

# BIOSENSORES: APLICACIONES Y PERSPECTIVAS EN EL CONTROL Y CALIDAD DE PROCESOS Y PRODUCTOS ALIMENTICIOS

## BIOSENSORS: IMPLEMENTATION AND OUTLOOK IN THE CONTROL AND PROCESS QUALITY AND FOODSTUFFS

Claudio JIMÉNEZ C.<sup>1\*</sup>. Daniel E. LEÓN P.<sup>2</sup>

Recibido: Septiembre 3 de 2008 Aceptado: Noviembre 4 de 2008

### RESUMEN

La industria de alimentos, bebidas y afines requiere métodos analíticos para el aseguramiento de la calidad físicoquímica, microbiológica, bromatológica, sensorial y la estabilidad de materias primas, procesos y productos terminados. Éstos métodos deben brindar datos en tiempo real, que permitan ejercer control y trazabilidad de cada uno de los procesos implicados y que garanticen seguridad e inocuidad de los productos alimenticios. Los métodos analíticos tradicionales implican determinaciones gravimétricas, volumétricas y colorimétricas con niveles de sensibilidad limitados para la determinación de trazas, y con poca especificidad. Aunque los métodos cromatográficos constituyen herramientas robustas, reproducibles y con capacidad de alcanzar niveles de detección del orden de partes por trillón, son costosos e implican tratamientos muy exhaustivos de la muestra. Los biosensores son dispositivos analíticos conformados por un elemento biológico de reconocimiento asociado a un mecanismo de detección e interpretación de la señal obtenida de la interacción entre el analito y el dispositivo analítico, constituyéndose en una herramienta para inspeccionar la calidad y los procesos con un panorama prometedor con respecto a los métodos tradicionales, en cuanto a especificidad, sencillez, respuesta clara y real en las áreas ambiental, clínica y de alimentos. La presente revisión comprende diez años del desarrollo de estos dispositivos y su aplicación a la investigación en alimentos y homólogos; contribuyendo con aplicaciones para el control de procesos automatizados y no automatizados, detección de micotoxinas, identificación de factores antinutricionales, residualidad de contaminantes orgánicos tradicionales y emergentes (pesticidas, antibióticos, hormonas, dioxinas, furanonas, entre otros), seguimiento y control microbiológico, presencia de organismos genéticamente modificados, alérgenos y composición nutricional, entre otros. El objetivo de este estudio es dar una visión general y actualizada de la aplicación de la tecnología de biosensores en el análisis de alimentos y su potencial dentro de los sistemas de seguridad alimentaria.

**Palabras clave:** biosensores, análisis de alimentos, calidad de alimentos, contaminación de alimentos, tiempo real

---

1 Grupo Diagnóstico de la contaminación-GDCON, Facultad de Ingeniería, Universidad de Antioquia. Calle 62 # 52 -59, SIU, Torre 2, laboratorio 232. Medellín, Colombia.

2 Ingeniería de Alimentos, Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia. A.A. 1226. Medellín, Colombia.

\* Autor a quien debe dirigirse la correspondencia: [cjimenez@farmacia.udea.edu.co](mailto:cjimenez@farmacia.udea.edu.co)

## ABSTRACT

The food, drink and related industries require analytical methods to secure physico-chemical, microbiological, bromatological sensory quality and stability of raw materials, processes and products. These methods must offer real time data that allow to control and to monitor each process to safeguard the innocuity of the nutritional products. The traditional analytical methods have to deal with gravimetric, volumetric and colorimetric determinations with limited sensitivity levels for trace determination, and with little specificity. Although the chromatographic methods show highly reproducible results and the limit of detection is as low as parts per trillion, these methods are expensive and imply very exhaustive treatments of the sample. Biosensors are integrated devices consisting of a biological recognition element and a transducer capable of detecting the biological reaction and converting it into a signal which can be processed, becoming an important tool to check the quality and processes. The present approach shows promising advantages compared to traditional method. This paper presents a ten year development of these devices and their application to food investigation and similars; contributing with applications for the automated and not automated process control, mycotoxins detection, identification of antinutritional factors, residuality of traditional and emergent organic polluting agents (pesticides, antibiotics, hormones, dioxins, furanones, among others), monitor and microbiological control, presence of genetically modified organisms among others. The objective of this study is to review paper and updated information on the use of biosensors as a technology in food analysis and its advantages within the food security systems.

**Keywords:** biosensors, food analysis, food quality, food contamination, and real time.

## INTRODUCCIÓN

Debido al aumento en la demanda y el cambio de hábitos alimenticios de la población, la producción masiva de alimentos enfrenta el reto analítico de asegurar su calidad fisicoquímica y microbiológica. La seguridad alimentaria, como mecanismo de garantía para la trazabilidad de alimentos sanos e inofensivos, constituye el concepto central que relaciona la producción de alimentos y la salud pública. El análisis cualitativo y cuantitativo de alimentos se ha fortalecido por el desarrollo de potentes técnicas instrumentales de análisis; sin embargo, lo engorroso de los procedimientos, los largos tiempos de análisis y los altos costos tecnológicos, llaman la atención para plantear estrategias innovadoras paralelas a las técnicas existentes. El análisis de la mayoría de los contaminantes químicos implica no solo mecanismos invasivos, sino complejas etapas de tratamiento y procesamiento de la muestra, con técnicas instrumentales de alto costo, como la cromatografía líquida de alta eficiencia acoplada a diferentes sistemas de detección, como fluorescencia, ultravioleta con arreglo de diodos (UV-DAD), o diferentes sistemas y filtros de masas y masas en tándem (HPLC/MS, HPLC/MS/MS), electroforesis capilar o cromatografía gaseosa (GC) con detectores como fósforo-nitrógeno (GC-NPD), ionización de llama (GC-FID), captura de electrones (GC-ECD),

espectrómetros de masas y masas tándem (GC-MS, GC/MS/MS), entre otros, mientras que los controles microbiológicos están sujetos a procedimientos en el tiempo y obtiene resultados, en algunos casos, cuando el alimento ya se ha consumido. Los biosensores son herramientas que disponen de mecanismos para el análisis de la composición de los alimentos, residuos de agroquímicos, toxinas, alérgenos, presencia de patógenos, materiales antinutrientes, presencia de organismos genéticamente modificados, control de procesos y contaminantes ambientales, entre otros, en tiempo real.

Un biosensor es un dispositivo de análisis conformado por un elemento biológico de reconocimiento (célula, tejido, receptor, ácido nucleico, enzima, ribozima o anticuerpo, entre otros), ó nanomateriales (nanopartículas, nanocompuestos), materiales inteligentes ó compuestos biomiméticos (aptámeros, polímeros de microporosidad intrínseca, sondas de ácidos nucleicos), asociado a un mecanismo que garantiza la detección e interpretación de la variación de propiedades ópticas, fisicoquímicas, eléctricas, entre otras, obtenida de la interacción entre el analito y el dispositivo analítico (1). Cabe destacar que las características fisicoquímicas del analito de interés son las determinantes para la elección del material biológico/biomimético, mientras que el tipo de elemento de reconocimiento es el que determina el sistema transductor.

Los biosensores iniciaron su desarrollo y comercialización, fundamentalmente, alrededor de los años 60, orientados a aplicaciones clínicas y de impacto bioquímico. El primero desarrollado fue un sensor enzimático para determinar la concentración de glucosa en sangre a través de la reacción catalizada por la glucosa oxidasa; éste biosensor fue diseñado en 1962, acoplado la glucosa oxidasa a un electrodo selectivo de oxígeno (2,3). Posteriormente, las enzimas inmovilizadas se fortalecieron en el diagnóstico clínico permitiendo el desarrollo de biosensores para urea (4), aunque el reconocimiento solo fue efectivo quince años más tarde cuando empezó a divulgarse en las diferentes publicaciones de carácter científico.

Entre las ventajas de los biosensores para el aseguramiento de la calidad fisicoquímica, microbiológica, composicional y la vida útil de los alimentos, se destacan: alta sensibilidad, selectividad y reproducibilidad, debido a que las mediciones de nutrientes, micronutrientes, contaminación por residuos, toxinas y productos metabólicos se encuentran en concentraciones a nivel de trazas; ampliación de la vida media del dispositivo utilizando materiales estables y resistentes; además son de fácil manejo, bajo costo y corto tiempo de análisis, lo que los hace versátiles en el control de procesos; eficientes, ya que disminuyen los tratamientos de las muestra; fáciles de operar y transportar, automatizables, incorporables en sistemas microscópicos, multianálisis, y quizá una de las ventajas más trascendentales para la industria de alimentos, permiten obtener resultados en tiempo real (5).

El impacto y la precisión analítica de los biosensores han conducido a un crecimiento vertiginoso de la investigación y desarrollo, generando más de 14.000 publicaciones hasta el año 2007, sin incluir patentes disponibles. A pesar de los grandes avances, es evidente su limitada consecución y comercialización debido quizá al comportamiento de la demanda, la legislación particular de los consumidores y el desconocimiento de la tecnología y sus bondades. En esta revisión se pretende mostrar algunas posibilidades y desarrollos de estos dispositivos dentro de los procesos de aseguramiento de la calidad fisicoquímica y microbiológica de los alimentos.

## TIPOS DE BIOSENSORES

Se clasifican de acuerdo con la heterogeneidad de materiales, las variables de sus componentes

estructurales, los mecanismos químicos, físicos ó fisiológicos de su funcionalidad, y también de acuerdo a los mecanismos de detección de la señal. Los biosensores se pueden clasificar atendiendo a las siguientes variables:

- Tipo de interacción: biocatalíticos o de bioafinidad.
- Método de detección: directo o indirecto.
- Elemento de reconocimiento: célula, organela, tejido, enzima, receptor, anticuerpo, ácido nucleico, polímero de impresión molecular (PIM), ácido nucleico peptídico (PNA) o aptómero (6).
- Sistema de transducción: nanomecánico, piezoeléctrico, electroquímico, termoelectrónico u óptico.

### Sensores de interacción biocatalítica y sus principales sistemas de reconocimiento

Son sistemas in-situ, constituidos por organelas, células, tejidos, sistemas enzimáticos o multienzimáticos de origen animal o vegetal, utilizados para la detección de sustratos mediante el comportamiento estequiométrico de productos o reactivos, o mecanismos de inhibición enzimática que intervienen en el proceso, caracterizados por su capacidad regenerativa que no condiciona la dependencia del proceso de la cantidad del mismo.

Entre los elementos de reconocimiento típicos de este tipo de interacciones, se destacan las enzimas, son moléculas inmovilizadas de naturaleza proteica o ribozimica, altamente específicas, eficientes y regulables, acoplables a transductores de tipo calorimétrico, potenciométrico, amperométrico, piezoeléctrico u optoelectrónico (7); células completas o sometidas a procesos metabólicos que permiten monitorear metabolitos primario o secundario, aunque no de forma muy específica y con limitaciones de permeabilidad (8); organelas encargadas de la producción energética e implicadas en el metabolismo de xenobióticos específicos, convirtiéndose en indicadores ambientales de contaminación por agentes como pesticidas y contaminantes industriales (9), y elementos de reconocimiento como tejidos para control de calidad mediante la determinación de productos de descomposición (10), entre otros.

### Sensores de bioafinidad y sus principales sistemas de reconocimiento

Presentan una gran ventaja en cuanto a sus aplicaciones para la detección de residuos de pesticidas, agentes microbianos y alérgenos en alimentos. Se

caracterizan por su capacidad para formar complejos entre el analito de interés y el receptor, sin llevar a transformaciones químicas, pero generando excelentes mecanismos de respuesta, aunque con grandes exigencias analíticas para determinar su magnitud (11). Dichas interacciones generan respuestas que demandan sistemas de alta sensibilidad y precisión, cuantificándose a través del seguimiento cinético del proceso en presencia de inhibidores competitivos, marcaje isotópico, comportamiento óptico del proceso o variaciones gravimétricas. Entre los receptores de bioafinidad se destacan las lectinas, las cuales son proteínas de reconocimiento del glucocáliz, que exhiben efectos tóxicos para la salud (12), y polímeros de impresión molecular-MIPs, los cuales son moléculas de síntesis con propiedades biomiméticas sobre mecanismos de señalización celular asociados a mecanismos competitivos (13). A los anteriores sistemas se suman los anticuerpos, moléculas de naturaleza proteica selectiva, cuyo mecanismo se fundamenta en la reacción antígeno-anticuerpo, aplicable a la determinación de enterotoxinas (14); secuencias monocatenarias de ácido nucleico similares a las abzymas, de alta afinidad e incorporables a cromatografía (15); proteínas periféricas e integrales que generan canales, activación enzimática, gradientes eléctricos que permiten el flujo de moléculas y la intervención de mensajeros celulares, herramienta importante en la detección de residuos de antibióticos  $\beta$ -lactámicos en productos lácteos (16); sondas de ácidos nucleicos utilizadas en procesos de hibridación *in-situ* acoplados a transductores ópticos, gravimétricos o electroquímicos para la detección de organismos genéticamente modificados en alimentos (17); células completas como esporas cuya viabilidad puede ser vulnerada ante metabolitos secundarios, xenobióticos o condiciones de proceso (18) y los ácidos nucleicos peptídicos-PNAs, los cuales son moléculas sintéticas, sin pentosa, sin grupo fosfato y en su reemplazo hay una molécula de N-2-aminoetilglicina, permitiendo mimetizar los ácidos nucleicos, de importancia en citogenética (19).

### Sistema de transducción

La naturaleza de la interacción entre el elemento de reconocimiento y el analito constituye el factor determinante para la selección del sistema de transducción, sin el cual no es posible obtener, amplificar, registrar, sistematizar, almacenar e interpretar las señales producto de la interacción entre estos. En-

tre los sistemas de transducción más referenciados están los siguientes:

#### *Transductores ópticos*

Entre estos se destacan los sensores de fibra óptica u optodo, caracterizados por tener inmovilizado en sus extremos el elemento de reconocimiento y el elemento de detección, así mismo la presencia de marcadores que permitan detectar cambios entre el analito y el elemento de reconocimiento y difundirlos a través de la fibra. Un caso particular lo constituye su uso para la determinación del tiempo de corte del coágulo de la leche en la fabricación de queso de cabra (20). Al igual que los transductores de fibra óptica, los de onda evanescente-EW requieren marcaje y se fundamentan en la reflexión interna total de fluorescencia por la absorción y emisión de fotones. La concentración del analito de interés se relaciona con los cambios en las características de luz propagada a través de la guía de ondas, que ha podido usarse para sensibilizar la concentración de micotoxinas en cereales (21). Los interferómetros Mach-Zender fundamentados en los anteriores y en cuyo caso la concentración del analito depende del cambio del campo evanescente producido por la interacción entre el analito y el elemento de reconocimiento, han tenido poca aplicación en el sector agroalimentario. Los transductores de resonancia de plasmones superficiales-SPR, en los cuales los electrones de conducción de un metal oscilan simultáneamente; los plasmones son oscilaciones colectivas de los electrones de conducción de un metal (oro o plata) ante la exposición a un haz de luz polarizada y la medición del ángulo de resonancia, el cual da información acerca de la concentración real del analito. Contrario a los interferómetros los SPR son de gran utilidad en investigación de productos y procesos alimentarios. Un caso particular lo constituye la investigación de pesticidas organofosforados en matrices líquidas con patrón inverso en el comportamiento de la longitud de onda SPR y la sensibilidad con respecto a la concentración del pesticida estudiado (22).

#### *Transductores electroquímicos*

Caracterizados por su capacidad de convertir la señal obtenida en una señal eléctrica, son utilizados en sistemas de reconocimiento biocatalíticos. Los biosensores más comúnmente utilizados son los de tipo impedimétrico, conductimétrico, potenciométrico y amperométrico. Entre las aplicacio-

nes más recientes se destacan la utilización de los biosensores amperométricos para el monitoreo de la fermentación maloláctica, determinante de las características de acidez en vinos (23) y monitoreo de concentraciones de glucosa y etanol en procesos de fermentación (24); monitoreo mediante biosensores impedimétricos de concentraciones de  $\alpha$ -solanina y  $\alpha$ -chaconina, presentes en papa y tomate (25); detección de carbofuran y carbaril en aguas utilizando biosensores conductimétricos e inmovilización enzimática en sílica gel (26), y biosensores potenciométricos para la determinación de butiricolinesterasa, como sensor para glicósidos, organofosforados, carbamatos y metales pesados en papa (27).

#### ***Transductores potenciométricos de luz direccionada-LAPS***

Son producto de la combinación entre sistemas de transducción óptico y electroquímico. Son sensores químicos constituidos por un electrolito, un aislante y un semiconductor de silicio, sensibles a cambios de pH y multianálisis. Estos sistemas tienen gran aplicación en estudios de genotoxicidad (28) y recientemente se ha publicado una aplicación sobre un sensor artificial de olor y sabor (29).

#### ***Transductores nanomecánicos***

Son de gran impacto y proyección en estudios de genotoxicidad. Constituidos por una microplaca de silicio donde se inmoviliza el elemento de reconocimiento biológico (anticuerpos): la determinación se efectúa por medio del cambio en la tensión superficial entre los dos componentes. Uno de los trabajos de mayor impacto en esta tecnología fue el desarrollado para la determinación del pesticida DDT a concentraciones inferiores a las nanomolares (30).

#### ***Transductores piezoeléctricos***

Conocidos también con el nombre de sistemas de transducción másicos, gravimétricos o acústicos, constituyen un material piezoeléctrico (cristales), caracterizado por entrar en resonancia ante la exposición a un campo electromagnético y soportar el elemento de reconocimiento (proteínas), son versátiles y su uso en el sector alimenticio ha permitido hacer seguimiento de propiedades reológicas como la textura mediante la detección de vibraciones por fractura de las muestras de interés (31). Su funcionamiento se rige por la detección de

cambios másicos del complejo antígeno-anticuerpo, con frecuencias de oscilación de tipo: paquete de onda acústica-BAW, en los cuales la resonancia cubre toda la masa del cristal y de onda acústica de superficie-SAW, donde la resonancia solo ocupa la superficie del cristal (32).

#### ***Transductores termométricos***

De gran robustez en reacciones enzimáticas y proceso exotérmicos, en las cuales la transferencia de calor se puede relacionar con la concentración del analito de interés, ha permitido determinar valores  $p_k$  para sustancias a muy baja concentración (33)

## **USOS FRECUENTES DE LA TECNOLOGÍA DE BIOSENSORES EN LA CADENA PRODUCTIVA DE LOS ALIMENTOS**

Aunque los desarrollos iniciales de tecnología de biosensores fueron de aplicación en química clínica, su espectro ha aumentado y su versatilidad ha permitido incursionar en el análisis de compuestos orgánicos e inorgánicos y en matrices ambientales, alimentarias, cosméticas y, farmacéuticas entre otras.

En matrices alimentarias se destacan en el análisis de la composición, compuestos xenobióticos como pesticidas, dioxinas, fármacos, aditivos, hidrocarburos poliaromáticos; patógenos y toxinas de origen bacteriano, procesos de trazabilidad, determinación de organismos genéticamente modificados, alérgenos, antinutrientes, control de procesos y estabilidad.

#### **Composición, alérgenos y antinutrientes.**

En las tablas 1 y 2 aparecen los constituyentes típicos de la composición de alimentos procesados y compuestos funcionales. Los nutrientes primarios, en general, constituyen el cuerpo del alimento; sin embargo, en algunos casos se hace necesario en la formulación incluir otro tipo de sustancias que ayuden a mejorar propiedades, que cumplan efecto fortificante o enriquecedor, o que fundamentalmente ayuden a mejorar la vida media del producto. Entre los aditivos más utilizados se destacan los antioxidantes, los acidulantes, los secuestrantes, los agentes quelantes, los estabilizadores de espuma, los colorantes, los saborizantes, y los antimicrobianos, entre otros. La determinación de la composición

de un alimento constituye un indicador de sus propiedades nutraceuticas o de su funcionalidad, convirtiéndose no solo en indicador de la calidad nutricional sino también en una herramienta para determinar adulteraciones y procesos de deterioro

Evaluar la composición de un alimento, y en especial de aquellos de origen vegetal o animal, permite su nivel de frescura, ya que los macronutrientes, en general, inician procesos de transformación postcosecha, previo sacrificio, procesos de almacenamiento o cuando son sometidos a choques térmicos. Las exposiciones a la luz y las altas temperaturas propician procesos catalíticos que conducen a la generación de sustancias que imparten cambios en la textura, el color, el olor y el sabor. Un caso particular, y muy ilustrativo, es el de los olores originados en las frutas cuando hay sobremadurez,

debido a la liberación de algunos ácidos grasos y niveles de azúcares que pueden llegar hasta el rechazo del producto por parte del consumidor.

En la composición de múltiples alimentos e insumos alimenticios no procesados, pueden encontrarse sustancias que inciden negativamente en la biodisponibilidad de muchos micronutrientes. Estas moléculas, denominadas factores antinutricionales, constituyen un blanco analítico de gran importancia en el análisis de alimentos, y en los diseñados para niños, las dietas hospitalarias y la atención gerontológica. Por el contrario, existen alimentos que poseen sustancias capaces de desencadenar reacciones alérgicas en personas hipersensibles, comprometiendo incluso la vida (Véase tabla 3). Garantizar la composición precisa y exacta de un alimento es una demanda de calidad de vida.

**Tabla 1.** Biosensores utilizados para determinar composición alimentaria.

Analitos	Biosensor: tipos y bases	Matriz	Sensibilidad	Referencia
Glutamato monosódico (MSG)	Detección amperométrica. co-inmovilización de l-glutamate oxidasa y l-glutamate dehidrogenasa (l-GLDH)	Aditivos, Alimentos clínicos	0.02–3.0 mg/L	(34)
Galato de propilo (PG)	Detección amperométrica. Electroodos compuestos de tirosinasa y grafito-teflón	Aceite de oliva, pollo	9.0x10 <sup>-7</sup> mol/L	(35)
Peróxidos	Detección amperométrica. Peroxidasa inmovilizada en matriz Eastman AQ 55.	Grasas, aceites farmacéuticos	0.6 µM	(36)
Acido fitico, Fitasa	Detección amperométrica. Producción enzimática de peróxido de hidrógeno contra Ag/AgCl, piruvato oxidasa (POD)	Legumbres, cereales	0.2 a 2.0mM	(37)
Citratos	Detección potenciométrica. Producción enzimática de carbonato a través de liasas y oxaloacetato descarboxilasa	Jugos de frutas	10 <sup>-1</sup> –10 <sup>-4</sup> M	(38)
Acido benzoico	Electrodo amperométrico compuesto de tirosina con grafito-teflón	Mayonesa, bebidas cola	9.0x10 <sup>-7</sup> mol/ L	(39)
Hidroximetilfurfural (HMF), furfural (F)	Detección electroquímica enzimática, con sistema de detección con supresor de micro-membrana catódica y separación cromatográfica	Miel, café, frutos secos, cereales	HMF: 209mg/kg F: 70mg/kg	(40)

### Residualidad de pesticidas

Los pesticidas constituyen una de las principales barreras fitosanitarias y quizá el mayor reto agrícola de la globalización. Diariamente los mercados internacionales se vuelven más exigentes con respecto a los límites máximos permitidos de plaguicidas en diferentes productos de consumo humano. Es quizá este uno de los campos en donde el análisis instrumental con principal énfasis en los métodos

cromatográficos, ha dado sus mayores aportes; sin embargo, la heterogeneidad y la variedad de los compuestos dentro de este grupo, hace de ellos un punto álgido del análisis. La masificación de la producción de alimentos ha desencadenado un uso desmesurado de plaguicidas, con graves implicaciones no solo de residualidad en el alimento, sino de contaminación de fuentes de agua, suelos, aire y demás seres vivos. Muchos estudios se realizan para estudiar en forma clara las propiedades genotóxicas y citotóxicas de las

diferentes familias de plaguicidas; sin embargo, su consumo mundial se aumenta constantemente. En la tabla 4 se pueden ver algunos pesticidas y algunos

biosensores, generalmente enzimáticos que se han desarrollado para la respectiva detección *in situ* en alimentos frescos, semiprocados y procesados.

**Tabla 2.** Biosensores utilizados para la determinación de componentes funcionales en alimentos.

Analitos	Biosensor: tipos y bases	Matriz	Sensibilidad	Referencia
Colesterol	Inmovilización de colesterol estearasa y colesterol oxidasa en electrodo de oxígeno	Huevo, Carnes y productos lácteos	En general: 2–50 mg/dL	(41)
L-ascórbato y Peróxido de hidrogeno	Detección electroquímica. Elemento de reconocimiento empleando ascorbato oxidasa y catalasa	Lácteos, Conservantes, suplementos	Ascorbato: 0–3 mM Peróxido de hidrógeno: 0–2 mM	(42)
Colina	Detección amperométrica Inmovilización de colina oxidasa sobre película de polipirrol electropolimerizado	Leche, leche en polvo, lecitina de soya	0.12 $\mu$ M	(43)
Colina	Biosensor electroquímico.	Leche bovina, leche de soya, leche en polvo huevos	0,102ppm	(44)
Lactosa	Detección amperométrica. Arreglo multienzimático entre $\beta$ -galactosidasas, galactosa oxidasa y glucosa oxidasa.	Leche, derivados lácteos	A: 0.5mM, B: 1.0mM, C: 0.5 mM	(45)
Polifenoles	Biosensor -HPLC/DAD. Enzima tirosinasa. Voltametría de pulso.	Extracto de uva, aceitunas y té verde	3.0+/- 0.42 mmol L <sup>-1</sup>	(46)

**Tabla 3.** Ejemplo de biosensores utilizados para determinar alérgenos.

Analitos	Biosensor: tipos y bases	Matriz	Sensibilidad	Referencia
Proteínas del huevo	Inmunosensor combinado con fluorescencia de onda evanescente.	Pastas, galletas, salsas	Según alimento hasta cantidades de <math>250 \times 10^{-3}</math>	(47)
Alérgenos. Ovoalbúmina	Arreglo de biosensores. Ensayo de inmunofluorescencia, interacción antígeno-anticuerpo, señal fluorescente capturada por dispositivo óptico.	Pastas	1,3 ng/mL	(48)

**Tabla 4.** Biosensores utilizados en la investigación de residualidad de pesticidas

Analitos	Biosensor: tipos y bases	Matriz	Sensibilidad	Referencia
Carbofuran	Detección de flujo electroquímico con película lipídica soportada en polímero de metilacrilato con acetilcolinesterasa	Frutas, verduras lácteos	$10^{-7}$ a $10^{-9}$ M	(49)
Organofosforados (OP)	Detección potenciométrica. Inmovilización de organofosforado hidrolasa (OPH), inmovilizada en un electrodo de ion-selectivo	Vegetales, frutas	5 $\mu$ M	(50)
Multiresiduo	Detección amperométrica y potenciométrica. Inhibición colinesterasa, organofosfato hidrolasa, fosfatasas alcalina y ácida	Productos agrícolas	Según analito	(51)
Paraoxon y carbofuran	Multielectrodo amperométrico. Inhibición acetilcolinesterasas (AChEs) nativas y análisis quimimétrico con redes neuronales	Frutas y verduras para alimentos infantiles	0.2–20 $\mu$ g/L	(52)
Organofosforados (paraoxon, diazinon, clorpirifos), y carbamatos (carbaril, carbofuran)	Biosensor fototérmico. Sensor con acetilcolinesterasa inmovilizada	Agua potable y zumos de fruta esterilizados	1 a 4ppb	(53), (54)

### Productos veterinarios

Dentro de los productos veterinarios de mayor impacto, están los antibióticos, utilizadas no solo con fines terapéuticos, sin que en algunos casos para promover el crecimiento y el peso de los animales. Su mayor utilidad se da en la industria avícola y en la bovina, aunque se extiende a la producción de carne, leche, y otros insumos para la industria de alimentos. Por su naturaleza química, compuestos

como los antibióticos tienen la capacidad de acumularse en el músculo y depositarse en la leche, con las consiguientes implicaciones de resistencia a éstos y problemas de salud pública.

En la tabla 5 se muestran algunos ejemplos, en donde se puede apreciar que los biosensores de bioafinidad, combinados con transductores ópticos, son de gran versatilidad y utilidad en este campo.

**Tabla 5.** Ejemplos de biosensores utilizados para determinar antibióticos.

Analitos	Biosensor: tipos y bases	Matriz	Sensibilidad	Referencia
Macrólidos, Tetraciclinas Aminoglucósidos	Análisis de biología molecular. Inmovilización en biomembranas de aducto biotinilado.	Carnicolas Lácteos, productos agrícolas	50-100 ng/mL	(55)
Enrofloxacin y Ciprofloxacina	Inmunosensor óptico. Anticuerpos policlonales de enrofloxacin y ciprofloxacina	Leche bovina	Según analito	(56)
Estreptomycin	Inmunosensor óptico. Detección directa. Análisis de inhibición del anticuerpo	Leche pasteurizada	4.1 ng/mL	(57)

### Toxinas bacterianas y microorganismos

El aseguramiento de la calidad microbiológica de alimentos es un factor determinante dentro de los parámetros de seguridad alimentaria debido a las características de humedad y de nutrientes que poseen los alimentos y los piensos para animales, los cuales se convierten en el sitio ideal para el desarrollo y reproducción de bacterias, hongos, levaduras y protozoarios. Existen microorganismos con potencial patógeno directo, mientras que otros utilizan el alimento como nicho y generan toxinas para el sistema nervioso central de los humanos, con la capacidad de desencadenar un amplio número de intoxicaciones alimentarias.

Entre las toxinas de mayor cuidado se cuentan las producidas por hongos (micotoxinas), de gran impacto en la industria de cereales; las ficotoxinas propias de algunos productos marinos, las enterotoxinas producidas por bacterias, las fitotoxinas de material vegetal e incluso cualquiera de las anteriores utilizada con fines de bioterrorismo.

Los biosensores utilizados para el análisis directo de microorganismos patógenos en alimentos son de tipo inmunológico con transductores ópticos, piezoeléctricos, impedancia o bioluminiscentes, a la vez que también se han construido biosensores que permiten hacer determinaciones indirectas de microorganismos mediante técnicas

de marcaje isotópico y de fluorescencia (Véase tabla 6).

Un tópico de gran importancia en la tecnología de biosensores aplicada al control de calidad de alimentos, lo constituye su gran utilidad dentro del control de procesos en las diferentes líneas de producción en planta. Existen biosensores que permiten detectar en tiempo real, dentro de la cadena de producción, cambios en parámetros como el pH, la presión, la temperatura, la generación de sustancias volátiles, las concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono, cinéticas y procesos de monitorización de procesos de márgenes de seguridad muy estrechos. Al lado de los sistemas de análisis de peligros y control de puntos críticos, los biosensores permiten tomar la decisión en el momento oportuno, trazando y monitoreando procesos.

### Otras aplicaciones

La combinación de biosensores con secuencias de DNA y diferentes tipos de transductores, como los piezoeléctricos, constituye una potente herramienta para el análisis de organismos genéticamente modificados (64-65), los cuales tienen control riguroso en bloques económicos como la Unión Europea. Lo anterior se complementa con las técnicas de biología molecular, con lo cual se han obtenido grandes resultados en el análisis de virus y priones.



**Tabla 6.** Biosensores con aplicación en control microbiológico y toxicológico de alimentos.

Analitos	Biosensor: tipos y bases	Matriz	Sensibilidad	Referencia
<i>Enterotoxinas B</i>	Detección directa e indirecta por resonancia plásmica superficial por luz macromática según la medida angular	Leche	5ng/mL	(58) (59)
<i>Escherichia coli</i> <i>O157:H7</i>	Arreglo de biosensor con transducción eléctrica. Inmunoensayo. Medición y correlación en cambio de impedancia, correlacionado con la concentración del analito	Cárnicos, lácteos, zumos, lechuga	104-107 UFC/mL	(60)
<i>Salmonella typhimurium</i>	Interferómetro óptico. Guía de onda planar con dos microcanales con anticuerpos, uno recubierto con anticuerpos de Salmonella y el otro con inmunoglobulina G humanas como canal de referencia.	Pollo y huevos	1x10 <sup>5</sup> a 1x10 <sup>7</sup> UFC/mL	(61)
<i>fumonisin</i> y <i>aflatoxinas</i>	Biosensor de fibra óptica de onda evanescente. Competitivo para fumonisona B1 y no competitivo para aflatoxina B1.	Maíz	Fumonisin: 3,2 ppb Aflatoxina: 2 ppb	(62)
<i>Listeria monocitogenes</i>	Biosensor de fibra óptica. Anticuerpos policlonales inmovilizados en poliestireno, reacción biotina-estreptovidina. Confirmación con microscopia electrónica.	Embutidos	4.1 x 10 <sup>4</sup> UFC/mL	(63)

## CONCLUSIONES

El análisis de contaminantes químicos y biológicos constituye un reto analítico y social para las industrias de agroalimentos. Obtener resultados en forma oportuna permite tomar decisiones que garantizan la obtención de productos seguros e inocuos y, a la vez, ahorrar grandes sumas de dinero. Los métodos convencionales de análisis han evolucionado, pero el análisis químico en general contempla extensas y engorrosas etapas de tratamiento de muestro, extracción, limpieza, y validación de métodos analíticos; a su vez, los estudios microbiológicos comprenden procesos de cultivo, mantenimiento, nutrición de células e incubación que toman no horas sino días, lo que impide obtener resultados en tiempo real, hasta el punto que cuando se obtiene un resultado es probable que el producto se consumió en su totalidad, el proceso finalizó o incluso se haya puesto en riesgo la vida del consumidor. Los biosensores han llegado a ser una opción con gran selectividad, especificidad, amplio espectro, mínimo de pretratamiento, poca cantidad de muestra, fácil manejo, portátiles y automatizables, entre otras características.

## Referencias bibliográficas

- Turner AP, Newman JD. An introduction to biosensor. En: Biosensor for Food Analysis, T. W. Gateshead, Ed. London, U.K.: Athaenacum; 1998. p. 13–27.
- Clark LC, Lyons C. Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery. *Ann NY Acad Sci.* 1962; 102: 29-45.
- Narang U, Prasad PN, Bright FV. Glucose Biosensor Based on a Sol-Gel-Derived Platform. *Anal Chem.* 1994; 66 (19): 3139-3144.
- Pandey PC, Mishra AP. Conducting polymer-coated enzyme microsensor for urea. *Analyst.* 1988; 113 (2): 329–331.
- Patel PD. (Bio)sensors for measurement of analytes implicated in food safety: a review. *Trends in Analytical Chemistry.* 2002; 21 (2): 96–115.
- Mello LD, Kubota LT. Review of the use of biosensors as analytical tools in the food and drink industries. *Food Chem.* 2002; 77 (2): 237–256.
- Halamek J, Pribyl J, Makower A, Skladal P, Scheller FW. Sensitive detection of organophosphates in river water by means of a piezoelectric biosensor. *Anal Bioanal Chem.* 2005; 382 (8): 1904–11.
- Sippy N, Luxton R, Lewis RJ, Cowell DC. Rapid electrochemical detection and identification of catalase positive micro-organisms. *Biosens Bioelectron.* 2003; 18 (5-6): 741-749.
- da Silva EM, Soares AM, Moreno AJ. The use of the mitochondrial transmembrane electric potential as an effective biosensor in ecotoxicological research. *Chemosphere.* 1998; 36 (10): 2375-2390.
- Mei Y, Ran L, Ying X, Yuan Z, Xin S. A sequential injection analysis/chemiluminescent plant tissue-based biosensor system for the determination of diamine. *Biosens Bioelectron.* 2007; 22 (6): 871-876.
- Wang J. Nanomaterial-based amplified transduction of biomolecular interactions. *Small.* 2005; 1 (11): 1036-1043.
- Ramos MV, Sampaio AH, Cavada BS, Calvete JJ, Grangeiro TB, Debray H. Characterization of the sugar-binding specificity of the toxic lectins isolated from *Abrus pulchellus* seeds. *Glycoconi J.* 2001; 18 (5): 391-400.
- Bossi A, Bonini F, Turner AP, Piletsky SA. Molecularly imprinted polymers for the recognition of proteins: the state of the art. *Biosens Bioelectron.* 2007; 22 (6): 1131-1137.

14. Shriver-Lake LC, Turner S, Taitt CR. Rapid detection of *Escherichia coli* O157:H7 spiked into food matrices. *Anal Chim Acta*. 2007; 584 (1): 66-71
15. Mairal T, Cengiz Özalp V, Lozano Sánchez P, Mir M, Katakis I, O'Sullivan CK. Aptamers: molecular tools for analytical applications. *Anal Bioanal Chem*. 2008; 390 (4): 989-1007.
16. Sternesjö A, Gustavsson E. Biosensor analysis of beta-lactams in milk using the carboxypeptidase activity of a bacterial penicillin binding protein. *J AOAC Int*. 2006; 89 (3): 832-837.
17. Gambari R, Feriotta G. Surface plasmon resonance for detection of genetically modified organisms in the food supply. *J AOAC Int*. 2006; 89 (3): 893-897.
18. Wolken WA, Trampler J, van der Werf MJ. What can spores do for us? *Trends Biotechnol*. 2003; 21 (8): 338-345.
19. Pellestor F, Paulasova P. The peptide nucleic acids (PNAs), powerful tools for molecular genetics and cytogenetics. *Eur J Hum Genet*. 2004; 12 (9): 694-700.
20. Castillo M, Payne FA, Hicks CL, Laencina J, López MB. Effect of protein and temperature on cutting time prediction in goats' milk using an optical reflectance sensor. *J Dairy Res*. 2003; 70 (2): 205-215.
21. Ngundi MM, Shriver-Lake LC, Moore MH, Ligler FS, Taitt CR. Multiplexed detection of mycotoxins in foods with a regenerable array. *J Food Prot*. 2006; 69 (12): 3047-3051.
22. Rajan SC, Gupta BD. Surface plasmon resonance based fiber-optic sensor for the detection of pesticide. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2007; 123 (2): 661-666.
23. Bucur B, Mallat E, Gurban AM, Gocheva Y, Velasco C, Marty JL, et al. Strategies to develop malic acid biosensors based on malate quinone oxidoreductase (MQO). *Biosens Bioelectron*. 2006; 21 (12): 2290-2297.
24. Zór K, Gaspar S, Hashimoto M, Suzuki H, Csöregi E. High Temporal Resolution Monitoring of Fermentations Using an On-Line Amperometric Flow-Through Microdetector. *Electroanalysis*. 2007; 19 (1): 43-48.
25. Benilova IV, Soldatkin AP, Martelet C, Jaffrezic-Renault N. Nonfaradaic Impedance Probing of Potato Glycoalkaloids Interaction with Butyrylcholinesterase Immobilized onto Gold Electrode. *Electroanalysis*. 2006; 18 (19-20): 1950-1956.
26. Suwansa-Ard S, Kanatharana P, Asawatreratanakul P, et al. Semi disposable reactor biosensors for detecting carbamate pesticides in water. *Biosens Bioelectron*. 2005; 21 (3): 445-454.
27. Korpan YI, Raushel FR, Nazarenko EA, Soldatkin AP, Jaffrezic-Renault N, Martelet C. Sensitivity and Specificity Improvement of an Ion Sensitive Field Effect Transistors-Based Biosensor for Potato Glycoalkaloids Detection. *J. Agric. Food Chem*. 2006; 54 (3): 707-712
28. Jia Y, Qin M, Zhang H, Niu W, Li X, Wang L, et al. Label-free biosensor: a novel phage-modified Light Addressable Potentiometric Sensor system for cancer cell monitoring. *Biosens Bioelectron*. 2007; 22 (12): 3261-3266.
29. Wang P, Liu Q, Xu Y, Cai H, Li Y. Olfactory and taste cell sensor and its applications in biomedicine. *Sensors and Actuators A: Physical*. 2007; 139 (1-2): 131-138.
30. Álvarez M, Calle A, Tamayo J, Lechuga LM, Abad A, Montoya A. Development of nanomechanical biosensors for detection of the pesticide DDT. *Biosens Bioelectron*. 2003; 18 (5-6): 649-653.
31. Taniwaki M, Hanada T, Sakurai N. Device for acoustic measurement of food texture using a piezoelectric sensor. *Food Res Int*. 2006; 39 (10): 1099-1105.
32. Chang SM, Muramatsu H, Nakamura C, Miyake J. The principle and applications of piezoelectric crystal sensors. *Mater Sci Eng*. 2000; 12 (1-2): 111-123.
33. Najib FM, Zewar S, Abdulla AM. A new sensor for thermometric titrations. *Talanta*. 2007; 71(1): 141-148.
34. Basu AK, Chattopadhyay P, Roychudhuri U, Chakraborty R. A biosensor based on co-immobilized l-glutamate oxidase and l-glutamate dehydrogenase for analysis of monosodium glutamate in food. *Biosens Bioelectron*. 2006; 21 (10): 1968-1972.
35. Morales MD, González MC, Reviejo AJ, Pingarrón JM. A composite amperometric tyrosinase biosensor for the determination of the additive propyl gallate in foodstuffs. *Microchem J*. 2005; 80 (1): 71-78.
36. Konash A, Magner E. Characterization of an organic phase peroxide biosensor based on horseradish peroxidase immobilized in Eastman AQ. *Biosens Bioelectron*. 2006; 22 (1): 116-123.
37. Mak WC, Mui Y, Chan C, Kwong WK, Renneberg R. Novel biosensors for quantitative phytic acid and phytase measurement. *Biosens Bioelectron*. 2004; 19 (9): 1029-1035.
38. Kim M. Determining citrate in fruit juices using a biosensor with citrate lyase and oxaloacetate decarboxylase in a flow injection analysis system. *Food Chem*. 2006; 99 (4): 851-857.
39. Morales MD, Morante S, Escarpa A, González MC, Reviejo AJ, Pingarrón JM. Design of a composite amperometric enzyme electrode for the control of the benzoic acid content in food. *Talanta*. 2002; 57 (6): 1189-1198.
40. Schultheiss J, Jensen D, Galens R. Determination of aldehydes in food by high-performance liquid chromatography with biosensor coupling and micromembrane suppressors. *J Chromatogr A*. 2000; 880 (1-2): 233-242.
41. Basu AK, Chattopadhyay P, Roychoudhuri U, Chakraborty R. Development of cholesterol biosensor based on immobilized cholesterol esterase and cholesterol oxidase on oxygen electrode for the determination of total cholesterol in food samples. *Bioelectrochem*. 2007; 70 (2): 375-379.
42. Kriz K, Anderlund M, Kriz D. Real-time detection of L-ascorbic acid and hydrogen peroxide in crude food samples employing a reversed sequential differential measuring technique of the SIRE-technology based biosensor. *Biosens Bioelectron*. 2001; 16 (6): 363-369.
43. Pati S, Quinto M, Palmisano F, Zambinin PG. Determination of Choline in Milk, Milk Powder, and Soy Lecithin Hydrolysates by Flow Injection Analysis and Amperometric Detection with a Choline Oxidase Based Biosensor. *J Agric Food Chem*. 2004; 52 (15): 4638-4642.
44. Panfili G, Manzi P, Compagnone D, Scarciglia L, Palleschi G. Rapid assay of choline in foods using microwave hydrolysis and a choline biosensor. *J Agric Food Chem*. 2000; 48 (8): 3403-3407.
45. Rajendran V, Lrudayaraj J. Detection of glucose, galactose, and lactose in milk with a microdialysis-coupled flow injection amperometric sensor. *J Dairy Sci*. 2002; 85 (6): 1357-1361.
46. Romani A, Minunni M, Mulinacci N, Pinelli P, Vincieri FF, del Carlo M, et al. Comparison among differential pulse voltammetry, amperometric biosensor, and HPLC/DAD analysis for polyphenol determination. *J Agric Food Chem*. 2000; 48 (4): 1197-1203.
47. Williams KM, Westphal CD, Shriver-Lake LC. Determination of Egg Proteins in Snack Food and Noodles. *J AOAC*. 2004; 87 (6): 1485-1491.
48. Shriver LC, Rowe C, Ligler FS. Applications of Array Biosensor for Detection of Food Allergens. *J AOAC*. 2004; 87 (6): 1498-1502.
49. Nikolelis DP, Simantiraki MG, Christina G, Siontorou CG, Toth K. Flow injection analysis of carbofuran in foods using air stable lipid film based acetylcholinesterase biosensor. *Anal Chim Acta*. 2005; 537 (1-2): 169-177.
50. Gäberlein S, Knoll M, Spener F, Zaborosch C. Disposable potentiometric enzyme sensor for direct determination of organophosphorus insecticides. *Analyst*. 2000; 125 (12): 2274-2279.
51. Trojanowicz M. Determination of Pesticides Using Electrochemical Enzymatic Biosensors. *Electroanalysis*. 2002; 14 (19-20): 1311-1328.
52. Schulze H, Scherbaum E, Anastassiades M, Vorlová S, Schmid RD, Bachmann TT. Development, validation, and application

- of an acetylcholinesterase-biosensor test for the direct detection of insecticide residues in infant food. *Biosens Bioelectron.* 2002; 17 (11-12): 1095-1105.
53. Pogacnik L, Franko M. Determination of organophosphate and carbamate pesticides in spiked samples of tap water and fruit juices by a biosensor with photothermal detection. *Biosens Bioelectron.* 1999; 14 (6): 569-578.
  54. Pogacnik L, Franko M. Detection of organophosphate and carbamate pesticides in vegetable samples by a photothermal biosensor. *Biosens Bioelectron.* 2003; 18 (1): 1-9.
  55. Link N, Weber W, Fussenegger M. A novel generic dipstick-based technology for rapid and precise detection of tetracycline, streptomycin and macrolide antibiotics in food samples. *J Biotechnol.* 2007; 128 (3): 668-680.
  56. Mellgren C, Sternesjö A. Optical immunobiosensor assay for determining enrofloxacin and ciprofloxacin in bovine milk. *J AOAC Int.* 1998; 81 (2): 394-397.
  57. Baxter GA, Ferguson JP, O'Connor MC, Elliott CT. Detection of streptomycin residues in whole milk using an optical immunobiosensor. *J Agric Food Chem.* 2001; 49 (7): 3204-3207.
  58. Homola J, Dostálek J, Chen S, Rasooly A, Jiang S, Yee SS. Spectral surface plasmon resonance biosensor for detection of staphylococcal enterotoxin B in milk. *Int J Food Microbiol.* 2002; 75 (1-2): 61-69.
  59. Rasooly A. Surface plasmon resonance analysis of staphylococcal enterotoxin B in food. *J Food Prot.* 2001; 64 (1): 37-43.
  60. Radke SM, Alocilja EC. A high density microelectrode array biosensor for detection of *E. coli* O157:H7. *Biosens Bioelectron.* 2005; 20 (8): 1662-1667.
  61. Seo KH, Brackett RE, Hartman NF, Campbell DP. Development of a rapid response biosensor for detection of *Salmonella typhimurium*. *J Food Prot.* 1999; 62 (5): 431-437.
  62. Maragos CM, Thompson VS. Fiber-optic immunosensor for mycotoxins. *Nat Toxins.* 1999; 7 (6): 371-376.
  63. Geng T, Morgan MT, Bhunia AK. Detection of low levels of *Listeria monocytogenes* cells by using a fiber-optic immunosensor. *Appl Environ Microbiol.* 2004; 70 (10): 6138-46.
  64. Michelini E, Simoni P, Cevenini L, Mezzanotte L, Roda A. New trends in bioanalytical tools for the detection of genetically modified organisms: an update. *Anal Bioanal Chem.* 2008; 392 (3): 355-367.
  65. Elenis DS, Kalogianni DP, Glynou K, Ioannou PC, Christopoulos TK. Advances in molecular techniques for the detection and quantification of genetically modified organisms. *Anal Bioanal Chem.* 2008; 392 (3): 347-54.
  66. Xu J, Suárez D, Gottfried DS. Detection of avian influenza virus using an interferometric biosensor. *Anal Bioanal Chem.* 2007; 389 (4): 1193-1199.
  67. Soykut EA, Dudak FC, Boyaci IH. Selection of staphylococcal enterotoxin B (SEB)-binding peptide using phage display technology. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 370 (1): 104-108.
  68. Momcilovic D, Rasooly A. Detection and analysis of animal materials in food and feed. *J Food Prot.* 2000; 63 (11): 1602-1609.

**GRUPO DE EXTENSIÓN SOLIDARIA E INVESTIGACIÓN  
EN SEGURIDAD ALIMENTARIA PARA LA REGION  
VICERRECTORIA DE EXTENSION**

**Facultad de Química Farmacéutica**  
Departamento de Alimentos  
Universidad de Antioquia



**NUESTROS SERVICIOS**

- Asesoría técnica en procesos de alimentos a microempresas y vendedores ambulantes.
- Propuesta educativa para el fomento de hábitos de alimentación saludable en estudiantes de básica primaria y bachillerato (Media Técnica).
- Asesorías para comedores comunitarios y restaurantes escolares con énfasis en transformación de alimentos, apuntando a mejorar el consumo y la calidad de los nutrientes carenciales que padece nuestra población.
- Formulación y ejecución de proyectos comunitarios enfocados a la explotación de recursos agrícolas de la región.
- Capacitación en transformación de alimentos tales como: Yogur, Kumis, Queso Crema, Mermeladas, Compotas, Pulpas, entre otros.
- Asesoría empresarial en las buenas prácticas de manufactura.

**COORDINADORA: Karina Edith Motato Rocha**  
**kmotato@farmacia.udea.edu.co / Teléfono: 219-54-62**