensor. Por último, para obtener una superficie pulida y un adecuado empaquetamiento de la pasta, se presionó la superficie del sensor sobre un papel de filtro (Figura 4).⁴²

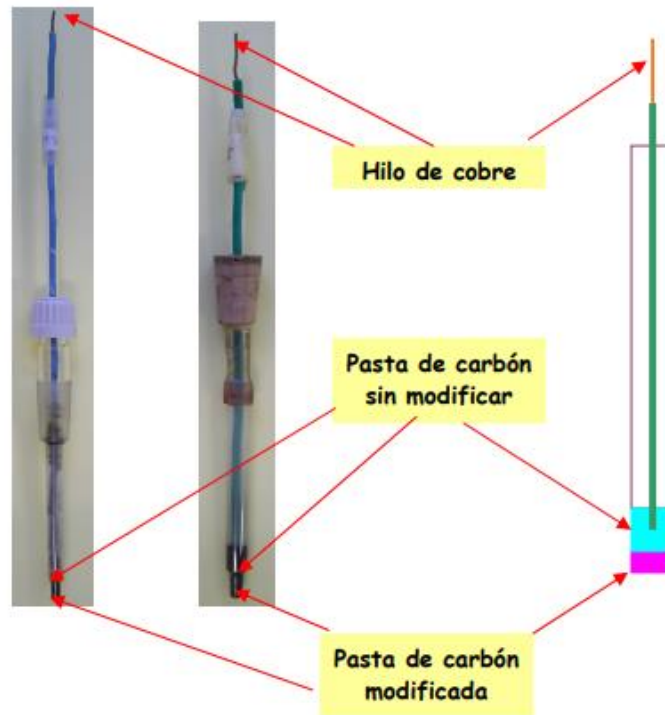


Figura 4. Diseño de sensor potenciométrico de pasta de carbón modificada.

Las respuestas potenciométricas obtenidas con los sensores con distintos porcentajes de ligandos para el caso de los iones de cobre(II) muestran que el mayor intervalo de respuesta lineal se obtiene con el sensor modificado con el ligando DTS (Figura 5).⁴²

COBRE			
Ligando	%	Intervalo de respuesta lineal, log a_{Cu} (M)	Pendiente, mV /década
---	0	-5.66 a -3.21	27.3
DTS	5.6	-5.66 a -3.21	25.6
DTS	15.0	-7.66 a -3.21	33.7
DTS	24.1	-7.66 a -3.21	27.7
DTS	32.2	-7.18 a -5.18 -5.18 a -3.21	61.5 33.3
DTS	48.3	-7.18 a -5.18 -5.18 a -3.21	76.9 20.7
TS	24.1	-6.18 a -3.21	68.7
TETDS	5.0	-5.66 a -3.21	28.5
TETDS	15.0	-5.66 a -3.21	36.1
TETDS	25.0	-7.18 a -3.21	43.1
TETDS	35.0	-6.18 a -3.21	35.9
TETDS	45.0	-5.66 a -3.21	50.8

Figura 5. Respuestas potenciométricas de los sensores para el Cu(II).

Por otra parte, los sensores voltamétricos se basan en la medición de la relación corriente-voltaje, donde se aplica un potencial al sensor y se mide una corriente proporcional a la concentración de la especie electroactiva de interés.⁴³ Un caso especial de este tipo de sensor es el amperométrico, en el cual el voltaje aplicado se mantiene constante. Este tipo de sensores funciona al reaccionar con el compuesto que se desea determinar (en este caso gas) produciendo una señal eléctrica proporcional a la concentración de gas.⁴¹

Para ilustrar, Cano desarrolló una nueva metodología para la determinación selectiva de iones en disolución, la cual llevó a cabo mediante diferentes electrodos de trabajo. Por un lado, empleó el compuesto de PVC/TTF-TCNQ y por otro, electrodos metálicos modificados con distintos polímeros de pirrol. Para el primer caso, comparó los resultados obtenidos para 5×10^{-2} M de ferrocianuro potásico en KBr 1 M sobre diversos electrodos compósito. Como puede verse, el electrodo de PVC/TTF-TCNQ (Figura 6a) exhibió picos voltamétricos más agudos, y a menor potencial, que el electrodo convencional de PVC/grafito (Figura 6d). Finalmente, los electrodos formados por mezclas de grafito/TTF-TCNQ (Figura 6b, 6c) mostraron propiedades intermedias, e incluso, su intervalo de trabajo es algo menor que para los electrodos formados únicamente por grafito o TTF-TCNQ.³⁷

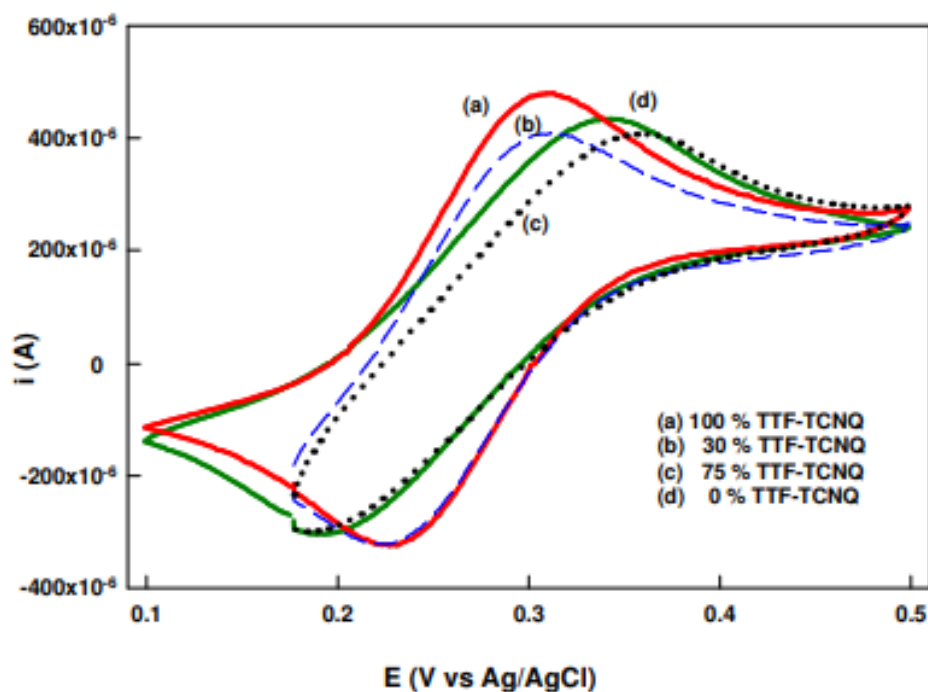


Figura 6. Voltagramas cíclicos para 5×10^{-2} M de ferrocianuro potásico en KBr 1M, obtenidos a $v = 0.01$ Vs^{-1} sobre electrodos compósitos de diferentes proporciones TTF-TCNQ/Grafito (% peso).

Del mismo modo, Carmuega desarrolló sensores voltamétricos donde combinó una ftalocianina y nanopartículas de oro y caracterizó su comportamiento sensitivo con voltametría cíclica (Figura 7).⁴⁴

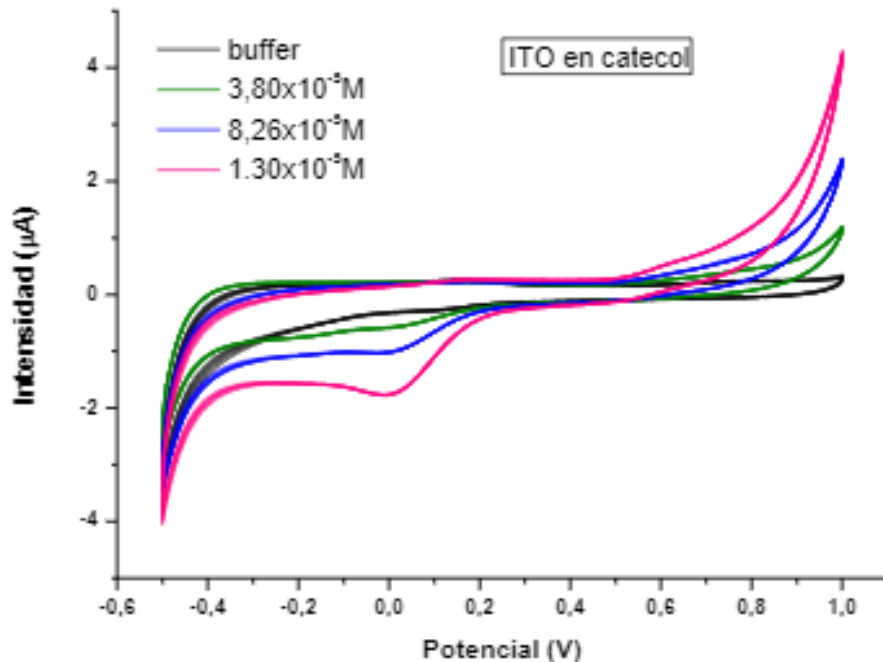


Figura 7. Voltametría cíclica de un sensor de ITO sin modificar frente a diferentes concentraciones de catecol.

Por último, los sensores conductimétricos están relacionados con la medición de la conductividad a una serie de frecuencias. Dependen de los cambios de la conductividad eléctrica de una capa o la mayor parte de un material, ocasionados por la presencia del compuesto de interés. Entre los tipos de sensores conductimétricos mayormente utilizados, se encuentran aquellos basados en polímeros y óxidos metálicos. Son comúnmente empleados dados los cambios de conductividad que se presenta en los materiales poliméricos ante vapores orgánicos y la respuesta de los óxidos metálicos hacia ciertos gases, en especial aquellos con propiedades reductoras.⁴¹

Por ejemplo, Bujes comparó la sensibilidad de los electrodos serigrafiados sobre sustratos flexibles con los electrodos convencionales (fabricados sobre soportes rígidos de PET de 500 µm) y registró curvas de calibración utilizando los dispositivos en disoluciones de ferricianuro potásico, en el rango de concentración de 10 a 100 mM (Figura 8).⁴⁵

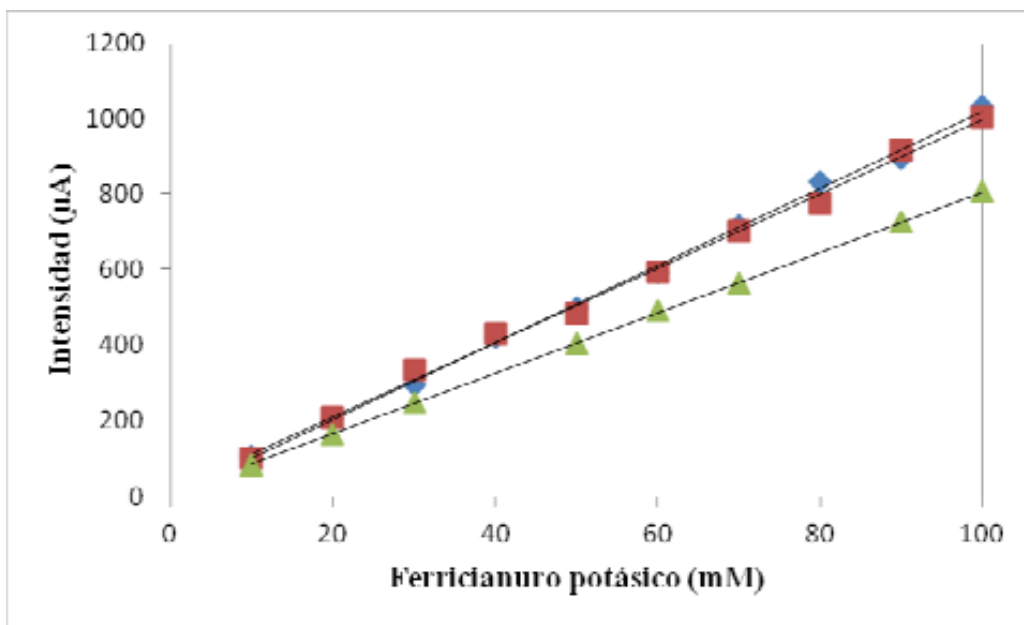


Figura 8. Rectas de calibrado realizadas a partir de la intensidad de reducción de disoluciones de 10 a 100mM de ferricianuro potásico. (◆) Electrodos serigrafados convencionales, (■) papel de intercalar PET de 18 µm, (▲) transparencias de acetato.

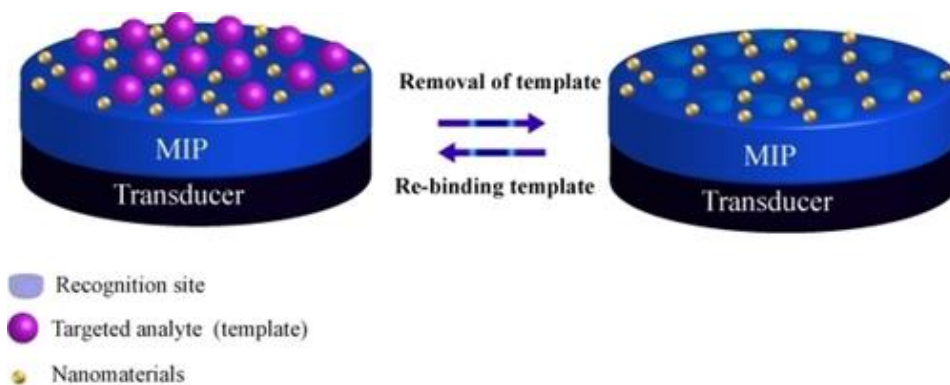
No obstante, en cualquiera de estos tipos de sensores electroquímicos es de gran relevancia la modificación de la superficie de electrodo con sustancias que incrementan la sensibilidad y la selectividad de la técnica y eviten fenómenos de envenenamiento. En el campo de la determinación electroquímica de BFA son muy pocos los estudios adelantados hasta el momento. Mesaoud y colaboradores desarrollaron un sensor electroquímico para bisfenol A que comprende un electrodo de carbono vítreo modificado con nanotubos de carbono de paredes múltiples (MWCNT) y nanopartículas de oro (AuNP). Con este, se demostró la selectividad con respecto a los interferentes comunes y se llevó a cabo con éxito la determinación de BFA en aguas.⁴⁶ Los nanotubos de carbono se han utilizado para numerosas aplicaciones, pero son particularmente interesantes en sensores electroquímicos debido a características como su conductividad eléctrica y su alta estabilidad química. Además, la incorporación de los nanotubos de carbono en sensores electroquímicos da lugar en muchos casos a un incremento del área activa de los mismos, lo cual, a la vez, mejora el límite de detección del electrodo.³⁶

Cortés y colaboradores evaluaron la detección electroquímica de BFA utilizando espectroscopía de impedancias (EIS), técnica en la cual se monitorearon los cambios en los parámetros eléctricos de una superficie de Pt ante la presencia de bisfenol A. De esta manera se obtuvo una señal electroquímica reproducible que determinaba la concentración de esta sustancia.⁴⁷

4.1 Sensores electroquímicos basados en la técnica de impresión molecular.

La impronta molecular es un grupo de métodos de procesamiento que producen matrices compuestas de cavidades, cuya forma es complementaria a la de una molécula "plantilla". El interior de estas cavidades suele estar equipado con grupos funcionales compatibles y capaces de unirse con los grupos funcionales de la plantilla. La impronta molecular se centra principalmente en las matrices poliméricas, aunque también se han informado otros tipos de matrices, como el TiO_2 .⁴⁸ Las matrices poliméricas impresas molecularmente se producen a menudo mediante la polimerización de un monómero en presencia de la molécula molde. El monómero puede funcionalizarse e interactuar con el molde (por ejemplo, mediante enlaces de hidrógeno), unirse a él (mediante enlaces covalentes o de coordinación) o puede ser "inerte" hacia la molécula del molde. De manera similar, se han empleado muchos tipos de procesos de polimerización para producir matrices impresas molecularmente, incluyendo tanto las reacciones de polimerización química clásicas (por ejemplo, radicales, aniónicas, catiónicas) e incluso la polimerización electroquímica. Una vez que se completa el proceso de polimerización, la molécula plantilla se retira de la matriz, dejando atrás las cavidades en forma de plantilla.⁴⁸

El principio general de los sensores electroquímicos basados en MIPs consiste en el uso de polímeros impresos molecularmente inmovilizados o electropolimerizados sobre la superficie del transductor para realizar los diversos tipos de medidas electroquímicas. Para mejorar la sensibilidad de los sensores electroquímicos basados en MIP, en los últimos años se han utilizado ampliamente variedad de nanomateriales. Hay dos usos principales de los nanomateriales en los sensores electroquímicos basados en MIP. El primer tipo consiste en su uso como materiales de sustrato durante la síntesis de MIP y el segundo consiste en su uso como modificadores de la superficie de los electrodos con el fin de potenciar la señal electroquímica debido a su alta conductividad y gran superficie (Esquema 1).⁴⁹



Esquema 1. Representación esquemática de la preparación de sensores electroquímicos basados en MIP y nanomateriales.

En general, los sensores electroquímicos y nanomateriales basados en MIP muestran enormes ventajas, como alta sensibilidad y selectividad hacia el analito, facilidad y bajo costo de preparación, factibilidad para análisis en campo y alta estabilidad. Aprovechando la electroactividad de muchos analitos, los sensores electroquímicos basados en MIP se pueden aplicar directamente para su detección. Sin embargo, las moléculas no electroactivas requieren el uso de una sonda redox como ferri/ferrocianuro.⁴⁹

Similarmente, estudios que han combinado MIP y nanomateriales magnéticos han mostrado varias ventajas como la eliminación de las señales de las interferencias, facilidad en etapas de preconcentración y preparación de la muestra, y flexibilidad para la selección del sistema de detección apropiado.⁴⁹

En cuanto a los sensores electroquímicos basados en MIP y nanomateriales aún adolecen de algunos inconvenientes como: (a) la distribución heterogénea de los sitios de reconocimiento, especialmente en el caso de síntesis de polimerización en masa, (b) la síntesis de MIP a granel requiere mucho tiempo de preparación, aunque se puede reducir este tiempo de síntesis mediante un enfoque asistido por ultrasonidos o mediante la selección del monómero apropiado, como la dopamina, (c) requiere una cantidad no despreciable del analito objetivo durante la preparación del MIP, (d) deterioro de los sitios de reconocimiento durante la eliminación del analito objetivo, (e) la regeneración de los sensores en algunos casos sigue siendo difícil, y (f) el analito aún queda capturado a nivel de trazas en las cavidades del MIP durante la preparación del polímero impreso.⁴⁹

En particular, Li y col. publicaron un sensor electroquímico novedoso basado en un MIP sintetizado utilizando nanopartículas magnéticas de óxido de níquel(II) (MagNiO) como núcleo para la detección de clorotolurón que se utilizó como plantilla. Las mediciones electroquímicas de clorotolurón se realizaron indirectamente mediante la disminución de la corriente de oxidación del peróxido de hidrógeno sobre las nanopartículas de NiO modificadas con GCE. El método propuesto mostró una alta sensibilidad debido al excelente efecto catalítico del NiO, que conduce a un LOD de $2,4 \times 10^{-9}$ M. Este método analítico mostró una alta selectividad y se aplicó para muestras de agua. En el mismo contexto, Zhang et al. publicaron otra investigación utilizando hexacianoferrato de níquel magnético (NiHCF) decorado con polímero impreso para la detección del herbicida clorotolurón. Después de unirlo usando el NiHCF-MIP sintetizado, se puede determinar indirectamente basándose en el cambio en la corriente resultante de la oxidación de hidracina en el electrodo modificado. El sensor presentado muestra una relación lineal entre la respuesta de corriente y la concentración de clorotolurón en el rango de concentración de 5×10^{-9} M – 10^{-7} M con un LOD de 9×10^{-10} M y se aplicó con éxito para detectar clorotolurón en agua.⁴⁹

Otro caso es el informado por Rezaei et al., un novedoso sensor electroquímico nanocompuesto sensible y

selectivo para la detección de cafeína. El sensor electroquímico impreso se fabricó en la superficie de un electrodo de lápiz de grafito (PGE) en una electropolimerización de pirrol en un solo paso en presencia de precursores de sol-gel, AuNP (nanopartículas de Au) y cafeína. Los AuNP se utilizan para mejorar la respuesta eléctrica y aumentar la sensibilidad al facilitar la transferencia de carga de ferri/ferrocianuro a la superficie del sensor sol-gel AuNPs/MIP/PGE. El procedimiento propuesto presenta una excelente sensibilidad y selectividad con un LOD de 9×10^{-10} M en el intervalo de concentración de 5×10^{-8} - 10^{-6} M. Este sensor sugerido se aplicó para la determinación de cafeína en muestras reales de orina, plasma, tabletas, bebidas energéticas y gaseosas y té verde, mostrando resultados satisfactorios.⁴⁹

4.2 Sensores electroquímicos basados en polímero conductor.

Se han implementado nuevos sensores electroquímicos basados en polímeros conductores. Cuando se habla de estos, generalmente se hace referencia a polímeros conductores conjugados. Aparte de la conductividad eléctrica modulada, estos polímeros presentan una gran variedad de propiedades que los hacen muy interesantes en múltiples aplicaciones tecnológicas. Entre estas aplicaciones está el desarrollo de sensores electroquímicos donde la señal eléctrica medida suele ser un flujo de corriente, un cambio en la capacitancia o en la resistencia del material.⁵⁰

Lo anterior se debe a que los polímeros conductores son capaces de combinar en sí las propiedades de los plásticos (bajo peso, resistencia a la corrosión, flexibilidad, versatilidad de formación), la conductividad metálica y la facilidad de su propia modificación (variando las condiciones de la síntesis es posible diseñar las propiedades del polímero). Los diferentes estados redox de estos polímeros (neutros, reducidos o sobreoxidados) pueden ser adecuados para el desarrollo de sensores y biosensores electroquímicos, con base en una señal electroquímica, fácilmente interpretable. Otra importante ventaja es que en la mayoría de los casos es posible regenerar estos sensores.⁵¹

Como ya se comentó, la versatilidad de estos materiales está basada en la influencia de las variables de síntesis y en la posibilidad de controlarlas al detalle. Los polímeros conductores resultan de la oxidación del monómero o monómero sustituido (Figura 9^{52,53}). Esta oxidación se lleva a cabo por electropolimerización sobre un sustrato conductor (electrodo de trabajo) al aplicar un potencial externo: síntesis electroquímica; o por polimerización química en solución por medio de un oxidante químico (Figura 10⁵⁴). La síntesis electroquímica es la más utilizada en el desarrollo de sensores ya que ésta permite un mayor control de las variables y la obtención directa del polímero en forma de película sobre el electrodo de trabajo.

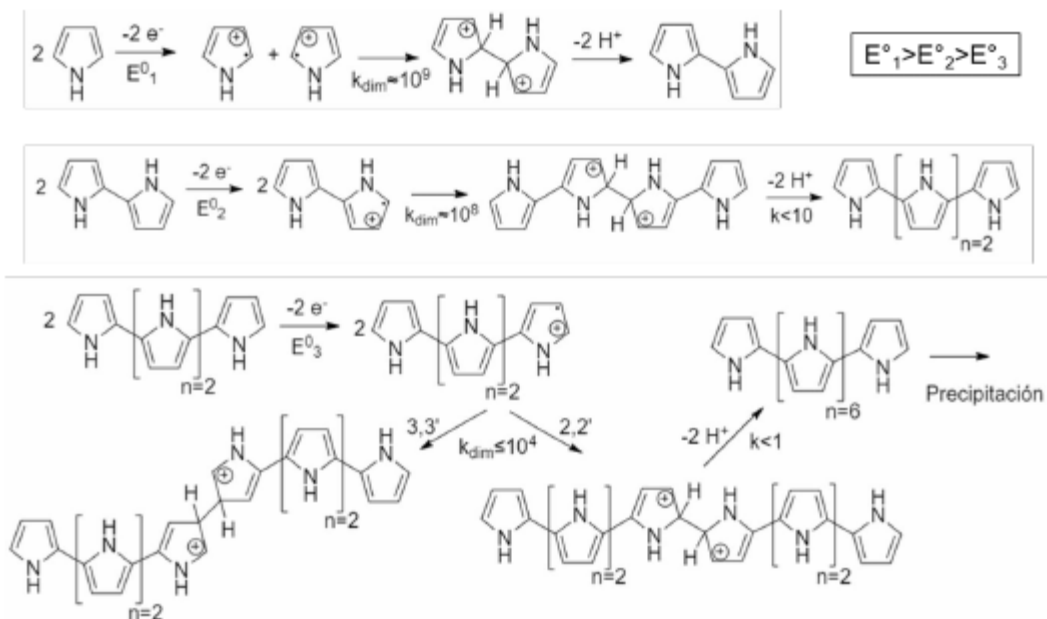


Figura 9. Oxidación del monómero de polipirrol.

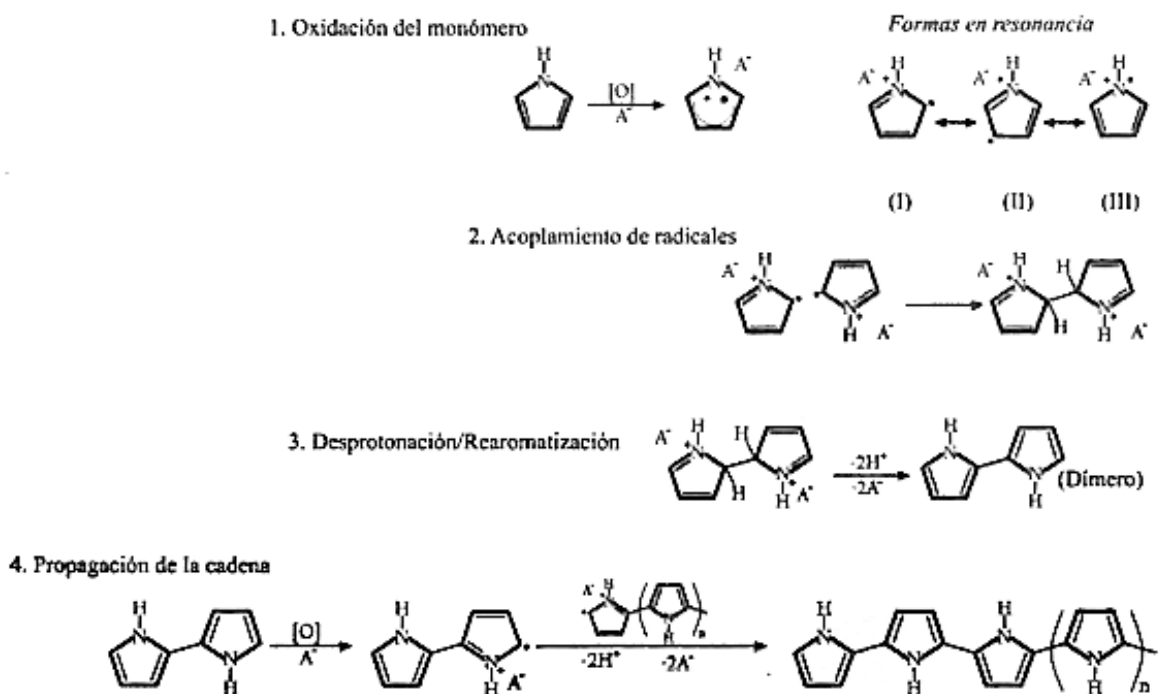


Figura 10. Mecanismo de reacción de la polimerización del polipirrol.

La síntesis de polímeros conductores se realiza en presencia de un contraión que permite balancear las cargas del polímero durante la oxidación de la cadena, este contraión se conoce comúnmente como dopante. Por tratarse de una polimerización oxidativa, el dopante es un anión, de tamaño pequeño o mediano que se

incorpora a las cadenas del polímero en formación, constituyendo un dopaje intersticial y no sustitucional, como si es propio de los materiales inorgánicos. Obteniéndose al final un material mixto polímero-dopante, cuya composición, o grado de dopaje, dependerá de las condiciones de la síntesis, pero que se ha establecido en un máximo de un 30%. En la síntesis electroquímica típicamente el anión electrolítico cumple las funciones de dopante, aunque también puede ser posible emplear una sustancia diferente. En general, la naturaleza y la concentración del dopante son de las variables más influyentes en las características finales del polímero conductor, especialmente en el desarrollo de sensores. Por ejemplo, se sabe que el tamaño del dopante controla la microestructura y porosidad del polímero determinando la facilidad de difusión durante sus procesos redox. Dopantes más ácidos generan polímeros de más alta conductividad, ya que es menor su interacción con las cadenas poliméricas con un menor ancho de banda (bandgap) y por tanto más baja conductividad.

Aunque la configuración experimental requerida para inducir una electropolimerización es simple, se deben considerar algunos aspectos. La configuración más común utiliza una celda de tres electrodos que consiste en un electrodo de trabajo (WE), un electrodo de referencia (RE) y un contraelectrodo (CE). El potenciostato aplica el potencial deseado entre el WE y el RE. La reacción de interés tiene lugar en la superficie del WE y, por lo tanto, el material del que está hecho el último se convierte en una variable de síntesis importante para tener en cuenta. El CE proporciona la corriente requerida para mantener la reacción en el WE. Por lo tanto, esta disposición evita que corrientes grandes pasen a través de la RE y, por lo tanto, permite un mejor control de potencial (Figura 11).⁵⁵

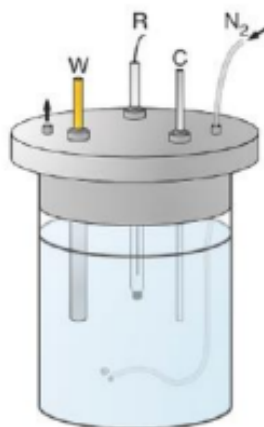


Figura 11. Celda electroquímica para la electropolimerización del polipirrol,

La figura 12 muestra el monómero de pirrol y la figura 13 una representación de su polímero dopado con un anión (X⁻). El polipirrol es uno de los polímeros conductores más estudiado por su facilidad de síntesis, alta

conductividad, buena estabilidad electroquímica en un amplio rango de pH y biocompatibilidad.

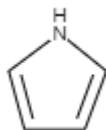


Figura 12. Monómero del pirrol.

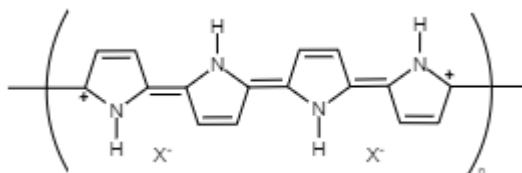


Figura 13. Estructura del polipirrol.

Un ejemplo poco común de la capacidad de los polímeros conductores para generar señales relacionadas con la concentración de un analito se muestra en la figura 14. Está basada en la velocidad de movimiento durante un recorrido de 90 grados de una bicapa: polipirrol dopado con iones ClO_4^- /cinta adhesiva, en solución acuosa de diferentes concentraciones de LiClO_4 . El movimiento que presenta esta bicapa está directamente relacionado con otra de las propiedades que presentan estos polímeros: el cambio de volumen de las cadenas poliméricas controlado eléctricamente. En este caso es de interés resaltar la relación directa entre la velocidad de movimiento y la concentración del dopante. Esta relación nos permite afirmar que este dispositivo bicapa, basado en un polímero conductor, es además de un actuador (cambio de volumen) un sensor de la concentración de electrolito. En casos más convencionales, los polímeros conductores han mostrado cambios en parámetros eléctricos como la corriente o la capacitancia en relación con su interacción con una sustancia, lo que ha permitido su uso en el desarrollo de sensores electroquímicos para variedad de analitos.⁵⁶⁻⁵⁸

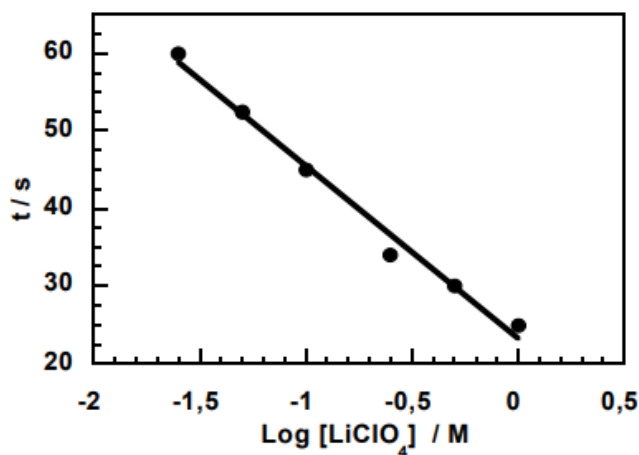
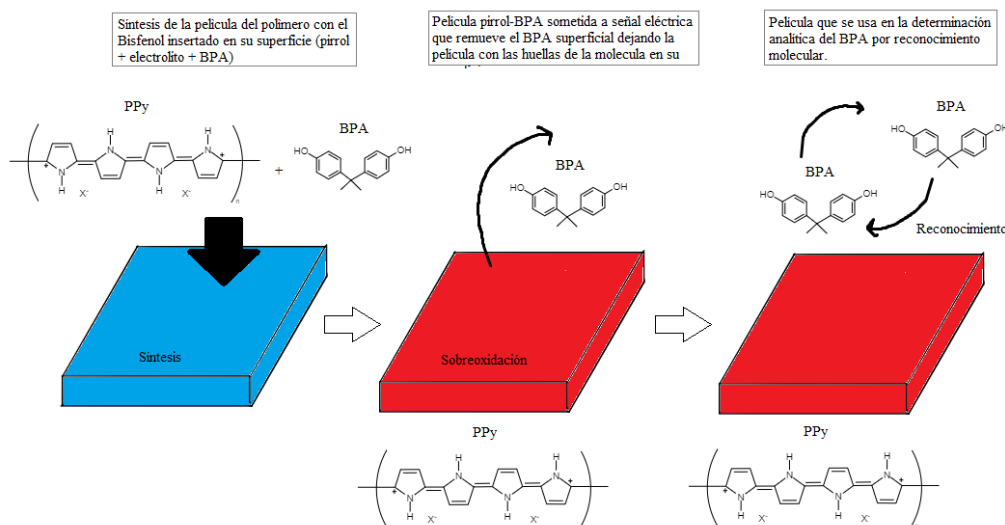


Figura 14. Variación de la velocidad de movimiento de una bicapa polipirrol/material aislante.⁵⁰

4.3 Sensores electroquímicos basados en polímero conductor con la técnica de impresión molecular.

Como ya se mencionó, la impresión molecular es una técnica para producir en una matriz polimérica unos sitios de unión selectivos que reconocen una molécula en particular.⁵⁹ Más recientemente, los polímeros conductores, entre ellos el polipirrol, han sido estudiados como plantillas moleculares en el desarrollo de sensores basados en la técnica de impresión molecular. Esta es una técnica en la que, a un material, generalmente polimérico, le es incorporado un analito y posteriormente removido, de forma que se obtiene una “impresión” en la superficie polimérica con la forma de la estructura química del analito. En el esquema 2, en la primera parte se evidencia la preparación de la matriz polimérica mediante la copolimerización del monómero reticulante (PPy) y un complejo que se forma previamente entre la molécula molde (BFA) y los monómeros funcionales utilizando interacciones covalentes, no covalentes y/o semicovalentes.⁶⁰ Luego, en la segunda parte, se observa la eliminación de la molécula de plantilla del material impreso después de la polimerización, dejando cavidades específicas que son complementarias a la plantilla en tamaño, forma y funcionalidad química. Finalmente, en la tercera parte, con la película obtenida es posible realizar el reconocimiento molecular del BFA.⁶⁰ Por consiguiente, el material puede reconocer la molécula y se puede hacer su determinación mediante una señal transductora. Debido al mecanismo de detección, este tipo de sensores se caracterizan por ser altamente selectivos.



Esquema 2. Representación de la técnica de impresión molecular.⁶¹

Los sensores electroquímicos que usan esta técnica típicamente emplean señales amperométricas, potenciométricas o voltamétricas. En estos casos la plantilla polimérica debe tener un carácter semiconductor

para permitir la señal eléctrica, los polímeros conductores cumplen totalmente con esta condición. Adicionalmente, este tipo de polímeros tienen un par de características muy interesantes para esta metodología, que son: (i) pueden ser sintetizados directamente como una película sobre una superficie, (ii) sus propiedades redox (conductividad) e hidrofobicidad/hidrofilicidad son modulables con la señal eléctrica, por lo tanto, hay versatilidad en el mecanismo de generación de las huellas moleculares.

Conviene destacar que, para la obtención de la plantilla impresa por síntesis electroquímica de polímeros conductores, como se explicó anteriormente (Esquema 2), habitualmente se utiliza una solución que contenga el monómero, electrolito y la especie a determinar (analito). Durante la síntesis ocurre un proceso de autoensamblado entre el polímero en formación y el analito, el cual incluye interacciones covalentes y no covalentes, de modo que se genera una película polimérica con el analito incorporado. Posteriormente este material es sometido a una señal eléctrica apropiada para llevar a cabo la remoción del analito, especialmente de la superficie, generando cavidades o “huellas” con la estructura química específica, las cuales permitirán hacer el reconocimiento molecular durante el análisis químico.

Las propiedades fisicoquímicas del polímero conductor, y en este caso también la viabilidad de producción de una plantilla impresa adecuada, dependerán fuertemente de las condiciones de electropolimerización (concentración de las especies, naturaleza química del electrolito, señal eléctrica, tiempo) y las de la etapa de remoción molecular (electrolito, tiempo, señal eléctrica, pH). Finalmente, la determinación electroanalítica también es susceptible de ser optimizada en función de las condiciones del medio (pH, tipo de solvente, técnica electroquímica).

Cabe destacar que se pueden emplear sensores y biosensores basados en capas de polipirrol de impresión molecular producida electroquímicamente (MIPPy) para detectar la presencia de una amplia gama de analitos, como fármacos, agentes fitosanitarios, subproductos de la industria del plástico, cationes de metales pesados y otros. Estos analitos se pueden detectar en una variedad de matrices, que van desde soluciones acuosas, pasando por bienes de consumo e incluso alimentos. Por ejemplo, los analitos tóxicos, independientemente de si se originan en la industria o en el entorno natural, son el área principal de enfoque para la aplicación de sensores basados en MIPPy (Figura 15). En consecuencia, las matrices analizadas son, en la mayoría de los casos, muestras de agua, puesto que se sospecha de contaminación del agua subterránea o, en el caso de los recipientes aptos para alimentos, el agua será el principal agente responsable de la lixiviación de estos contaminantes del material del recipiente. Curiosamente, probablemente debido al hecho de que las moléculas de analito son en promedio más pequeñas que en el caso de los fármacos, se informa de una sensibilidad significativamente mayor para dichos analitos que para las drogas.⁴⁸

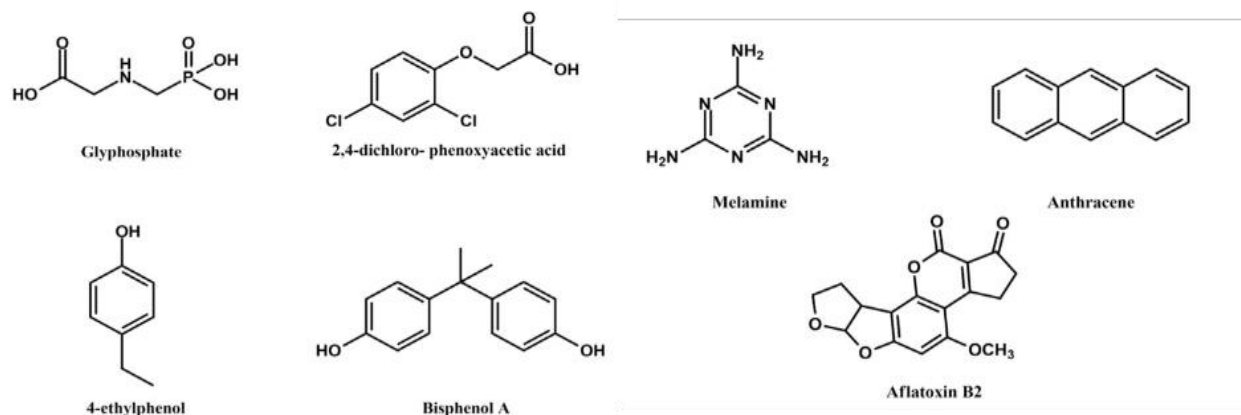


Figura 15. Fórmulas estructurales de algunos contaminantes no farmacológicos que se pueden detectar mediante sensores basados en MIPPy.

En el caso del bisfenol A que es una sustancia tóxica muy utilizada en la industria del plástico, es necesario controlar su concentración, tanto en la industria como en el medio ambiente. Por ello, también se han explorado alternativas para su detección con base en la tecnología de sensores de impresión molecular. Por ejemplo, se obtuvo un sensor depositando la capa de MIPPy en un electrodo de grafeno grabado con láser, seguido de la eliminación de la plantilla sumergiéndolo en una mezcla de ácido acético y metanol.⁴⁸

Es más, al igual que el bisfenol A, la melamina es otro contaminante que se origina principalmente en la industria del plástico. Debido a la toxicidad de la melamina, es importante monitorear el contenido de los recipientes aptos para alimentos para detectar una posible contaminación con melamina, liberada del material de éste. Los métodos utilizados actualmente para detectar melamina son complejos o requieren una instrumentación significativa (por ejemplo, detección mediante cromatografía líquida, espectroscopia IR, etc.), mientras que implican un largo procedimiento de preparación de muestras. En consecuencia, se informó de un sensor de melamina basado en MIPPy, depositando la capa sobre un electrodo de carbono vítreo modificado con óxido de grafeno, el cual permite lograr la detección directamente en una matriz que contiene el compuesto.⁴⁸

4.4 Sensores electroquímicos basados en polímero conductor e impresión molecular para determinación de disruptores endocrinos.

Los polímeros de impresión molecular son herramientas importantes para el diseño de sensores y otros sistemas analíticos basados en el reconocimiento molecular. Son muy pocos los trabajos que han explorado esta técnica en el desarrollo de sensores electroquímicos de BFA, un ejemplo es el estudio de Huang et. al,

en el que desarrollaron un sensor basado en un polímero de impresión molecular (MIP) y nanopartículas de oro, y con detección amperométrica. La capa sensible se preparó mediante electropolimerización de 2-aminotiofenol en un electrodo de carbono vítreo modificado con nanopartículas de oro en presencia de BFA como plantilla y se utilizó voltamperometría cíclica para controlar el proceso de electropolimerización. Los resultados del análisis de muestras reales confirmaron la aplicabilidad del sensor MIP al análisis cuantitativo.⁶²

Otro ejemplo es un sensor fotoelectroquímico para la determinación selectiva de bisfenol basado en una estructura de vidrio/ZnO/MIPPy que consiste en vidrio modificado por una capa de ZnO (vidrio/ZnO), que está funcionalizado por polipirrol impreso molecularmente (MIPPy). La sensibilidad del sensor al bisfenol se encontró en el rango de 0,7 a 12,5 μm .¹⁰

5 Metodología

5.1 Limpieza de electrodos.

El electrodo de trabajo será limpiado en dos etapas que comprenden:

- a) Limpieza mecánica con alúminas [tres tamaños de alúmina (1.0, 0.5 y 0.3 μm) de mayor a menor incluyendo lavados en ultrasonido con agua destilada].
- b) Limpieza electroquímica en solución de H_2SO_4 0.5M mediante voltametría cíclica.

El electrodo auxiliar será limpiado a la llama y con acetona previamente a cada experimento. El electrodo de referencia (Ag/AgCl) se aclarará con abundante agua después de cada medición y se almacenará en KCl 3M.

5.2 Síntesis electroquímica de películas de polipirrol impresas molecularmente.

Se utilizarán diez mililitros de solución en cada caso y cada solución se desgasificará con una corriente de nitrógeno durante 5 minutos y se mantendrá un flujo constante de nitrógeno gaseoso sobre la solución durante el proceso.

La síntesis electroquímica se realizará en acetonitrilo con 2% de agua, 0.1 M Pirrol, 0.1 M de tetrabutylhexafluorofostato de amonio como electrolito. Se evaluará el efecto de la concentración de Bisfenol A (0 M, 0.01 M y 0.02 M) y el tiempo de polimerización bajo corriente constante (0.5 mAcm^{-2}) en las características electroquímicas del polímero. El espesor de la película se controlará mediante la variación de la carga de polimerización (es decir, variando el tiempo y/o la densidad de corriente). Eventualmente, dependiendo de los resultados obtenidos con el método galvanostático, se utilizará una señal de pulsos de corriente para la síntesis. Esto según la pasivación que se presente durante la formación del polímero.

Posteriormente a la síntesis, el recubrimiento polimérico será lavado con agua destilada, el electrodo se sumergirá en solución de NaOH 0.1 M y se someterá a un potencial de oxidación. Se evaluará el efecto del potencial de oxidación (0.8 V y 1 V) y tiempo de oxidación (controlando la carga eléctrica) en las características electroquímicas del polímero.

5.3 Evaluación de las películas de polipirrol en el reconocimiento molecular de Bisfenol A.

Los polímeros con las mejores características electroquímicas se utilizarán para la determinación electroquímica del Bisfenol A. El reconocimiento molecular se evaluará mediante voltametría de onda cuadrada en condiciones de circuito abierto para diferentes concentraciones de Bisfenol A. Se estudiará la respuesta electroquímica en presencia de un interferente tipo fenol para dar un concepto de su selectividad. Igualmente se realizarán los experimentos que permitan hacer observaciones sobre la repetibilidad, precisión y exactitud.

5.4 Métodos de investigación.

Métodos electroquímicos

i. Voltametría cíclica (CV)

El CV de las películas depositadas se realizará entre -0,6 y 0,6 V a 200 mV/s en ($K_3[Fe(CN)_6]$). Este último se utilizará como prueba de la electroactividad de los polímeros.

ii. Espectroscopía de impedancia electroquímica (EIS)

El potencial de circuito abierto (OCP) se determinará para cada sistema mediante el comando de determinación de OCP en NOVA. La impedancia se registrará de 100 kHz a 0.01Hz con muestreo logarítmico con 15 puntos por década. La señal de excitación será sinusoidal (seno único) con una amplitud de excitación de 10 mV. Esta técnica provee información sobre las propiedades de transferencia de carga de las películas, en este caso es de especial interés conocer los cambios asociados a la presencia del Bisfenol A durante la síntesis.

Métodos de superficie

i. Microscopía electrónica de barrido (SEM) – Espectroscopía de dispersión de energía de

rayos X (EDS)

Las condiciones para este método se especificarán en cada imagen. Esta técnica se utilizará para caracterizar la morfología de la/s película polimérica con mayor desempeño en el reconocimiento molecular. Además, EDS proporcionará un análisis cualitativo de la composición de las películas.

6 Proceso esperado en la determinación de BFA

Con base en la metodología propuesta originalmente, se describen las siguientes situaciones experimentales y/o resultados que se habrían podido esperar:

La síntesis electroquímica de polipirrol en acetonitrilo con un bajo porcentaje de agua debería garantizar la obtención de una película polimérica homogénea sobre la superficie de electrodo, con poco entrecruzamiento y buenas propiedades conductoras, esto dado que el acetonitrilo es un solvente aprótico polar que minimiza las reacciones nucleofílicas durante el crecimiento del polímero. Además, la adición de una pequeña cantidad de agua estabilizaría el catión radical en formación debido a que el agua tiene una mayor polaridad que el acetonitrilo. Adicionalmente, el agua reaccionaría con los protones liberados durante la electropolimerización del pirrol minimizando la producción de trímeros, los cuales van en detrimento de las propiedades mecánicas y conductores del polímero. El anión tetrabutil hexafluorofosfato, que haría parte del electrolito, actuaría como dopante del polímero compensando las cargas positivas generadas durante la electropolimerización, el grado de dopaje alcanzado dependería de las condiciones de síntesis, pero típicamente se acepta que estos materiales alcanzan un máximo de alrededor de un 30% de dopaje. Por el hecho de realizar la síntesis en presencia de la molécula de bisfenol A, se esperaría que ésta también sea incorporada al interior del polímero en un grado menor que el dopante, y a causa de fenómenos de difusión. La variación en los tiempo de síntesis durante el procedimiento galvanostáticos (corriente constante) permitiría controlar la carga eléctrica involucrada en la electropolimerización, y por tanto el espesor de la película formada. Este es un parámetro que se prevé de importancia para el funcionamiento del sensor molecular, ya que el grosor debe facilitar la formación de las huellas molecular del BFA y también conllevar buenas propiedades conductoras.

En el mismo sentido, al evaluar diferentes concentraciones de BFA se esperaría encontrar un valor que produzca alta generación de las huellas moleculares en la superficie polimérica sin provocar fenómenos de pasivación del electrodo. Justamente, el envenenamiento o pasivación del electrodo, podría constituir un reto importante durante esta síntesis por el tipo de reactividad química de los fenoles. En una situación así, se esperaría que una buena alternativa sea una metodología de síntesis de pulsos galvanostáticos, que por su carácter oscilante podría aminorar en alto grado el envenenamiento superficial permitiendo el crecimiento del polímero. Sin embargo, podría resultar que la síntesis a corriente constante fuese adecuada para obtener la película polimérica dada la baja concentración del BFA en comparación al pirrol.

A partir de estos resultados, las películas de polipirrol con la mejor adherencia y homogeneidad serían sometidas a una etapa de oxidación electroquímica en el mismo electrolito de síntesis (pero sin pirrol ni BFA) para provocar la salida de la molécula de interés (BFA) de la estructura polimérica, dejando así sus huellas en la superficie del polipirrol. La señal oxidativa en este paso sería un potencial, el cual debería ser mayor al potencial de oxidación del polímero, una voltamperometría cíclica del polímero permitiría definir mejor ese valor. En este punto se esperaría tener alguna/s películas de polipirrol de buena adherencia, homogeneidad, electroactividad y con huellas moleculares del BFA en su superficie.

La voltamperometría cíclica y los ensayos electroquímicos por voltamperometría de onda cuadrada en presencia de BFA, serían las técnicas que permitirían ir monitoreando la electroactividad y la generación de huellas moleculares del analito en las películas formadas. Una película de polipirrol deseable presentaría, al utilizarse como superficie de electrodo de trabajo, un voltamperograma cíclico con un par de ondas redox reversibles en un sistema de ferricianuro de potasio, de esta forma se confirmaría la buena conductividad del polímero. La voltamperometría cíclica del polímero en solución de cloruro de sodio también presentaría ondas redox correspondientes a las oxidación y reducción del polímero, lo cual se relaciona con fenómenos de intercalamiento iónico, demostrando así su electroactividad.

La voltamperometría de onda cuadrada mostraría el comportamiento del polímero, al usarse como electrodo de trabajo, ante la presencia del BFA en la solución. De forma que alguno/s de los polímeros obtenidos generarían una señal de corriente proporcional a la concentración de BFA. Una vez en este punto de la experimentación, se seleccionaría la película polimérica con mejor desempeño para evaluar sus características como sensor de BFA mediante voltamperometría de onda cuadrada. En primer lugar, se realizaría la curva de calibración, con un número de réplicas y blancos adecuado ($n=7$), con lo cual se tendría el límite de detección de la señal, el límite de detección, el límite de cuantificación y la sensibilidad. Finalmente, se harían las mediciones en presencia de cantidades crecientes de la interferencia escogida (fenol), para de esta forma obtener información sobre la capacidad del material de actuar de forma selectiva al BFA.

Una importante información complementaria de las características fisicoquímicas del material sensor se obtendría a partir de un experimento de espectroscopía de impedancias. Con éste se obtendrían valores de la capacitancia del material, la cual es una medida de su energía superficial, de su resistencia eléctrica, y del

parámetro de Wartburg, que es un indicativo de su porosidad. Se prevén los valores altos de capacitancia e impedancia de Wartburg, asociado a la presencia de las huellas moleculares del BFA. Al usar la microscopía electrónica barrido se obtendrían imágenes que muestren las características morfológicas del material.

Por ende, llevar a cabo este tipo de proyectos es de gran importancia por la gran cantidad de bisfenol A que está presente en nuestras vidas, así como los efectos nocivos de esta molécula con el medio ambiente y la salud. Conjuntamente, los contaminantes emergentes tienen la característica de que no son controlados, por tal motivo están presentes en grandes cantidades en nuestras vidas, desde el agua que tomamos hasta los alimentos que consumimos. Por ello, la finalidad de tener un sensor para dicha molécula podría aminorar el daño que causa en nuestras vidas actualmente.

Bibliografía

- (1) Watts, M. M.; Pascoe, D.; Carroll, K. Exposición Crónica a 17α -Ethinilestradiol y Bisfenol A: Efectos Sobre El Desarrollo y La Reproducción En El Invertebrado de Agua Dulce *Chironomus Riparius* (Diptera: Chironomidae). *Aquat. Toxicol.* **2001**, *55* (1–2), 113–124. [https://doi.org/10.1016/S0166-445X\(01\)00148-5](https://doi.org/10.1016/S0166-445X(01)00148-5).
- (2) Lahnsteiner, F.; Berger, B.; Kletzl, M.; Weismann, T. Efecto Del Bisfenol A Sobre La Maduración y Calidad Del Semen y Los Huevos En La Trucha Marrón, *Salmo Trutta* f. *Fario*. *Aquat. Toxicol.* **2005**, *75* (3), 213–224. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2005.08.004>.
- (3) Gil, M. J.; Soto, A. M.; Usma, J. I.; Gutiérrez, O. D. Contaminantes Emergentes En Aguas, Efectos y Posibles Tratamientos. *Prod. + Limpia* **2012**, *7* (2), 52–73.
- (4) Domínguez-Renedo, O.; Navarro-Cuñado, A. M.; Arnáiz-Lozano, V.; Alonso-Lomillo, M. A. Sensor Electroquímico Basado En Polipirrol de Impresión Molecular Para La Determinación Selectiva de 4-Etilfenol. *Talanta* **2020**, *207* (July 2019), 120351. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.120351>.
- (5) Sepehri, M. Beneficios de Costo e Inventario de La Cooperación En El Suministro de Múltiples Períodos y Productos. *Sci. Iran.* **2011**, *18* (3 E), 731–741. <https://doi.org/10.1016/j.scient.2011.05.020>.
- (6) Ait-Touchente, Z.; Sakhraoui, H. E. E. Y.; Fourati, N.; Zerrouki, C.; Maouche, N.; Yaakoubi, N.; Touzani, R.; Chehimi, M. M. Polipirrol de Alto Rendimiento Con Impresión de Iones Dopados Con Nanovarillas de Óxido de Zinc Para La Detección Selectiva de Iones de Mercurio II. *Appl. Sci.* **2020**, *10* (19), 1–22. <https://doi.org/10.3390/app10197010>.
- (7) Oliveira, S. M.; Luzardo, J. M.; Silva, L. A.; Aguiar, D. C.; Senna, C. A.; Verdan, R.; Kuznetsov, A.; Vasconcelos, T. L.; Archanjo, B. S.; Achete, C. A.; D’Elia, E.; Araujo, J. R. Sensor Electroquímico de Alto Rendimiento Basado En Impresión Molecular Con Electrodo de Carbono Vítreo Modificado Con Polipirrol-Grafeno. *Thin Solid Films* **2020**, *699* (February), 137875. <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2020.137875>.
- (8) Essoussi, H.; Barhoumi, H.; Bibani, M.; Ktari, N.; Wendler, F.; Al-Hamry, A.; Kanoun, O. Sensor Electroquímico de Impresión de Iones Basado En Nanopartículas de Cobre-Matriz de Polianilina Para La Detección de Nitratos. *J. Sensors* **2019**, *2019*. <https://doi.org/10.1155/2019/4257125>.
- (9) Lowdon, J. W.; Diliën, H.; Singla, P.; Peeters, M.; Cleij, T. J.; van Grinsven, B.; Eersels, K. MIP Para Aplicaciones Comerciales En Sensores y Ensayos de Bajo Costo: Una Descripción General Del Status Quo Actual. *Sensors Actuators, B Chem.* **2020**, *325*. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2020.128973>.
- (10) Viter, R.; Kunene, K.; Genys, P.; Jevdokimovs, D.; Erts, D.; Sutka, A.; Bisetty, K.; Viksna, A.; Ramanaviciene, A.; Ramanavicius, A. Sensor Fotoelectroquímico de Bisfenol S Basado En Nanovarillas de ZnO Modificadas Por Polipirrol Impreso Molecularmente. *Macromol. Chem. Phys.* **2020**, *221* (2), 1900232. <https://doi.org/10.1002/macp.201900232>.
- (11) Romano Mozo, D. Sustancias que alteran el sistema hormonal https://spip.ecologistasenaccion.org/IMG/pdf/cuaderno-23_alteradores_hormonales.pdf.
- (12) Fundacion Vivosano. Disruptores Endocrinos http://www.vivosano.org/es_ES/Información-para-tu-salud/Entorno-y-Medio-ambiente/Mi-entorno/Disruptores-endocrinos.aspx.
- (13) Wedel Herrera, K. Disruptores Endocrinos: Un Riesgo Para La Salud Reproductiva. *Revista Medica Sinergia*. Costa Rica June 2019, pp 24–30. <https://doi.org/10.31434/rms.v4i6.242>.
- (14) Argemi, F.; Cianni, N.; Porta, A. Disrupción Endocrina: Perspectivas Ambientales y Salud Pública. *Acta Bioquim. Clin. Latinoam.* **2005**, *39* (3), 291–300.
- (15) Estors, B. EXPOSICIÓN A DISRUPTORES ENDOCRINOS Y OTROS FACTORES PATERNOS

EN LA ETIOLOGÍA DEL HIPOSPADIAS Y LA CRIPTORQUIDIA, Universidad de las Islas Baleares, 2018.

- (16) Aponte, J. D. Potenciales Efectos En La Salud Pública de Bogotá, Debido a Disruptores Endocrinos Hormonales En El Sistema de Abastecimiento de Tibitóc-Bogotá. Caso de Estudio: Estrona, Universidad de los Andes, 2014.
- (17) Mejía, A. E. Desarrollo de Un Biosensor de Alta Sensibilidad Para Bisfenol A, Universidad de los Andes, 2008.
- (18) Wang, X.; Zeng, H.; Zhao, L.; Lin, J.-M. Determinación Selectiva de Bisfenol A (BFA) En Agua Mediante Un Sensor de Fluorescencia Reversible Que Utiliza Un Complejo de Pireno/Dimetil β -Ciclodextrina. *Anal. Chim. Acta* **2006**, *556* (2), 313–318. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2005.09.060>.
- (19) Nagel, S. C.; vom Saal, F. S.; Thayer, K. A.; Dhar, M. G.; Boechler, M.; Welshons, W. V. El Ensayo de Acceso Modificado Por Suero de Afinidad de Unión Relativa (RBA-SMA) Predice La Bioactividad Relativa in Vivo de Los Xenoestrógenos Bisfenol A y Octilfenol. *Environ. Health Perspect.* **1997**, *105* (1), 70–76. <https://doi.org/10.1289/ehp.9710570>.
- (20) Crisp, T. M.; Clegg, E. D.; Cooper, R. L.; Wood, W. P.; Andersen, D. G.; Baetcke, K. P.; Hoffmann, J. L.; Morrow, M. S.; Rodier, D. J.; Schaeffer, J. E.; Touart, L. W.; Zeeman, M. G.; Patel, Y. M. Alteración Endocrina Ambiental: Una Evaluación y Análisis de Efectos. *Environmental Health Perspectives*. National Institute of Environmental Health Sciences 1998, pp 11–56. <https://doi.org/10.1289/ehp.98106s111>.
- (21) Berkowitz, G. S.; Lapinski, R. H.; Godbold, J. H.; Dolgin, S. E.; Holzman, I. R. Factores de Riesgo Maternos y Neonatales de La Criptorquidia. *Epidemiology* **1995**, *6* (2), 127–131. <https://doi.org/10.1097/00001648-199503000-00007>.
- (22) Høyer, A. P.; Grandjean, P.; Jørgensen, T.; Brock, J. W.; Hartvig, H. B. Exposición a Organoclorados y Riesgo de Cáncer de Mama. *Lancet* **1998**, *352* (9143), 1816–1820. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)04504-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)04504-8).
- (23) Hoyer, P. B. Toxicología Reproductiva: Direcciones Actuales y Futuras. *Biochem. Pharmacol.* **2001**, *62* (12), 1557–1564. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(01\)00814-0](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(01)00814-0).
- (24) Cummings, A. M.; Metcalf, J. L.; Birnbaum, L. Promoción de La Endometriosis Por 2,3,7,8-Tetraclorodibenzo-p-Dioxina En Ratas y Ratones: Dependencia Del Tiempo-Dosis y Comparación de Especies. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1996**, *138* (1), 131–139. <https://doi.org/10.1006/taap.1996.0106>.
- (25) García, J.; Gallego, C.; Font, G. Toxicidad Del Bisfenol A: Revisión. *Rev. Toxicol.* **2015**, *32* (2), 144–160.
- (26) US FDA. Actualización sobre el bisfenol A para uso en aplicaciones de contacto con alimentos <https://web.archive.org/web/20100119070610/http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm197739.htm>.
- (27) Howdeshell, K. L.; Peterman, P. H.; Judy, B. M.; Taylor, J. A.; Orazio, C. E.; Ruhlen, R. L.; Vom Saal, F. S.; Welshons, W. V. El Bisfenol A Se Libera de Las Jaulas de Policarbonato Usadas Para Animales En El Agua a Temperatura Ambiente. *Environ. Health Perspect.* **2003**, *111* (9), 1180–1187. <https://doi.org/10.1289/ehp.5993>.
- (28) Yamasaki, H.; Nagake, Y.; Makino, H. Determinación de Bisfenol A En Efluentes de Hemodializadores. *Nephron* **2001**, *88* (4), 376–378. <https://doi.org/10.1159/000046023>.
- (29) Bosch, R. J.; Quiroga, B.; Noz-Moreno, C. M.; Olea-Herrero, N.; Arenas, M. I.; González-Santander, M.; Reventún, P.; Zaragoza, C.; De Arriba, G.; Saura, M. El Bisfenol A: Un Factor Ambiental Implicado En El Daño Nefrovascular. *Rev. la Soc. Española Nefrol.* **2015**, *3* (61), 5–9.
- (30) Calafat, A. M.; Kuklennyik, Z.; Reidy, J. A.; Caudill, S. P.; Ekong, J.; Needham, L. L. Concentraciones Urinarias de Bisfenol A y 4-Nonilfenol En Una Población Humana de Referencia.

- Environ. Health Perspect.* **2005**, *113* (4), 391–395. <https://doi.org/10.1289/ehp.7534>.
- (31) Cutanda, F.; Koch, H. M.; Esteban, M.; Sánchez, J.; Angerer, J.; Castaño, A. Niveles Urinarios de Ocho Metabolitos de Ftalato y Bisfenol A En Parejas Madre-Hijo de Dos Localidades Españolas. *Int. J. Hyg. Environ. Health* **2015**, *218* (1), 47–57. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2014.07.005>.
- (32) Rivera, O. Efectos de La Exposición Postnatal a Estrógenos Ambientales (Xenoestrógenos) Sobre El Desarrollo Folicular En Ovejas, Universidad Nacional del Litoral, 2014, Vol. 1.
- (33) Bernardo, P. E.; Navas, S. A.; Murata, L. T.; Alcântara, M. R. Bisfenol A: Uso En El Envasado de Alimentos, Exposición y Toxicidad: Una Revisión. *Rev Inst Adolfo Lutz* **2015**, *74* (1), 1–11.
- (34) Pellegrino Vidal, R. B. Estrategias Analíticas Verdes Aplicadas a La Determinación de Disruptores Endócrinos En Muestras Complejas, Universidad Nacional de Rosario, 2017.
- (35) Sahu, R. S.; Shih, Y. hsin; Chen, W. L. Nuevos Conocimientos Sobre El Nitruro de Carbono Gráfico 2D Libre de Metales Para La Degradación Fotocatalítica Del Bisfenol A. *J. Hazard. Mater.* **2021**, *402* (1), 123509. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.123509>.
- (36) Baez, M. R. Integración de Sensores Electroquímicos Basados En Nanomateriales Funcionales Para La Detección de Contaminantes En Aguas, Universitat Politècnica de Catalunya, 2017.
- (37) Cano, M. Diseño y Aplicación de Sensores Electroquímicos Basados En Moléculas Orgánicas Conductoras, Universidad de Córdoba, 2008.
- (38) López-Ojeda, G. C.; Vargas-Zavala, A. V.; Gutiérrez-Lara, M. R.; Ramírez-Zamora, R. M.; Durán-Moreno, A. Oxidación Fotoelectrocatalítica de Fenol y de 4-Clorofenol Con Un Soporte de Titanio Impregnado Con TiO₂. *Rev. Int. Contam. Ambient.* **2011**, *27* (1), 75–84.
- (39) Serrano, C. ¿Cómo formar películas a partir de los látex? <https://www.plastico.com/temas/Como-formar-peliculas-a-partir-de-los-latex+3030417> (accessed Jun 21, 2021).
- (40) Giribabu, K.; Haldorai, Y.; Rethinasabapathy, M.; Jang, S. C.; Suresh, R.; Cho, W. S.; Han, Y. K.; Roh, C.; Huh, Y. S.; Narayanan, V. Electrodo de Carbono Vítreo Modificado Con Poli (Naranja de Metilo) Como Plataforma Electroquímica Para La Determinación de 4-Nitrofenol a Niveles Nanomolares. *Curr. Appl. Phys.* **2017**, *17* (8), 1114–1119. <https://doi.org/10.1016/j.cap.2017.04.016>.
- (41) Escalona, L.; Manganiello, L.; López-Fonseca, M.; Vega, C. Los Sensores Químicos y Su Utilidad En El Control de Gases Contaminantes. *Rev. Ing. UC* **2012**, *19* (1), 74–88.
- (42) Gismera, M. J. Desarrollo de Nuevos Sensores Potenciométricos Para Metales Basados En Receptores Con Grupos Tio y Ditio, Universidad Autónoma de Madrid, 2006.
- (43) Stradiotto, N. R.; Yamanaka, H.; Zannoni, M. V. B. Sensores Electroquímicos: Una Herramienta Poderosa En Química Analítica. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14* (2), 159–173.
- (44) Ruiz Camuerga, A. I. Desarrollo de Sensores Voltamétricos Basados En La Combinación de AuNP y Ftalocianinas, Universidad de Valladolid, 2016.
- (45) Garrido Bujes, J. Estudio de Sensores Electroquímicos Flexibles, Universidad de Burgos, 2013.
- (46) Ben Messaoud, N.; Ghica, M. E.; Dridi, C.; Ben Ali, M.; Brett, C. M. A. Sensor Electroquímico Basado En Nanotubos de Carbono de Paredes Múltiples y Electrodo Modificado Con Nanopartículas de Oro Para La Detección Sensible de Bisfenol A. *Sensors Actuators B Chem.* **2017**, *253*, 513–522. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2017.06.160>.
- (47) Méndez, M. A.; Suárez, M. F.; Cortés, M. T. Espectroscopía de Impedancia Electroquímica de Soluciones Diluidas de Bisfenol A. *J. Electroanal. Chem.* **2006**, *590* (2), 181–189. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2006.03.010>.
- (48) Glosz, K.; Stolarczyk, A.; Jarosz, T. Polipirroles Electropolimerizados Como Capas Activas Para Sensores de Impresión Molecular: Fabricación y Aplicaciones. *Materials (Basel)*. **2021**, *14* (6). <https://doi.org/10.3390/ma14061369>.

- (49) Lahcen, A. A.; Amine, A. Avances Recientes En Sensores Electroquímicos Basados En Polímeros y Nanomateriales Impresos Molecularmente. *Electroanalysis* **2019**, *31* (2), 188–201. <https://doi.org/10.1002/elan.201800623>.
- (50) Cortés, M. T.; Otero, T. F.; Méndez, M. A.; Suárez, M. F.; Díaz, M.; Vera, E. Desarrollo de Sensores Electroquímicos. *Rev. Colomb. Física* **2006**, *38* (4), 1355–1358.
- (51) Tkach, V. V.; Nechyporuk, V. V.; Yagodynets', P. I. El Estudio de Estabilidad En El Proceso Del Desempeño de Los Sensores y Biosensores, Basados En Los Polímeros Conductores En Medio Fuertemente Ácido. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm* **2013**, *42* (1), 30–41.
- (52) Barrera, R. Síntesis Galvanostática y Caracterización de Películas Delgadas de Polipirrol (Ppy) y Polipirrol-Dopamina (Ppy-DA), Universidad de los Andes, 2019.
- (53) Ferriol, E. MATERIALES COMPUESTOS DE POLIPIRROLCOBALTO SOPORTADOS EN CARBÓN Y SU EVALUACIÓN CATALÍTICA EN LA REACCIÓN DE REDUCCIÓN DE OXÍGENO, Centro de Investigación Científica de Yucatán, 2015.
- (54) López, F. SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE POLIPIRROL DE TAMAÑO CONTROLADO COMO SOPORTE DE CATALIZADORES DE ELECTRO-OXIDACIÓN DE ETANOL, Centro de Investigación Científica de Yucatán, 2012.
- (55) Molina Lozano, A. Estudio de La Síntesis Electroquímica de Películas de Polipirrol Con Capacidad de Intercambiar Lantano (III) En Solución Acuosa., Universidad de los Andes, 2017.
- (56) Lo, M.; Ktari, N.; Gningue-Sall, D.; Madani, A.; Aaron, S. E.; Aaron, J.-J.; Mekhalif, Z.; Delhalle, J.; Chehimi, M. M. Polipirrol: Polímero Conductor Reactivo y Funcional Para La Detección Electroquímica Selectiva de Metales Pesados En Agua. *Emergent Mater.* **2020**. <https://doi.org/10.1007/s42247-020-00119-9>.
- (57) Alqarni, S. A.; Hussein, M. A.; Ganash, A. A.; Khan, A. Polímeros Conductores Basados En Materiales Compuestos Para Aplicaciones de Sensores Electroquímicos: Una Mini Revisión. *Bionanoscience* **2020**, *10* (1), 351–364. <https://doi.org/10.1007/s12668-019-00708-x>.
- (58) Sandoval-Rojas, A. P.; Cortés, M. T.; Hurtado, J. Síntesis Electroquímica de Poli-(3,4-Etilendioxitiofeno) Dopado Con Un Nuevo Bis-(Pirazolil)-Metano-Disulfonato y Su Comportamiento Hacia La Detección de Dopamina. *J. Electroanal. Chem.* **2019**, *837* (November 2018), 200–207. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2019.02.041>.
- (59) Barranco, A.; Argarate, N.; Baliño, L. *Desarrollo de Polímeros de Impresión Molecular (MIP) Para La Detección y Eliminación de Contaminantes Químicos En Alimentos Líquidos*; 2008.
- (60) Ertürk, G.; Mattiasson, B. Técnicas de Impresión Molecular Utilizadas Para La Preparación de Biosensores. *Sensors (Switzerland)*. MDPI AG February 4, 2017. <https://doi.org/10.3390/s17020288>.
- (61) Cai, R.; Rao, W.; Zhang, Z.; Long, F.; Yin, Y. Un Sensor Electroquímico Impreso Para La Determinación de Bisfenol A Basado En La Electrodeposición de Un Electrodo de Carbono Modificado Con Nanopartículas de Grafeno y Ag. *Anal. Methods* **2014**, *6* (5), 1590–1597. <https://doi.org/10.1039/C3AY42125B>.
- (62) Huang, J.; Zhang, X.; Liu, S.; Lin, Q.; He, X.; Xing, X.; Lian, W. Sensor Electroquímico Para La Detección de Bisfenol A Basado En Polímeros Impresos Molecularmente y Nanopartículas de Oro. *J. Appl. Electrochem.* **2011**, *41* (11), 1323–1328. <https://doi.org/10.1007/s10800-011-0350-8>.