

Avances en electrodos y biosensores elaborados con nanotubos de carbono

Advances in electrodes and biosensors made from carbon nanotubes

Fabián Steven Garay Rairán*

Luz Helena Camargo Casallas**

Universidad Distrital Francisco José de Caldas

* Ingeniero Electrónico. Universidad Distrital Francisco José de Caldas, Grupo de Investigación Ingeniería y Nanotecnología para la Vida (INVID), Bogotá, Colombia. fsgarayr@correo.udistrital.edu.co

** Licenciada en Biología, Especialista en Bioingeniería, Universidad Distrital Francisco José de Caldas (UDFJC), Magíster en Ingeniería Biomédica, Universidad Nacional de Colombia. Grupo de Investigación Ingeniería y Nanotecnología para la Vida (INVID), UDFJC, Bogotá, Colombia. Docente de la Facultad de Ingeniería UDFJC. lhcamargoc@udistrital.edu.co

Correspondencia: Luz Helena Camargo Casallas. Carrera 7 N° 40-53, piso 4. Tel.: 3239300, Ext: 1411.

Resumen

El mejoramiento continuo en los procesos de fabricación de electrodos y biosensores facilita la generación de nuevas implementaciones en diversos sectores de la ciencia, tales como la física, la química y la biología, así como de la ingeniería, la electrónica, la biomédica y la bioingeniería, en las que se requiere aplicar. Una amplia búsqueda en artículos científicos, bases de datos y revistas especializadas revela las nuevas tendencias en la inclusión de nanotubos de carbono (CNT) como material base de nuevos electrodos y biosensores altamente sensibles y menos susceptibles al ruido. La comprensión de las nuevas metodologías de construcción que incluyen CNT y su funcionamiento final constituyen una oportunidad para la generación de aplicaciones y el mejoramiento de las técnicas de construcción actuales.

Palabras clave: Biosensor, electrodos, nanobiosensor, nanotubos de carbono, ultramicroelectrodos.

Abstract

Continuous improvement in manufacturing processes of electrodes and biosensors, facilitates the generation of new implementations in various fields of science and engineering where required applied. An extensive search of scientific articles unpublished research results, databases and journals reveal new trends in the inclusion of Carbon Nanotubes (CNT) as a base material of new electrodes and biosensors highly sensitive and less susceptible to noise. Compression of new construction methodologies including CNT and final operation constitute an opportunity for the generation of new applications and the improvement of actual construction techniques.

Keywords: Biosensor, carbon nanotubes, electrode, nanobiosensor, ultramicroelectrode.

Fecha de recepción: 30 de mayo de 2017
 Fecha de aceptación: 19 de septiembre de 2017

I. INTRODUCCIÓN

Cuando se requiere realizar mediciones sobre muestras biológicas se emplean conductores eléctricos denominados “electrodos”. Sin embargo, la baja conducción de las células apantalla parte del electrodo, por lo que el material de este es fundamental para determinar las impedancias de polarización [1]. La inductancia de la muestra y el cable de conexión adicionan otra serie de factores que interfieren con la medida. El tamaño y el tipo de electrodo también son importantes en la determinación de variables eléctricas; los más grandes (electrodos superficiales) tienden a tener impedancias más pequeñas, mientras que los más pequeños (electrodos de aguja o microelectrodos) impedancias de magnitud mayor [2].

A fin de evaluar los parámetros biológicos o químicos de un determinado organismo, se utilizan biosensores como instrumentos de medición que combinan componentes de naturaleza biológica y físico-química [3]. Debido a que la medición de biopotenciales implica un pequeño pero finito flujo de corriente en el circuito de adquisición, se requiere de biosensores y electrodos eficientes y altamente sensibles para que actúen como transductores y transformen la corriente iónica o los indicadores biológicos en una corriente eléctrica [4].

La búsqueda de nuevos materiales para mejorar los procesos de adquisición de señales de bajas magnitudes no se ha hecho esperar, por lo que la implementación de soluciones basadas en nanotubos de carbono (CNT), para generación de electrodos y biosensores modificados es ahora una realidad [5], [6]. Debido a sus características únicas de robustez y tamaño a escala nanométrica, los nanotubos de carbono y sus arquitecturas para su uso como plataformas de electrodos y biosensores han contribuido rápidamente a nuevas aplicaciones en la ciencia y la ingeniería [7], [8]. Este documento ofrece una revisión de las diversas implementaciones de electrodos y biosensores modificados con CNT junto con sus ventajas, limitaciones y perspectivas a futuro.

II. METODOLOGÍA

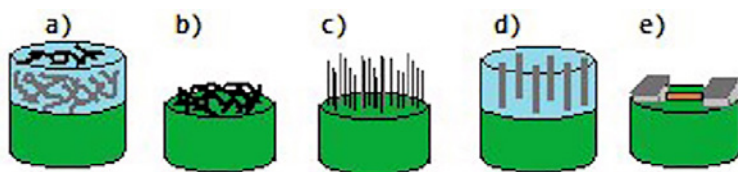
Para la localización de los documentos bibliográficos se utilizaron diferentes fuentes documentales. Se realizó búsqueda bibliográfica en la base de datos Xplore de ieee, para lo cual se utilizaron los descriptores: *arreglo de electrodos, nanobiosensor, nanotubo de carbono, y ultramicroelectrodo*. Los regis-

tros obtenidos estuvieron alrededor de los 35, y después de la combinación de las diferentes palabras clave en 23. También se realizó una búsqueda en Internet en Google Académico, y en bases especializadas tales como Embase, Springer Link, Science Direct y Scopus; se utilizaron los mismos términos de búsqueda. Se seleccionaron aquellos documentos que incluían construcción de biosensores y electrodos a partir de CNT, y las principales arquitecturas de construcción para este tipo de aplicaciones.

La selección de documentos se realizó con base en el análisis de la confiabilidad de los resultados, la pertinencia y la aplicabilidad de estos al área de estudio. Posterior a esto se organizó la información en consideración a las plataformas de CNT utilizadas para la construcción de electrodos y biosensores, las implementaciones de CNT a electrodos y sus principales aplicaciones, y, finalmente, las modificaciones de los biosensores con CNT y sus aplicaciones.

III. CONSTRUCCIÓN DE ELECTRODOS Y BIOSENSORES CON PLATAFORMAS DE NANOTUBOS DE CARBONO

Con el fin de garantizar un buen funcionamiento de los dispositivos electroquímicos basados en CNT (electrodos y biosensores) como elementos primarios de medición, se debe prestar especial atención a la forma en que los arreglos CNT se construyen. En la Fig. 1 se observan distintas técnicas de deposición y arreglo de nanotubos de carbono en las superficies de los electrodos. Estas configuraciones de las plataformas resultarán finalmente en las diversas aplicaciones de los CNT como electrodos y biosensores [9].

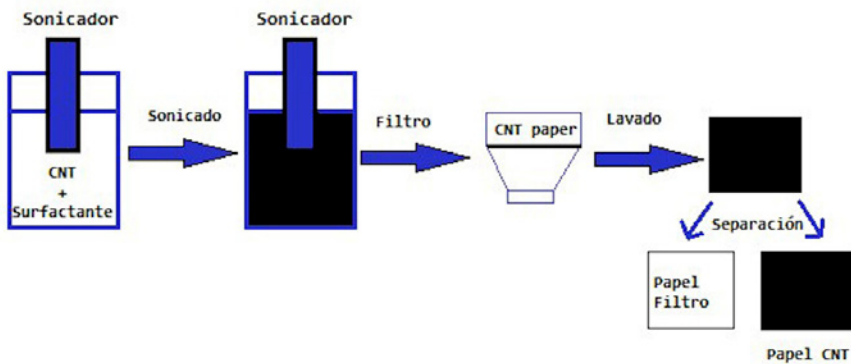


Fuente: modificado de [9].

Figura 1. Diferentes configuraciones de electrodos y biosensores CNT: de izquierda a derecha, a) dispersos aleatoriamente compuestos CNT; b) CNT dispersos al azar sobre una superficie; c) CNT alineadas verticalmente vaCNTs; d) CNT orientadas embebidos en una matriz polimérica; e) electrodo CNT sobre transistor de efecto de campo (CNT-FET).

A. Arquitectura buckypaper (BP)

Una de las plataformas para construcción de electrodos y biosensores emplea la arquitectura denominada CNT *paper* o CNT *buckypaper* (BP). Esta se puede preparar y procesar con una filtración asistida por vacío de una solución de CNT bien dispersada a través de una membrana hidrofóbica, de lo que se obtienen películas independientes de red CNT después de despegarse de la membrana. El resultado debe ser lavado varias veces con agua hasta que desaparezca la burbuja del tensioactivo. La configuración para producir BP se muestra en la Fig. 2 [10].

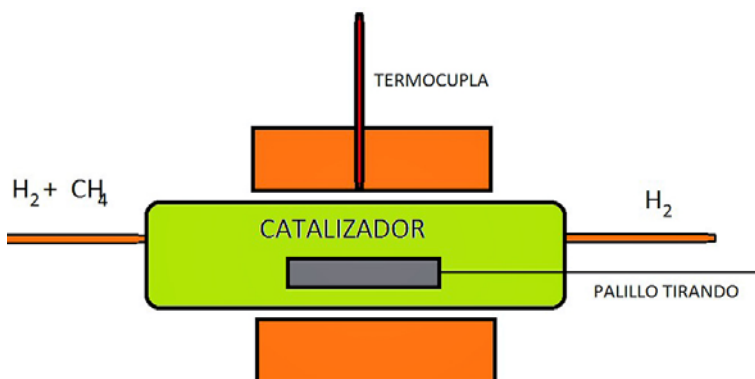


Fuente: modificado de [10].

Figura 2. Fabricación del CNT *buckypaper*

B. Deposición química de vapor (CVD)

La deposición química de vapor (CVD por sus siglas en inglés, *chemical vapor deposition*), es uno de los métodos más investigados y utilizados en la síntesis de nanotubos de carbono. Incluye una reacción térmica de deshidrogenación que requiere un metal como catalizador de la transición [11]. Se compone de una cámara de reacción en la que se juntan una fuente de gas de carbono (metano, etanol, etileno, acetileno, benceno) con un gas portador, a temperaturas de 600 °C a 1000 °C [12], el esquema puede observarse en la Fig. 3. El gas se descompone para generar los átomos de carbono sobre un sustrato recubierto por el catalizador (Co, Fe, Ni, Cu, Cr, Mo) [13], donde se generan los CNT [14].



Fuente: modificado de [15].

Figura 3. Pictograma del CVD. La fuente de gas de carbono entra por un extremo y se convierte en nanotubos de carbono después de la acción catalítica

IV. ELECTRODOS MODIFICADOS CON NANOTUBOS DE CARBONO

Las aplicaciones de los CNT en la construcción de electrodos requieren de una adecuada organización y orientación de los arreglos; por ejemplo, perpendiculares al sustrato pueden proporcionar una alta densidad de bordes electro-reactivos, lo que facilita el proceso de transferencia de electrones [9]. La metodología para fabricar electrodos basados en CNT emplea deposición química de vapor en plasma mejorado [11]. Es común el uso de nanopartículas metálicas como catalizadoras, a fin de promover el crecimiento de nanotubos que, posteriormente, se eliminan utilizando un tratamiento de plasma y agua en combinación con un ataque ácido [16].

A. Electrodos con nanotubos de carbono alineados verticalmente (VACNT)

Los electrodos con CNT alineados verticalmente (VACNT por sus siglas en inglés, *vertically aligned carbon nanotube arrays*) son plataformas de arreglos de CNT verticalmente alineados para construcción de electrodos estimulantes biocompatibles, estables a microescala y capaces de suministrar alta corriente sin dejar de ser electroquímicamente seguros. Se utilizan para estimular eléctricamente a las células nerviosas por medio de la transmisión de señales eléctricas que modulan el comportamiento de las neuronas [17], [18]. En su construcción se utiliza la metodología por deposición química

de vapor en plasma mejorado, a fin de generar bosques regulares y densos de CNT alineados verticalmente [19].

Su principal aplicación se encuentra en las prótesis neuronales (para la audición, la visión y la integridad física de restauración del movimiento); las terapias clínicas (tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la distonía y el dolor crónico); así como en los estudios básicos de la neurociencia [20]. Sin embargo, los VACNT presentan corrientes capacitivas muy bajas y son susceptibles a modificaciones químicas que limitan su uso en otros campos de aplicación en los que se tengan umbrales de estimulación celular más altos, como, por ejemplo, los encontrados en otros tipos de células [21].

B. Electroodos secos con nanotubos de carbono

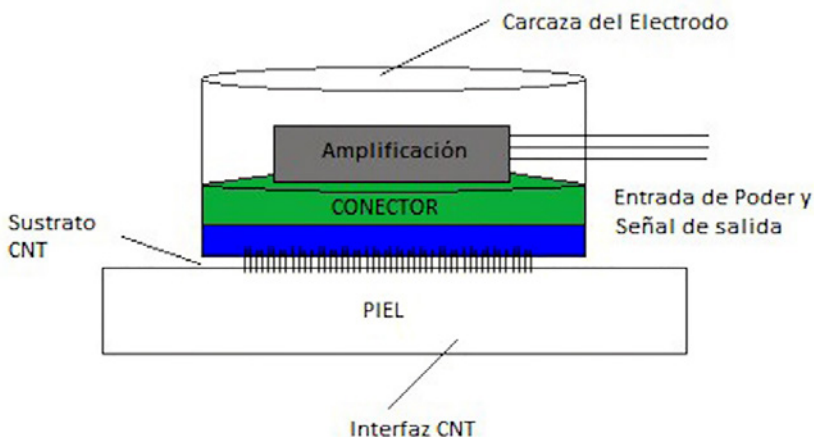
Este tipo de electrodos que utilizan nanotubos de carbono no necesitan gel conductor, lo que contribuye a la eliminación del ruido en las mediciones y reduce otros inconvenientes asociados al uso de sustancias conductoras. Además, eliminan la necesidad de desgastar la piel o la zona de medida para obtener resistencias de contacto bajas, lo que sí es necesario en implementaciones de electrodos secos [22]. Esta clase de electrodos se utiliza ampliamente como electrodo sólido para electroanálisis [23].

Algunas implementaciones de electrodos secos utilizan una película delgada no orientada de nanotubos de carbón vítreo puesta sobre los electrodos convencionales. Desde el punto de vista de su construcción, estos electrodos son relativamente fáciles de preparar, pero es probable que sufran problemas de inestabilidad mecánica, lo que limita su aplicación. Sin embargo, algunos de estos inconvenientes se mejoran con la adición de quitosano (CHI) para generar un electrodo de carbón vítreo modificado (CNT-CHI), de manera que se amplía su campo de aplicación al estudio de detección y cuantificación del ADN [24], [25].

Enobio

La compañía Neuroelectris® desarrolló un electrodo seco, conocido como “Enobio”, el cual utiliza el concepto de interfaz electrodo-piel, basado en una serie de CNT que forman una estructura similar a la de un cepillo y proporciona un contacto eléctrico estable y de baja impedancia. La nanoestructura está

diseñada para penetrar solo la capa más externa de la piel, sobrepasando el estrato córneo y evitando el contacto con las células nerviosas, lo que minimiza el riesgo de infección y mejora la recepción de los biopotenciales [26]. La superficie de contacto que se encuentra recubierta con la matriz/bosque de nanotubos de carbono posee un recubrimiento de ag/agcl, lo que facilita la transducción iónica a electrónica [27]. La principal aplicación para este desarrollo es el electrodo para adquisición de señales eeg (electroencefalografía). La estructura física del Enobio se puede apreciar en la Fig. 4.



Fuente: modificado de [26]

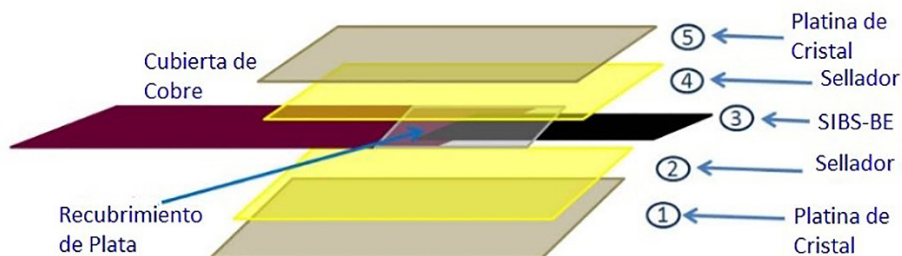
Figura 4. Esquema del Enobio y la interfaz electrodo piel

A pesar de los avances realizados en los desarrollos de electrodos secos basados en CNT, aún se deben resolver problemas significativos como, por ejemplo, procurar la más baja impedancia de contacto entre la interfaz superficie-piel, el potencial medio interfacial, la calidad de la señal y la compatibilidad con los tejidos [28].

C. Electrodo con nanotubos de carbono bajo arquitectura buckypaper (BP)

Los electrodos bajo arquitectura *buckypaper* se utilizan para la detección de la dopamina, un neurotransmisor en presencia de interferencias coexistentes, tales como ácido ascórbico y ácido úrico. Presenta en su construcción un SIBS-BE (electrodo de trabajo) y una celda de tres electrodos, como matriz de micro/nano-electrodo; la plataforma fabricada con BP se puede obser-

var en la Fig. 5. Dentro de sus cualidades se encuentran la selectividad, la conducción y el favorecimiento de reacciones heterogéneas de los analitos, esto debido a su alta resolución voltamétrica, lo cual mejora la transducción de señales químicas en señales eléctricas [10].



Fuente: modificado de [10].

Figura 5. Esquema para la fabricación de sobresaliente SIBS-BP electrodo de detección

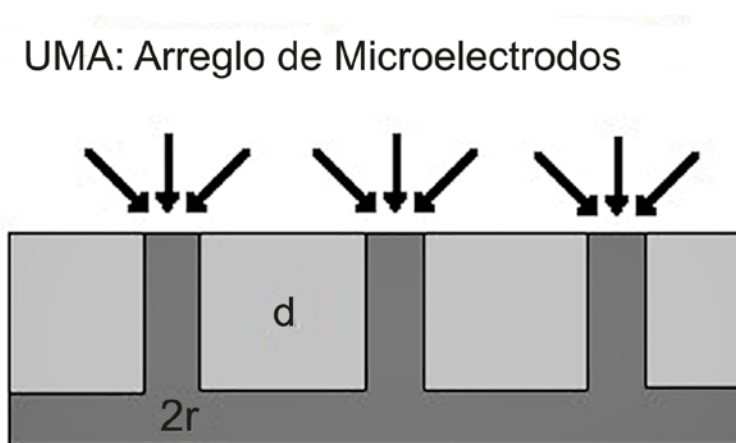
Las ventajas de los electrodos BP radican en su fácil preparación, flexibilidad y alta conductancia. Sin embargo, esta plataforma no es la más adecuada para detección electroquímica, debido a la presencia de una alta corriente de entrada, despolarizante de trasfondo y por poseer una baja relación señal a ruido (S/N) [29].

Respecto a la toxicidad del *buckypaper* en nanotubos de carbono multi-pared, estudios realizados por el Laboratori Nazionali di Frascati (INFN) sobre el cáncer y líneas de células primarias *in vitro* e *in vivo* en ratas de laboratorio, muestran que el BP aporta un material con propiedades físico-químicas con un posible empleo farmacológico y protésico. Sin embargo, su estructura es similar al asbesto, cuya toxicidad se ha relacionado con el cáncer; las pruebas sobre la plataforma muestran una baja toxicidad de BP tanto *in vitro* como *in vivo* [30].

Los CNT BP se pueden utilizar para fabricar tiras de detección de glucosa de una manera más rentable; sin embargo, si se requieren valores de sensibilidad y límites de detección mucho mayores, estos se encuentran limitados al trabajar por si solos. Por tanto, se deben realizar modificaciones con oro a fin de obtener una mayor sensibilidad hacia la detección de glucosa con electrodos fabricados bajo esta arquitectura [31].

D. Arreglos con nanotubos de carbono-ultramicroelectrodos (CNT-UMAS)

Las matrices de nanotubos de carbono pueden proporcionar más beneficios desde el punto de vista electro-analítico, si la disposición geométrica de estos está perfectamente controlada para hacer que actúen como matrices de nanoelectrodos, tal y como se observa en la Fig. 6. Estas matrices de CNT-ultramicroelectrodos se denominan “CNT-UMAS” (*carbon nanotube-ultramicroelectrode arrays*) [9].



Fuente: modificado de [9]

Figura 6. Esquema del arreglo de un ultramicroelectrodo UMA (arreglo de microelectrodos)

Entre sus aplicaciones se encuentra servir como materia base en la construcción de arreglos de ultramicroelectrodos de oro, mejor conocidos como UMEA (*gold ultramicroelectrode arrays*), los cuales se constituyen en arreglos de nanotubos de carbono alineados verticalmente y modificados con nanopartículas de oro (PNB). Su principal ventaja radica en su baja caída de potencial óhmico y su comportamiento para aplicaciones presentes en medios altamente resistivos; sin embargo, la corriente de un ultramicroelectrodo individual es muy baja y requiere de instrumentación sensible para la detección de sus señales [9].

V. BIOSENSORES MODIFICADOS CON NANOTUBOS DE CARBONO

Los nanotubos de carbono poseen propiedades electroquímicas explicadas en la teoría de bandas, riqueza en estructura superficial y posibilidad de modificación química selectiva, lo cual favorece el desarrollo de biosensores electroquímicos y electrónicos [32]. A continuación, se presentan algunos de los desarrollos más representativos respecto a biosensores modificados.

A. Biosensores como resultado de modificaciones de CNT con oro y plata

La modificación de los nanotubos de carbono con aleaciones de oro y plata resultan en un compuesto capaz de cambiar sus propiedades eléctricas. En un biosensor de esta naturaleza, dichos cambios dependen de la concentración de solución de metabolitos que circulen por este, por lo que su principal uso se encuentra en el monitoreo de cultivos celulares y en la detección de glucosa, glutamato y ácido láctico. Este biosensor consta, principalmente, de un sustrato (impreso mediante fotolitografía) en el que se encuentran impresos los sensores con arreglos CNT y una carcasa de acrílico, la cual permite tener un entorno hermético para el flujo de la solución a evaluar [33], [34].

B. Ultramicroelectrodos de oro (UMEA) para fabricación de biosensores

Las matrices o arreglos de ultramicroelectrodos de oro UMEA (*gold ultramicroelectrode arrays*), poseen una gran plataforma transductora que los postula a ser de los más adecuados para la fabricación de biosensores. Surgen como modificaciones a los arreglos de nanotubos de carbono alineados verticalmente (CNT-UMAS) con nanopartículas de oro (PNB) [35]. Entre las aplicaciones de este tipo de arreglos modificados se encuentra la detección amperométrica de catecol, en la que se genera una respuesta eléctrica de la corriente en presencia de ese compuesto químico. Su principal ventaja radica en el aumento de la sensibilidad de detección con respecto a otros biosensores basados en microelectrodos. En la Tabla 1 se puede observar dicho incremento, el cual llega a ser mayor en las geometrías de UMEA-5a y UMEA-5b. Sin embargo, los incrementos en la sensibilidad llegan a un tope que se encuentra limitado por la modificación excesiva, tal como se ve en el caso del UMEA-10 [36].

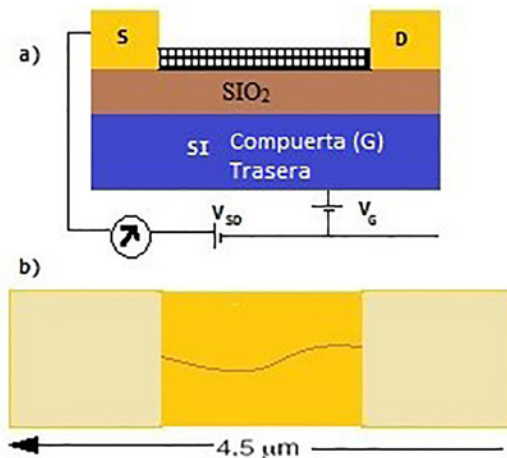
Tabla 1. Valores de la superficie y la sensibilidad a catecol para las diferentes geometrías de electrodos

Electrodo	Área/cm ²	Sensibilidad/ $\mu\text{acm}^{-2} \text{ mm}^{-1}$
UMEA-10	$7,85 \times 10^{-5}$	153,9
UMEA-5a	$7,85 \times 10^{-5}$	413,1
UMEA-5b	$3,14 \times 10^{-4}$	402,2
Microelectrodo	$1,62 \times 10^{-2}$	345,1

Fuente: tomada de [36]

C. Nanotubos de carbono FET (CNT-FET) en biosensores

En la construcción de biosensores electroquímicos se pueden usar configuraciones comunes de CNT, combinadas con dispositivos basados en detección electrónica, en una configuración de transistor de efecto campo (FET). Gracias a las propiedades electrónicas de estos biosensores es posible la aplicación de los CNT dentro de transistores FET, tal como se puede ver en la Fig.7a. Los sistemas actuales permiten ahondar estas propiedades y así discriminar los nanotubos semiconductores de los metálicos. Con ayuda de la microscopía de fuerza atómica (AFM) se puede observar el nanotubo como una delgada línea horizontal que conecta a "Fuente (S)" con "Drenaje (D)", tal como se ve en la Fig. 7b [37].



Fuente: modificado de [37]

Figura 7. a) Esquema de un único nanotubo transistor de canal (CNTFET); b) Imagen AFM de un dispositivo CNTFET. La línea horizontal fina es el nanotubo que conecta "Fuente (S)" con "Drenaje (D)"

Su principal aplicación se encuentra en la construcción de nanobiosensores, cuyo funcionamiento se basa en la medición electroquímica de inmunorreacciones producidas en la superficie de la plataforma, lo que posibilita su implementación como biomarcador molecular de cáncer (EpCAM molecular y EpCAM en las células cancerosas), fundamental para la detección temprana de cáncer, especialmente de mama [38], [39], en los estadios TX, t0, Tis (DCIS)a, Tis (Paget) y T1 [40].

A pesar de que se ha mostrado como un biosensor eficiente en aplicaciones electroquímicas [41], posee una gran limitación como principal inconveniente, y es que debe permanecer en estado estacionario al momento de realizar mediciones, lo cual en la práctica es difícil de garantizar, además de que puede presentar modificaciones por cambios de temperatura [42].

D. Nanobiosensores aplicando nanotubos de carbono de pared múltiple (MWNT)

Otras implementaciones de nanobiosensores incluyen nanotubos de carbono de pared múltiple (MWNT), ya que demuestran ser susceptibles a las proteínas. Su construcción se logra al tomar la superficie de los nanotubos y modificarlos con el grupo carboxílico (COOH) por reflujo en ácido nítrico concentrado y luego unirlos —no covalentemente— a la superficie de un electrodo de carbón vítreo (GCE) usando n-dimetilformamida (DMF) disolvente. Esta metodología de construcción es cada vez más utilizada para la fabricación de biosensores de ADN [43]. Otras construcciones involucran biosensores MWNT modificados con carbono vítreo y cargados con glucosa oxidasa (GOD/MWNT/GC), utilizados para detección de glucosa [44].

El resultado de las aplicaciones con este tipo de biosensores muestra tiempos de respuesta favorables (aproximadamente de $2s \pm 0,15$), y además una larga estabilidad [21]. Sin embargo, su uso se encuentra limitado a pocas aplicaciones, de las cuales la más común es la detección de glucosa, por lo que se deben mejorar aspectos como la aplicabilidad y reproducibilidad, ya que por su fabricación bajo arquitectura *buckypaper* puede aparecer una mezcla de nanotubos de diferentes diámetros, como evidencia de la presencia de nanotubos de una sola pared entre los de múltiple [31], [45].

VI. DESAFÍOS

El uso de los nanotubos de carbono como material base en la construcción de nuevos y mejorados electrodos y biosensores, supone un avance significativo en las aplicaciones que demandan alta sensibilidad a pequeños cambios o requieren de una alta conductividad entre la interfaz formada por la zona de medición y el elemento primario. Sin embargo, una de las barreras radica en las implementaciones en masa para desarrollo industrial, lo cual se debe a los actuales métodos de fabricación de CNT. A pesar de que el carbono es un componente que se encuentra en grandes cantidades dentro de la naturaleza, y supone la materia prima para los nanotubos de carbono [46], la alta variabilidad entre los arreglos de los lotes producidos hace que no cumpla con los requisitos o características para una determinada aplicación.

Ahora, si bien las modificaciones de electrodos y biosensores con nanotubos de carbono han mejorado significativamente la sensibilidad en las mediciones (especialmente los modificados con nanopartículas de plata u oro), aún se debe trabajar en la resolución de los inconvenientes asociados a los CNT funcionalizados. Esto en razón a la dependencia de las condiciones ambientales (temperatura y el pH), por lo que las futuras investigaciones deberán tener como objetivo el mejoramiento de la tolerancia térmica y la estabilidad a largo plazo [15].

Las actuales aplicaciones se encuentran confinadas a prototipos altamente promisorios a la espera de un desarrollo industrial que permita el máximo aprovechamiento de los CNT. En los próximos años se espera una mejora en las técnicas de construcción y de metodología experimental de las implementaciones, lo cual permita eliminar los inconvenientes asociados a las actuales aplicaciones.

VII. CONCLUSIONES

La comprensión de las nuevas metodologías de construcción que incluyen nanotubos de carbono (CNT) y su funcionamiento final, constituye una oportunidad para la generación de nuevas aplicaciones y el mejoramiento de las técnicas de construcción actuales. Esto, gracias a sus características físicas y eléctricas lo suficientemente versátiles.

El uso de electrodos que traspasen las capas superficiales de la piel, gracias a la escala nanométrica aportada por los CNT, contribuye a la mejora de la conducción entre la interfaz producida por la piel y el elemento de medición, de manera que evita el aporte de ruido a las señales obtenidas. La gran plataforma transductora proporcionada por la inclusión de nanotubos de carbono a plataformas de construcción de biosensores hace que estas herramientas de detección cuenten con múltiples aplicaciones en diversos campos de la biología, la bioingeniería y la ingeniería biomédica.

En fin, se evidencia un gran avance científico e ingenieril en las aplicaciones con electrodos y biosensores modificados con CNT. Sin embargo, aún quedan por establecer varios retos con respecto a la posibilidad de construir este tipo de electrodos y biosensores en grandes cantidades, ya que la principal barrera a superar se encuentra en el perfeccionamiento del proceso de fabricación, estandarización y aplicabilidad.

REFERENCIAS

- [1] C.-Y. Chen, C.-A. Yu, T.-F. Hong, Y.-L. Chung, W.-L. Li, "Contact and frictional properties of stratum corneum of human skin", *Biosurface and Biotribology*, vol. 1, n.º 1, pp. 62-70, 2015. doi: 10.1016/j.bsbt.2015.02.001.
- [2] S. Grimnes, Ø. G. Martinsen, *Bioimpedance and bioelectricity basics*. 2ª ed. Elsevier Academic Press, Great Britain, 2008.
- [3] D. Moreno, "Biosensores, el otro legado de Clark", *Principia*, vol. 1, noviembre 2014.
- [4] M. B. I. Raez, M. S. Hussain, F. Mohd-Yasin, "Techniques of EMG signal analysis: detection, processing, classification and applications", *Biological Procedures Online*, vol. 8, pp. 11-35, 2006. doi: 10.1251/bpo115.
- [5] C. Luo *et al.*, "Flexible carbon nanotube-polymer composite films with high conductivity and superhydrophobicity made by solution process", *Nano Letters.*, vol. 8, n.º 12, pp. 4454-8, diciembre 2008. doi: 10.1021/nl802411d
- [6] A. K. Geim, K. S. Novoselov, "The rise of graphene", *Nature Mater.*, vol. 6, n.º 3, pp. 183-191, 2007. doi: 10.1038/nmat1849
- [7] C. Hu, Y. Ding, Y. Ji, J. Xu, S. Hu, "Fabrication of thin-film electrochemical sensors from single-walled carbon nanotubes by vacuum filtration", *Carbon N. Y.*, vol. 48, n.º 5, pp. 1345-1352, 2010. doi: 10.1016/j.carbon.2009.12.024
- [8] S. Thiagarajan, T.-H. Tsai, S.-M. Chen, "Easy modification of glassy carbon electrode for simultaneous determination of ascorbic acid, dopamine and

- uric acid”, *Biosens. Bioelectron.*, vol. 24, pp. 2712-2715, 2009. doi: 10.1016/j.bios.2008.12.010
- [9] M. P. Pujadó, Carbon nanotubes as platforms for biosensors with electrochemical and electronic transduction. Springer, Berlin, Heidelberg 2014. doi: 10.1007/978-3-642-31421-6.
- [10] S. Ounnunkad, “Carbon nanotube composite architectures for use as a novel electrodes”, Tesis doctoral, Dept. Chemistry, Wollongong Univ., New South Wales, 2010.
- [11] N. Popovska, K. Danova, I. Jipa, U. Zenneck, “Catalytic growth of carbon nanotubes on zeolite supported iron, ruthenium and iron/ruthenium nanoparticles by chemical vapor deposition in a fluidized bed reactor”, *Powder Technology.*, vol. 207, n.º 1-3, pp. 17-25, 2011. doi: 10.1016/j.powtec.2010.10.005
- [12] X. Fu, X. Cui, X. Wei, J. Ma, “Investigation of low and mild temperature for synthesis of high quality carbon nanotubes by chemical vapor deposition”, *Appl. Surf. Sci.*, vol. 292, pp. 645-649, 2014. doi: 10.1016/j.apsusc.2013.12.026
- [13] S. Chandrakishore, A. Pandurangan, “Electrophoretic deposition of cobalt catalyst layer over stainless steel for the high yield synthesis of carbon nanotubes”, *Appl. Surf. Sci.*, vol. 258, n.º 20, pp. 7936-7942, 2012. doi: 10.1016/j.apsusc.2012.04.138
- [14] K. A. Shah, B. A. Tali, “Synthesis of carbon nanotubes by catalytic chemical vapour deposition: A review on carbon sources, catalysts and substrates”, *Mater. Sci. Semicond. Process.*, vol. 41, pp. 67-82, 2016. doi: 10.1016/j.mssp.2015.08.013
- [15] S. Mohanty, A. Misra, “Sensors and actuators B : chemical carbon nanotube based multifunctional flame sensor”, *Sensors Actuators B. Chemical.*, vol. 192, pp. 594-600, 2014. doi: 10.1016/j.snb.2013.11.019
- [16] F. Javier del Campo, J. García Céspedes, F. Xavier Muñoz, E. Bertrán, “Vertically aligned carbon nanotube based electrodes: Fabrication, characterisation and prospects”, *Electrochemistry Communications.*, vol. 10, pp. 1242-1245, 2008. doi: 10.1016/j.elecom.2008.06.010
- [17] M. R. Abidian, D. C. Martin, “Experimental and theoretical characterization of implantable neural microelectrodes modified with conducting polymer nanotubes”, *Biomaterials*, vol. 29, n.º 9, pp. 1273-1283, 2008. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.11.022
- [18] Y. Lu *et al.*, “Electrodeposited polypyrrole/carbon nanotubes composite films electrodes for neural interfaces”, *Biomaterials*, vol. 31, n.º 19, pp. 5169-5181, 2010. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.03.022

- [19] A. Khalifa, Z. Gao, A. Bermak, Y. Wang, L. L. Hang Chan, "A novel method for the fabrication of a high-density carbon nanotube microelectrode array," *Sensing and Bio-Sensing Research.*, vol. 5, pp. 1-7, 2015. doi: 10.1016/j.sbsr.2015.04.001
- [20] T. Gabay, "Carbon nanotube microelectrode arrays for neuronal patterning and recording", Tesis doctoral, *Faculty of Engineering, Tel Aviv University*, Ramat Aviv, 2009.
- [21] Ke Wang, A carbon nanotube microelectrode array for neural stimulation. Stanford: Stanford University, 2006. doi: 10.1021/nl061241t
- [22] Y. M. Chi, T. P. Jung, G. Cauwenberghs, "Dry-contact and noncontact biopotential electrodes: Methodological review", *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, vol. 3, pp. 106-119, 2010. doi: 10.1109/RBME.2010.2084078.g
- [23] K. P. Prathish, M. M. Barsan, D. Geng, X. Sun, C. M. Brett, "Chemically modified graphene and nitrogen-doped graphene: electrochemical characterisation and sensing applications", *Electrochimica Acta*, vol. 114, pp. 533-542, 2013. doi: 10.1016/j.electacta.2013.10.080
- [24] P. Arias, N. F. Ferreyra, G. A. Rivas, S. Bollo, "Glassy carbon electrodes modified with CNT dispersed in chitosan: Analytical applications for sensing DNA-methylene blue interaction", *J. Electroanalytical Chemistry*, vol. 634, n.º 2, pp. 123-126, 2009. doi: 10.1016/j.jelechem.2009.07.022
- [25] M. Pacios *et al.*, "A simple approach for DNA detection on carbon nanotube microelectrode arrays", *Sensors Actuators B: Chemical*, vol. 162, n.º 1, pp. 120-127, 2012. doi: 10.1016/j.snb.2011.12.048
- [26] G. Ruffini *et al.*, "A dry electrophysiology electrode using CNT arrays", *Sensors Actuators A: Physical*, vol. 132, pp. 34-41, 2006. doi: 10.1016/j.sna.2006.06.013
- [27] P. Griss, H. K. Tolvanen-Laakso, P. Meriläinen, G. Stemme, "Characterization of micromachined spiked biopotential electrodes", *IEEE Transactions Biomedical Engineering*, vol. 49, n.º 6, pp. 597-604, 2002. doi: 10.1109/TBME.2002.1001974
- [28] M. Abu-Saude, S. Consul-Pacareu, B. I. Morshed, "Feasibility of patterned vertical CNT for dry electrode sensing of physiological parameters", *2015 IEEE Topical Conference Biomedical Wireless Technologies, Networks and Sensing Systems (BioWireless) 2015*, pp. 10-13, 2015. doi: 10.1109/BIOWIRELESS.2015.7152124
- [29] C. W. Ma, P. C. Huang, Y. J. Yang, "A paper-like micro-supercapacitor with patterned buckypaper electrodes using a novel vacuum filtration technique", *Proceedings: IEEE International Conference in Micro Electro Mechanical Systems*, n.º 28, pp. 1067-1070, 2015. doi: 10.1109/MEMSYS.2015.7051147
- [30] S. Bellucci, "Toxicological and biological in vitro and in vivo effects of carbon nanotubes buckypaper", *2009 International Semiconductor Conference*, vol. 1,

- pp. 107-116, 2009. doi: 10.1109/SMICND.2009.5336596
- [31] H. Papa, M. Gaillard, L. Gonzalez, J. Chatterjee, "Fabrication of functionalized carbon nanotube buckypaper electrodes for application in glucose biosensors", *Biosensors*, vol. 4, n.º 4, pp. 449-60, diciembre 2014. doi: 10.3390/bios4040449
- [32] F. von Sturm, "Carbon Materials. Carbon-Electrochemical and Physicochemical Properties. Nueva York: Wiley, 1988. doi: 10.1002/ange.19881000944
- [33] C. Boero, J. Olivo, G. De Micheli, S. Carrara, "New approaches for carbon nanotubes-based biosensors and their application to cell culture monitoring", *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, vol. 6, n.º 5, pp. 479-485, 2012. doi: 10.1109/TBCAS.2012.2220137
- [34] C. Boero, S. Carrara, G. Vecchio, L. Calza, G. Micheli, "Highly sensitive carbon nanotube-based sensing for lactate and glucose monitoring in cell culture", *IEEE transactions on nano bioscience*, vol. 10, n.º 1, pp. 59-67, marzo 2011. doi: 10.1109/TNB.2011.2138157
- [35] R. M. Félix Navarro, M. Beltrán Gastélum, E. A. Reynoso Soto, F. Paraguay Delgado, G. Alonso Nuñez, J. R. Flores Hernández, "Bimetallic Pt-Au nanoparticles supported on multi-wall carbon nanotubes as electrocatalysts for oxygen reduction", *Renewable Energy*, vol. 87, pp. 31-41, 2016. doi: 10.1016/j.renene.2015.09.060
- [36] J. Orozco, C. Jiménez Jorquera, C. Fernández Sánchez, "Gold nanoparticle-modified ultramicroelectrode arrays for biosensing: a comparative assessment", *Bioelectrochemistry*, vol. 75, n.º 2, pp. 176-181, 2009. doi: 10.1016/j.bioelechem.2009.03.013
- [37] G. Gruner, "Carbon nanotube transistors for biosensing applications," *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 384, pp. 322-335, 2005. doi: 10.1007/s00216-005-3400-4
- [38] S. Prabhulkar, C. Z. Li, "Electrical immuno nanosensor for breast cancer biomarker assay", en *3rd International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering*, Beijing, 2009, pp.1-4. doi:10.1109/ICBBE.2009.5162760
- [39] F. Khosravi, B. King, B. Panchapakesan, E. Wickstrom, "Nanotube devices for digital profiling of cancer biomarkers and circulating tumor cells", pp. 107-112, 2013. doi: 10.1109/NANOMED.2013.6766325
- [40] A. E. Giuliano *et al.*, "Breast cancer-major changes in the American joint committee on cancer eighth edition cancer staging manual", *CA: A Cancer Journal For Clinicians.*, vol. 67, n.º 4, pp. 290-303, julio 2017. doi: 10.3322/caac.21393
- [41] S. Shrivastava, N. Jadon, R. Jain, "Next-generation polymer nanocomposite-based electrochemical sensors and biosensors: a review", *Trends in Analytical*

Chemistry, vol. 82, pp. 55-67, 2016. doi: 10.1016/j.trac.2016.04.005

- [42] J. Ahn, S. H. Kim, J. M. Woo, Y. J. Park, "A CMOS integrated carbon nanotube biosensor with an actively controlled electrolyte electrochemical potential regulator", en *IEEE Nanotechnology Materials and Devices Conference NMDC 2011*, pp. 164-167, 2011. doi: 10.1109/NMDC.2011.6155332
- [43] D.G. Janagama, , P.M. Raj, "Biofunctionalization of multi-walled carbon nanotubes (MWNTs) for the fabrication of protein nano biosensors", *Packaging Research Center, Georgia Institute of Technology*, pp. 119-121, 2006.
- [44] H. Wang, L. Luo, H. Yu, F. Peng, "MWNTs modified glassy carbon biosensor for glucose", en *Proceedings: 1st IEEE International Conference on Nano/Micro Engineered Molecular Systems. 1st IEEE-NEMS*, pp. 246-249, 2006. doi: 10.1109/NEMS.2006.334696
- [45] H. Tang, J. Chen, S. Yao, L. Nie, G. Deng, Y. Kuang, "Amperometric glucose biosensor based on adsorption of glucose oxidase at platinum nanoparticle-modified carbon nanotube electrode", *Analytical. Biochemistry.*, vol. 331, n.º 1, pp. 89-97, 2004. doi: 10.1016/j.ab.2004.05.005
- [46] W. T. W. Tan, J. Twomey, D. G. D. Guo, K. Madhavan, M. L. M. Li, "Evaluation of nanostructural, mechanical, and biological properties of collagen nanotube composites", *IEEE Transactions on NanoBioscience*, vol. 9, n.º 2, pp. 111-120, 2010. doi: 10.1109/TNB.2010.2043367