

La sección CÓMO SE... incluye artículos dedicados a la generación de habilidades en el laboratorio, o al conocimiento de las técnicas para el análisis y la síntesis químicos.

Los sensores químicos: una aportación a la instrumentación analítica

Margarita Rosa Gómez Moliné¹ y Salvador Alegret²

Abstract (Chemical sensors: a contribution to analytical instrumentation)

A brief introduction to the science and technology of chemical sensors is presented. Complementary concepts such as computers and sensors, chemical sensors and biosensors, receptors and transducers, and methodologies and technologies are discussed and their relationships are made clear in order to delimit the scope of this new R&D field. Finally, a short description about current research on chemical sensors and biosensors carried out in Catalonia (Spain) and Mexico is commented.

Computación y sensores

Los sensores químicos existen desde hace mucho tiempo. Se han estudiado muy a fondo y tienen un gran campo de aplicación. Se conocen bien los electrodos redox, los electrodos selectivos de iones, especialmente el de pH, y otros tipos de detectores asociados con la instrumentación analítica.

Desde la llegada y propagación de las computadoras se han impulsado de manera sistemática la investigación y el desarrollo del campo de los sensores, tanto físicos como químicos, debido a la extraordinaria innovación que representa el seguimiento continuo mediante computadora de los parámetros físicos y químicos de un proceso complejo y, como consecuencia, la posibilidad de intervenir en el control del mismo.

Los sistemas informáticos redescubrieron los sensores, especialmente los químicos, de tal forma que estos sistemas se han integrado apoyándose entre sí, ya que representan un nuevo concepto dentro del campo de la instrumentación.

Sensores químicos y biosensores

Un sensor químico está formado por dos partes. Un elemento de reconocimiento molecular que interactúa selectivamente con un determinado componente de la muestra y un elemento instrumental formado básicamente por un "transductor" de la señal producida cuando reconoce la molécula (figura 1).

Ambas partes puede encontrarse físicamente separadas o integradas en el transductor. Éste, según el caso, convierte las señales primarias de reconocimiento (eléctricas, ópticas, térmicas o de masa) en señales secundarias, normalmente de campo eléctrico.

Esta configuración tan simple de reconocimiento y transducción es la que ha permitido el diseño de una instrumentación con características prácticas e innovadoras en el campo del análisis químico.

El aspecto fundamental de este diseño es la generación de una señal suficientemente intensa entre el sustrato (analito) y un receptor selectivo de éste (elemento de reconocimiento molecular). Mientras más simple y confiable sea el proceso de reconocimiento, más lo será el dispositivo resultante. Los

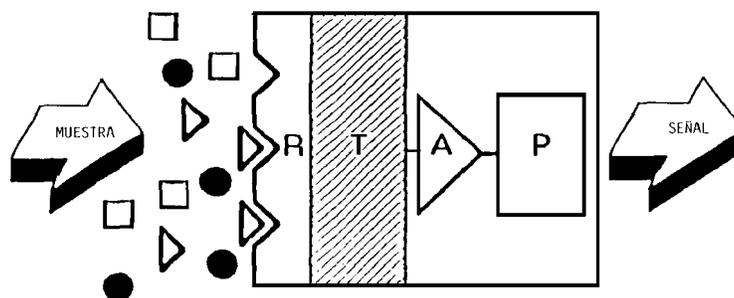


Figura 1. Diagrama esquemático del funcionamiento de un sensor químico. El sistema de reconocimiento o receptor (R) sólo reconoce un componente de la muestra. La señal proveniente del proceso de reconocimiento se convierte en una señal eléctrica mediante el transductor (T); esta señal es amplificada y condicionada en (A) y posteriormente procesada y presentada en forma digital (P). El receptor puede interactuar con el analito mediante mecanismos físicos, químicos o biológicos.

¹ Profesora de Química de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México.

² Catedrático de Química Analítica de la Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Cataluña (España).

Recibido: 22 de octubre de 1996.

Aceptado: 5 de junio de 1997.

demás aspectos asociados al proceso y al sensor, como la conversión (transducción) de las señales primarias en otras señales más idóneas para su procesamiento, transmisión o almacenaje, son igualmente importantes, pero ya poseen un tratamiento mucho más desarrollado y efectivo gracias a los adelantos constantes y continuos de la micro y optoelectrónica.

La investigación y el desarrollo de los sensores químicos están dirigidos, principalmente, a la obtención de receptores cada vez más selectivos de iones y, especialmente, de moléculas.

También es necesario inmovilizar los receptores sobre los transductores más adecuados, sin que unos ni otros pierdan sus características funcionales. Hay todo un espectro de posibilidades de inmovilización de receptores sobre los transductores; desde inmovilizaciones simples por adsorción, retención del receptor en un gel o una matriz polimérica o por entrecruzamientos de los receptores entre sí mediante agentes bifuncionales, hasta inmovilizaciones complejas por unión covalente entre el receptor y el transductor.

Se abre un campo de posibilidades en el desarrollo de nuevos transductores mediante nuevos materiales de complejidad creciente. De todas formas, la clave es poder disponer de materiales de reconocimiento suficientemente selectivos: ligantes macrocíclicos, ionóforos, polímeros cerámicos, materiales compuestos, etcétera, con modificaciones estructurales o de superficie de la matriz; de materiales que reconozcan determinados sustratos sea cual fuera el mecanismo (adsorción, difusión, reacción, catálisis, etcétera).

Hasta ahora, los receptores sintéticos, en general, presentan un grado de reconocimiento limitado. A pesar de esto, se consiguen cada vez más materiales adecuados para el desarrollo de sensores en aplicaciones muy concretas.

Esta limitación hizo que se considerara la posibilidad de diseñar transductores con materiales biológicos de reconocimiento molecular (biorreceptores (tabla 1), mucho más selectivos que los de tipo sintético. Estos sensores químicos que incorporan materiales biológicos en su construcción se conocen como *biosensores*. Por lo tanto, biosensor no quiere decir un sensor de sustancias biológicas, sino un sensor constituido por elementos biológicos (figura 2). Esto ha sido muy innovador, tanto en el campo de los sensores químicos como en la instrumentación analítica general.

Tabla 1. Identificación molecular de sistemas biológicos.

Biorreceptores	Sustratos
Enzimas, microorganismos	Sustratos
Tejidos de animales o plantas	
Anticuerpos	Antígenos, haptenos
Quimiorreceptores	Agonistas
Receptores	Hormonas
Lecitinas	Oligosacáridos
Avidina	Biotina
ADN	ADN, ARN

Los biosensores son piezas clave de lo que ya se conoce como bioinstrumentación analítica. Constituyen un campo multidisciplinario de investigación y desarrollo (I&D) y un mercado muy atractivo. Originalmente, la investigación en este campo provenía del área biomédica. Por ejemplo, el mercado clínico, que es el más importante entre los mercados de los análisis químicos, es un mercado receptivo de dispositivos simples fáciles de usar, a pesar de su corta vida o incluso de un solo uso. Es un mercado suficientemente grande para recuperar las inversiones efectuadas en un corto plazo. El biosensor fue diseñado para ganar el mercado de los análisis o pruebas clínicas efectuadas fuera del laboratorio, realizadas en la consulta médica o por el mismo paciente, como el conocido biosensor para glucosa en sangre para el control de la diabetes. Se puede asegurar que los biosensores, gracias a su conexión natural con el potente mercado que les corresponde, han conseguido un nivel de I&D mucho más maduro que el de los sensores químicos convencionales, cuyas inversiones en el desarrollo proporcionan un retorno del capital mucho más lento.

Actualmente los biosensores no son patrimonio exclusivo de la investigación biomédica. La industria alimentaria demanda métodos rápidos para estimar la caducidad, el deterioro o la contaminación de los alimentos. A la industria en general, y a la biotecnología en particular, les es necesario controlar de manera confiable los productos en medios muy complejos. Las políticas de control ambiental generan necesidades analíticas muy particulares sobre contaminantes con estructuras muy variadas.

En definitiva, hay una demanda de información analítica sobre sistemas muy complejos y condiciones muy particulares. Los biosensores, dentro de este

contexto de los sensores químicos, pueden ayudar a paliar las limitaciones existentes en términos de rapidez, continuidad, proceso, confiabilidad, ubicuidad, costo, calidad, compatibilidad, adaptabilidad, tamaño, esterilidad, etcétera.

Unos y otros determinan las diferentes estrategias actuales en la construcción de biosensores. Un biosensor es un sensor químico (figura 1) cuya parte receptora es un material biológico para el reconocimiento molecular (tabla 1).

Receptores y transductores

El componente receptor de un sensor químico transforma selectivamente determinada información química, contenida en una muestra, en una forma de energía susceptible de ser medida por el transductor. El componente transductor es un dispositivo capaz de transformar la energía que codifica la información química procedente de la muestra en una señal analítica útil. El transductor, por sí mismo, no requiere ser selectivo.

El componente receptor puede interactuar con el analito mediante un mecanismo físico sin que haya una reacción; es el caso en que detectamos la interacción analito-receptor. Por ejemplo, un cambio en la absorbancia, en el índice de refracción, en la conductividad, en la temperatura o en la masa. Más común es que el receptor reconozca al analito a partir de una reacción química o bioquímica. En muchos casos no es posible distinguir si el receptor opera bajo un principio físico o químico, como en el caso de los sensores basados en procesos de adsorción.

Se conoce la selectividad limitada de la mayoría de las reacciones utilizadas en el análisis químico, que obliga a tratar previamente la muestra, a fin de eliminar las interferencias. Este hecho ha ocasionado que sólo un número reducido de reacciones químicas sean aprovechadas como sistemas receptores en los sensores químicos, ya que éstos se diseñan para funcionar en determinaciones directas, sin tratamiento de la muestra.

Desde la década pasada, usando en forma muy elegante procedimientos sintéticos de arquitectura molecular, se han obtenido reactivos muy innovadores, formadores selectivos de complejos receptor-analito (*host-guest*), cuando las especies implicadas se complementan en forma y dimensiones (geometría) y en grupos enlazantes (energía). Desde entonces se ha sintetizado un gran número de moléculas receptoras de cationes (iones metálicos, amonio, bipyridi-

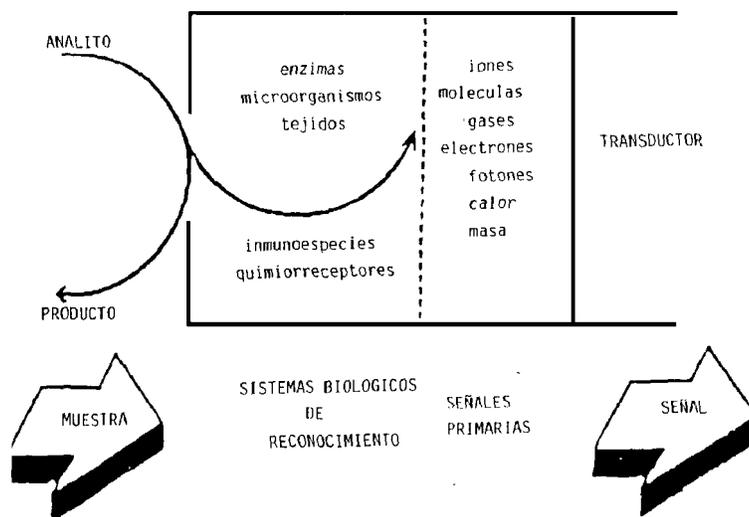


Figura 2. Principales sistemas biológicos de reconocimiento molecular (biorreceptores) y tipos de señales asociadas a los procesos de reconocimiento.

nio, etcétera) y en menor número de aniones (iones haluro, sulfato, fosfato, sulfuro, carboxilatos, etcétera) o de moléculas neutras (por ejemplo, dióxido de azufre o de carbono, halometanos e hidrocarburos aromáticos). Éste es el campo de las moléculas receptoras con topologías especiales, con cavidades hidrofílicas bidimensionales (como los poliéteres macrocíclicos) o tridimensionales (ligantes macrobíclicos como los criptandos o los esferandos) o con cavidades lipofílicas (como los ciclofanos, los calixrenos, los cavitandos, los criptofanos o las ciclodextrinas). El gran esfuerzo que representa la obtención de estas moléculas ha sido aplicado, en parte, en la construcción de sensores químicos.

Se sabe, por otra parte, que el reconocimiento molecular es la base de la organización y la comunicación biológicas. La comunicación química entre células y órganos mediante sistemas moleculares complementarios es un proceso de vital importancia, responsable de la organización y la protección de los organismos y de la regulación de su metabolismo. Este tipo de reconocimiento, optimado por la evolución biológica, es el que se ha estado utilizado para el desarrollo de los sensores (tabla 1).

Efectivamente, las interacciones entre enzimas y sustratos o inhibidores, entre anticuerpos y antígenos o haptenos, entre diversos receptores y hormonas, fármacos y neurotransmisores, y entre fragmentos de ADN, entre otras, han servido de modelo a variados sistemas de biosensores, algunos ya co-

mercializados, especialmente los biosensores enzimáticos y, en menor importancia, los inmunosensores.

Habiendo comentado ya la parte receptora de naturaleza física, química o biológica, es menester decir que se acostumbra clasificar a los sensores según el principio de funcionamiento de su componente transductor.

Recientemente la IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) ha dado pautas concretas para clasificar los sensores químicos, según el mecanismo de transducción, en:

1. DISPOSITIVOS ÓPTICOS. Transforman cambios de fenómenos ópticos, resultado de una interacción del analito con la parte receptora. La aplicación de muchos de estos fenómenos a los sensores químicos ópticos ha sido posible gracias al uso de fibras ópticas en sus diferentes configuraciones. Estos dispositivos también se conocen como "optodos". Se pueden clasificar de acuerdo con el tipo de propiedad medida, que puede ser:

a) Absorbancia, medida en un medio transparente, causada por la absorción del propio analito o debida a una reacción de éste con un indicador adecuado.

b) Reflectancia, medida en un medio no transparente, usualmente con un indicador inmovilizado.

c) Luminiscencia, basada en la medida de la intensidad de la luz emitida por una reacción química en el sistema receptor.

d) Fluorescencia, medida como el efecto positivo de emisión causado por una irradiación. También puede ser la base de los dispositivos de amortiguamiento selectivo (*quenching*) de la fluorescencia.

e) Índice de refracción, medido como resultado de un cambio en la composición de la solución. Puede incluir también un efecto de resonancia de plasmones superficiales.

f) Efecto optotérmico, basado en la medida del efecto térmico causado por la absorción de la luz.

g) Dispersión de la luz, con base en los efectos causados por partículas de dimensiones definidas presentes en la muestra.

2. DISPOSITIVOS ELECTROQUÍMICOS. Transforman en una señal útil el efecto de la interacción electroquímica entre el analito y el electrodo. Estos efectos pueden ser estimulados eléctricamente o pueden ser el resultado de la interacción espontánea (en condi-

ciones de corriente nula). Estos dispositivos se pueden clasificar también como:

a) Sensores voltamperométricos, que incluyen los dispositivos amperométricos, en los cuales la corriente medida puede ser continua o alterna. En este subgrupo se pueden incluir, también, los sensores basados en electrodos químicamente inertes, electrodos químicamente activos y electrodos modificados, así como los sensores que cuenten con una fuente externa de corriente o sin ella (sensores galvánicos).

b) Sensores potenciométricos, en los cuales el potencial del electrodo indicador (electrodo selectivo de iones, electrodo redox, electrodo metal/óxido de metal) se compara con el del electrodo de referencia.

c) Transistores de efecto de campo sensibilizados químicamente (*chemically sensitized field effect transistor*, CHEMFET), en los cuales el efecto de la interacción entre el analito y el recubrimiento activo se transforma en un cambio de corriente entre la fuente y el drenador del transistor. Las interacciones entre el analito y el recubrimiento activo son, desde el punto de vista químico, similares a las que se encuentran en los sensores potenciométricos selectivos de iones.

d) Sensores potenciométricos de gases de electrolito sólido, diferentes de los sensores potenciométricos ya citados, ya que están constituidos por electrolitos sólidos, trabajan a altas temperaturas y se aplican normalmente a la medición de gases.

3. DISPOSITIVOS ELÉCTRICOS. Se basan en mediciones en las que no se llevan a cabo procesos electroquímicos y la señal es producida como consecuencia del cambio en las propiedades eléctricas causadas por la interacción del analito con el dispositivo. Es el caso de los dispositivos conocidos como:

a) Sensores de metal-óxido-semiconductor, empleados principalmente como detectores de gases y basados en procesos redox reversibles del analito gaseoso.

b) Sensores de semiconductor orgánico, basados en la formación de complejos de transferencia de carga que modifican la densidad de los portadores de carga.

c) Sensores de conductividad electrolítica.

d) Sensores de permitividad eléctrica.

4. DISPOSITIVOS SENSIBLES A LA MASA. Transforman un cambio de masa sobre una superficie, especial-

mente modificada, en un cambio de una propiedad del material de soporte. El cambio de masa se debe a la acumulación de analito. Se conocen dispositivos de este tipo, tales como:

a) Dispositivos piezoeléctricos, usados principalmente para obtener muestras en fase gaseosa, pero también en disolución, basados en el cambio de frecuencia de un oscilador de cuarzo. El cambio es causado por la adsorción del analito sobre la placa de cuarzo del oscilador.

b) Dispositivos de onda acústica superficial, basados en la modificación de propagación de una onda acústica generada en la superficie de un material piezoeléctrico, cuya modificación depende del depósito de una masa definida de analito.

5. DISPOSITIVOS MAGNÉTICOS. Se basan en el cambio de las propiedades paramagnéticas del gas que se va a analizar. Este grupo está representado por cierto tipo de monitores de oxígeno.

6. DISPOSITIVOS TERMOMÉTRICOS. Se basan en la medida de los efectos de calor de determinadas reacciones químicas o de adsorciones en las que interviene el analito. En este grupo los efectos del calor se pueden medir de diversas formas; por ejemplo, en los llamados sensores catalíticos, el calor de una reacción de combustión o enzimática se mide mediante un termistor. Los dispositivos basados en la medición de los efectos optotérmicos ya discutidos anteriormente entre los dispositivos ópticos, pueden clasificarse alternativamente en este grupo.

7. DISPOSITIVOS RADIOMÉTRICOS. Basados en la medición de propiedades de las radiaciones, como por ejemplo, radiaciones X, beta o gamma, que pueden ser la base de un sensor químico siempre que se utilicen para la determinación de la composición química.

Metodología y tecnologías

Hemos de estar conscientes de que, independientemente de las posibles realizaciones comerciales, actualmente la metodología analítica de los sensores químicos y en especial los biosensores, se ha propagado extensamente debido a su simplicidad; en algunos casos son los mismos laboratorios quienes construyen sus propios sensores para aplicaciones muy particulares.

Con base en todo lo dicho hasta el momento, puede verse que los sensores químicos son ideales para ser utilizados en mediciones directas, es decir,

sin un tratamiento preliminar de la muestra. Son particularmente adecuados en los procesos industriales, sin necesidad de tomar muestras, *in situ* o en organismos vivos. Todo esto se conoce como metodología *in line*. Por ser portátiles y robustos, los sensores químicos también son apropiados en mediciones de procesos, junto a reactores industriales o en circunstancias especiales, como son los laboratorios móviles, las ambulancias, las visitas médicas, junto a las camas de los hospitales y en circunstancias *ex vivo*.

Este tipo de situaciones son las que han originado procedimientos de medición y diseños de instrumentación globalmente conocidos como *on line*. Los sensores pueden usarse solos, como en los casos citados, o formando la parte detectora de instrumentos más complejos. Estos instrumentos, o únicamente el sensor, pueden conectarse de algún modo con el proceso a seguir o controlar muestras en forma continua. Es decir, el sensor está acompañado de un sistema de toma de muestras automatizado. A esta metodología analítica y a los instrumentos relacionados se les conoce como *in line*.

También se mencionó que los sensores químicos pretenden ser instrumentos de utilización masiva, de uso personal, que en ocasiones se usan una sola vez. Por lo tanto, la investigación y el desarrollo de los sensores químicos y los biosensores va dirigida hacia diseños compatibles con tecnologías que posibiliten una gran producción de dispositivos a bajo costo. En este sentido, tiene una gran importancia el hecho de que los sensores se puedan desarrollar con tecnologías planas, de capas delgadas microlitográficas, como las que se utilizan en la fabricación de dispositivos microelectrónicos y en circuitos impresos. Eventualmente, también pueden desarrollarse sensores planos de capas gruesas, que no requieran inversiones muy elevadas, como los producidos con técnicas serigráficas. Incluso tendrán un papel importante, en un futuro inmediato, en la industria de las telecomunicaciones, poniendo a su alcance los sistemas de transmisión de datos con nuevos tipos de fibras ópticas y *chips* optoelectrónicos para el desarrollo de sensores ópticos de bajo costo.

Investigación y desarrollo

La investigación y el desarrollo de los sensores químicos, y especialmente de los biosensores, está muy desarrollada en Estados Unidos y en Japón. Estos dos países son los líderes en este campo y no es de extrañar que las versiones comerciales que se intro-

ducen en el mercado tengan esas procedencias. Existe en Europa una investigación básica y aplicada en todo tipo de sensores químicos y biosensores, pero las versiones comerciales europeas son todavía inexistentes.

En España existen diversos grupos de investigación con una gran variedad de aplicaciones, por ejemplo:

- En la Universidad Politécnica de Valencia, A. Montoya trabaja en la obtención de anticuerpos y desarrollo de los correspondientes inmunosensores.
- En Cataluña, en el Centro de Investigación y Desarrollo (CSIC), Barcelona, D. Barceló investiga la determinación de pesticidas y otros compuestos de interés ambiental.
- En el Instituto de Ciencia de los Materiales (CSIC), Bellaterra, J. Casabó trabaja en sensores potenciométricos basados en membranas.
- En la Universidad Politécnica de Cataluña, J. Calderer estudia sensores ópticos de silicio y J.L. Cortina sensores ópticos basados en reacciones químicas.
- En la Universidad de Barcelona, R. Tauler y E. Casassas laboran sobre sensores ópticos aplicados a la quimiometría, J. Capmany con transistores de silicio amorfo en capa delgada y J. Morante con caracterización de sensores.
- En el Centro Nacional de Microelectrónica (Bellaterra), J. Bausells y J. Esteve lo hacen en microsensores de silicio.
- El grupo de Sensores y Biosensores de la Universidad Autónoma de Barcelona (Bellaterra), fundado en 1985, ha desarrollado sensores electroquímicos y ópticos, así como materiales compuestos conductores, y los ha aplicado al desarrollo de sensores potenciométricos de membrana, sensores voltamperométricos y sensores basados en transistores de efecto de campo sensibles químicamente, con un énfasis especial en su conversión en biosensores y su inserción en sistemas automatizados de análisis. El grupo está formado por S. Alegret, J. Bartrolí, J. Alonso y E. Martínez-Fábregas.

En la República Mexicana existen grupos de trabajo en:

- El Centro de Investigación y Estudios Avanzados (CINVESTAV) del Instituto Politécnico Nacional (IPN) con L. Leija y P. R. Hernández Rodríguez.
- La Universidad Autónoma Metropolitana (UAM), con M. T. Ramírez.
- El Instituto Tecnológico de la Laguna, Torreón. (Coahuila) con F. Valdés Perezgaga. (Estos tres grupos trabajan en colaboración con el Grupo de Sensores y Biosensores de la Universidad Autónoma de Barcelona).
- El Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y en Sistemas (UNAM), con R. Tovar.

Agradecimientos

M. R. Gómez agradece a María Luisa Arias, jefa de la División de Ciencias Químicas y Biológicas; a Berta Rodríguez, jefa del Departamento de Ciencias Químicas, y a Arnulfo G. Romero Uscanga, jefe de la Sección de Química Analítica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la UNAM, el apoyo y las facilidades para organizar el Primer Curso sobre Construcción, Evaluación y Aplicación de Nuevos Electrodo Selectivos de Iones.

S. Alegret agradece el soporte económico recibido de la CIRIT, Barcelona, y de la CICYT, Madrid. ▀

Bibliografía

- Alegret, S., *Sobre senyals, sensors é altres aspectes de l'anàlisi química*, Institut d'Estudis Catalans, Barcelona, 1992.
- Arnold, M. A., y Meyerhoff, M. E., Recent advances in the development and analytical applications of biosensing probes. *CRC Critical Rev. Anal. Chem.*, **20**, 149-169, 1988.
- Edmons, T. S. (ed.), *Chemical Sensors*, Blackie and Son, Glasgow, 1988.
- Gopel, W., Jones, T. A., Kleitz, M., Lundstrom, I. y Seiyama, T. (eds.), "Chemical and Biochemical sensores, Partes I y II", en: Gopel, W., Hesse, J. y Zemel, J.N. (eds.), *Sensors: a comprehensive survey*. **3**. VCH, Weinheim, 1992.
- Hall, E.A., *Biosensors*, Milton Keynes, Open University Press, 1990.
- Janata, J., *Principles of chemical sensors*, Plenum Press, Nueva York, 1989.
- Turner, A. P. T., Karube, I y Wilson, G. S. (eds.), *Biosensors, Fundamentals and Applications*, Oxford University Press, 1987.