



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA DE FÍSICA

“INVESTIGACIÓN ACERCA DE LA EFECTIVIDAD EN EL DESARROLLO DE APLICACIONES Y DISPOSITIVOS EN EL CAMPO TECNOLÓGICO USANDO MATERIALES BASADOS EN GRAFENO CONTRA EL VIRUS SARS-COV-2 (COVID-19)”

Trabajo de Titulación

Tipo: Proyecto de Investigación

Presentado para optar el grado académico de:

BIOFÍSICO

AUTOR: DANIEL ALEJANDRO MENA LIZANO

DIRECTORA: Ing. GABRIELA TUBÓN USCA, PhD.

Riobamba – Ecuador

2021

© 2021, Daniel Alejandro Mena Lizano

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho del Autor.

Yo, DANIEL ALEJANDRO MENA LIZANO, declaro que el presente trabajo de titulación es de mi autoría y los resultados del mismo son auténticos. Los textos en el documento que provienen de otras fuentes están debidamente citados y referenciados.

Como autor asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este trabajo de titulación; el patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Riobamba, 10 de septiembre de 2021



Daniel Alejandro Mena Lizano

070450873-8

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA DE BIOFÍSICA

El Tribunal del Trabajo de Titulación certifica que: El trabajo de Titulación; Tipo: Proyecto de Investigación, **“INVESTIGACION ACERCA DE LA EFECTIVIDAD EN EL DESARROLLO DE APLICACIONES Y DISPOSITIVOS EN EL CAMPO TECNOLÓGICO USANDO MATERIALES BASADOS EN GRAFENO CONTRA EL VIRUS SARS-COV-2 (COVID-19)”**, realizado por el señor: DANIEL ALEJANDRO MENA LIZANO, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Trabajo de Titulación, el mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal Autoriza su presentación.

	FIRMA	FECHA
Mat. Marcelo Cortez Bonilla, Mgs PRESIDENTE DEL TRIBUNAL	 <p>Firmado digitalmente por LUIS MARCELO CORTEZ BONILLA Nombre de reconocimiento (DN): c. EC, o. BANCO CENTRAL DEL ECUADOR, ou=ENTIDAD DE CERTIFICACION DE INFORMACION- COBCE-I-QUITO, serialNumber=0000497075, cn=LUIS MARCELO CORTEZ BONILLA Fecha: 2021.10.12 14:46:02 -05'00'</p>	10-09-2021
Ing. Gabriela Viviana Tubón Usca, PhD DIRECTORA DE TRABAJO DE TITULACIÓN	 <p>Firmado electrónicamente por: GABRIELA VIVIANA TUBON USCA</p>	10-09-2021
Dr. Richard Pachacama Choca, Mgs MIEMBRO DEL TRIBUNAL	 <p>Firmado digitalmente por RICHARD WILLIANS PACHACAMA CHOCA Versión de Adobe Acrobat Reader: 2021.007.20095</p>	10-09-2021

DEDICATORIA

El presente trabajo de titulación dedico principalmente a Dios, quien con su infinito amor y bondad me ha dado la sabiduría para culminar con éxito una etapa más en mi vida.

A mis padres Edgar Omero Mena Liger e Irene Maricela Lizano Moreno, por ser mi mayor ejemplo a seguir y haberme forjado como la persona que soy hoy en día, sobre todo a mi madre quien a lo largo de este camino ha sido mi mayor contención, con su esfuerzo, palabras de aliento y amor. A mi hermano Edgar Saul. A mis ángeles en el cielo, mi abuelita Blanquita y mi tía Mariela, quienes con sus sabios consejos supieron inculcarme la importancia que tiene el superarse académicamente.

Daniel M.

AGRADECIMIENTO

Principalmente agradecemos a Dios por darme salud y vida, permitiéndome culminar con éxito un peldaño más en mi etapa profesional y a mis familiares por ser un pilar fundamental en cada paso dado.

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo por ser mi segundo hogar; permitiéndome encontrar grandes amigos con quien viví momentos muy gratos y sobre todo por formarnos académicamente para servir a la sociedad con ética y responsabilidad.

Agradezco a todos los docentes que impartieron su sabiduría a lo largo de nuestra trayectoria estudiantil. De manera especial agradecer a la Ing. Gabriela Tubón; directora del Trabajo de Titulación, y a el Dr. Richard Pachacama; Miembro del Tribunal por su ayuda incondicional para la culminación de este Trabajo de Titulación.

Daniel M.

TABLA DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS.....	viii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	ix
ÍNDICE DE ANEXOS.....	x
ABREVIATURAS.....	xi
RESUMEN.....	xii
SUMMARY.....	xiii
INTRODUCCIÓN.....	1

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL.....	3
1.1. Antecedentes.....	3
1.2. Planteamiento del problema.....	4
1.3. Justificación.....	6
1.4. Objetivos.....	7
1.4.1. Objetivo General.....	7
1.4.2. Objetivos Específicos.....	7
1.5. Marco teórico.....	7
1.5.1. SARS- CoV-2.....	7
1.5.1.1. Estructura.....	7
1.5.1.2. Origen.....	8
1.5.1.3. Sintomatología.....	8
1.5.1.4. Transmisión.....	9
1.5.1.5. Detección.....	9
1.5.2. Biosensor.....	10
1.5.3. Estado del arte del grafeno.....	11
1.5.3.1. Grafeno monocapa.....	11
1.5.3.2. Óxido de grafeno.....	11
1.5.3.3. Oxido de grafeno reducido.....	14
1.5.3.4. Propiedades fisicoquímicas.....	15
1.5.3.5. Enfoque molecular.....	17
1.5.4. Aproximación de enlace fuerte.....	18
1.5.4.1. Definición conceptual.....	18
1.5.4.2. Formulación matemática de la aproximación de enlace fuerte.....	19
1.5.5. Propiedades electrónicas del grafeno.....	20

1.5.5.1.	<i>Estructura de bandas de grafeno</i>	20
1.5.5.2.	<i>Fermiones de Dirac</i>	22
1.5.6.	<i>Propiedades mecánicas del grafeno</i>	23
1.5.6.1.	<i>Rigidez</i>	24
1.5.6.2.	<i>Tenacidad a fracturas</i>	24
1.5.7.	<i>Nanomateriales basados en grafeno como biosensor</i>	25
1.5.7.1.	<i>Inmunosensores electroquímicos a base de grafeno</i>	25
1.5.7.2.	<i>Genosensores electroquímicos a base de grafeno</i>	26
1.5.8.	<i>Propiedades antivirales del grafeno</i>	27
1.5.8.1.	<i>Recubrimientos a base de grafeno</i>	27
1.5.8.2.	<i>Filtros de aire a base de grafeno</i>	28
1.6.	Bases Conceptuales	28

CAPÍTULO II

2.	METODOLOGÍA	30
2.1.	Tipo de investigación	30
2.2.	Diseño de la investigación	30
2.2.1.	<i>Revisión bibliográfica</i>	30
2.2.2.	<i>Análisis de la información</i>	31
2.2.3.	<i>Propuesta final</i>	31
2.2.4.	<i>Operacionalización de los objetivos</i>	32
2.2.5.	<i>Localización del Estudio</i>	36
2.2.6.	<i>Población de Estudio</i>	36
2.2.7.	<i>Tamaño de la muestra</i>	36
2.2.8.	<i>Técnicas de recolección de datos</i>	36
2.2.9.	<i>Análisis Estadístico</i>	37

CAPÍTULO III

3.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	38
----	---	----

	CONCLUSIONES	43
--	---------------------------	----

	RECOMENDACIONES	44
--	------------------------------	----

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-3: Nombres genéricos para referirse a los dispositivos basados en grafeno	38
Tabla 2-3: Tipo de grafeno utilizado en biosensores.	39
Tabla 3-3: Cantidad y nombres de los analitos detectados por los biosensores.	40
Tabla 4-3: Tiempos reportados en las investigaciones de los biosensores basados en grafeno.	40
Tabla 5-3: Límites de detección de los biosensores basados en grafeno	41
Tabla 6-3: Precio de los biosensores basados en grafeno	41

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-1: Imágenes SEM de (a) GO y (b) grafeno. (c) Isotermas de adsorción/ desorción de nitrógeno (77 K). (d) Distribución del tamaño de poro de DFT.	13
Figura 2-1: Variaciones del modelo de Lerf-Klinowski.....	14
Figura 3-1: Diferencias estructurales básicas de los materiales de grafeno.	17
Figura 4-1: Nuevas dimensiones para el carbono.....	17
Figura 5-1: Los enlaces σ explican la gran resistencia del grafeno.	18
Figura 6-1: Los enlaces π explican la gran resistencia del grafeno.....	18
Figura 7-1: Estructura geométrica del grafeno y su primera zona de Brillouin.	20
Figura 8-1: Dispersión electrónica del grafeno. Zoom de los conos de Dirac.	21
Figura 9-1: Representación experimental de la existencia de fermiones Dirac.	23

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo A: Artículo científico de revisión presentado por el autor

ABREVIATURAS

RE	Electrodo de referencia
WE	Electrodo de trabajo
CE	Contra electrodo
rGO	Óxido de grafeno reducido
G	Grafeno monocapa
GO	Óxido de grafeno
GNP	Nanoplaquetas de grafeno
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
S	Electrodo de fuente
D	Electrodo de drenaje
G	Electrodo de compuerta
LFA	Prueba de antígeno de flujo lateral
G-FET	Transistores efecto campo basados en grafeno
LEG	Grabado con láser
PBS	Ácido pirenobutírico
RBD	Dominio receptor-obligatorio del SARS-COV-2
SEM	Microscopio electrónico de barrido
TEM	Microscopio electrónico de transmisión
XPS	Espectroscopia de fotoelectrones emitidos por rayos X
AFM	Microscopio de fuerza atómica

RESUMEN

El presente trabajo de investigación tuvo como finalidad comparar y estudiar la efectividad de dispositivos basados en grafeno o derivados de este, para detectar el SARS-COV-2, tomando en cuenta las extraordinarias propiedades fisicoquímicas y electrónicas de este nanomaterial. Se realizó una investigación exhaustiva para analizar cómo el grafeno y sus derivados pueden usarse en dispositivos biomédicos, biosensores para detectar virus. También se analizó la estructura, modo de infección y características del coronavirus tipo 2. Se utilizaron 137 fuentes académicas de información confiable, la gran parte publicaciones indexadas en revistas de alto impacto, y material bibliográfico complementario. Para filtrar la información se seleccionaron siete dispositivos reportados en artículos científicos, seis publicados en el 2020 y uno en el 2021. Para caracterizar y estudiar la efectividad de cada uno de ellos se establecieron seis parámetros: tipo de grafeno, tiempo de detección, límite de detección, cantidad de analitos detectados y costo. Con estos indicadores se pudo realizar un análisis en el cual se identificó el dispositivo desarrollado por investigadores de Caltech como el más eficiente, este consiste en un sensor de grafeno grabado con láser que posee seis electrodos, es capaz de obtener información a través de muestras de suero o saliva en un tiempo récord de menos de 10 minutos y con bajos límites de detección; además, de detectar cuatro analitos en un solo ensayo. Se concluye que el grafeno y sus derivados son nanomateriales en auge, indispensables en el campo biomédico gracias a su estructura molecular, propiedades físicas y electrónicas. Se recomienda que para filtrar la información se desarrolle una base de datos. Con la información recolectada se publicó un artículo científico el cual se indica en la parte de anexos de esta tesis de pregrado.

Palabras clave: <BIOSENSOR>, <TRANSISTOR EFECTO CAMPO BASADO EN GRAFENO (G-FET)>, <GRAFENO>, <ELECTRODO>, <SARS-COV-2>, <SONDA DE DETECCIÓN>.

LEONARDO
FABIO
MEDINA
NUSTE

Firmado digitalmente por LEONARDO FABIO MEDINA NUSTE
Fecha: 2021.08.03
17:41:35 -05'00'



1491-DBRA-UTP-2021

SUMMARY

The aim of this research work was to compare and study the effectiveness of graphene-based or graphene-derived devices for the detection of SARS-COV-2, taking into consideration the extraordinary physicochemical and electronic properties of this nanomaterial. An extensive investigation was carried out to analyse how graphene and its derivatives can be used in biomedical devices, biosensors to detect viruses. The structure, mode of infection and characteristics of the coronavirus were also analysed, mode of infection and characteristics of coronavirus type 2 were also analysed. We used 137 academic sources of reliable information, most of them indexed publications in high impact journals, and complementary bibliographic material. Seven devices reported in scientific articles were selected to filter the information, six published in 2020 and one in 2021. For characterise and study the effectiveness of each one of them, six parameters were established: type of graphene, detection time, detection limit, number of analytes detected and cost. With these indicators allowed an analysis to be carried out in which the device developed by Caltech researchers was identified as the most efficient, this laser-etched graphene sensor with six electrodes, which can obtain information from serum or saliva samples in a record time of less than 10 minutes and with low detection limits; Furthermore, it can detect four analytes in a single assay. It is concluded that graphene and its derivatives are emerging nanomaterials, indispensable in the biomedical field thanks to their molecular structure, physical and electronic properties. It is recommended that a database be developed to filter the information. With the information collected, a scientific article was published, which is indicated in the annexes. is indicated in the annexes of this undergraduate thesis.

Keywords: <BIOSENSOR>, <GRAPHENE-BASED FIELD EFFECT TRANSISTOR (g-fet)>, <GRAPHENE>, <ELECTRODE>, <SARS-COV-2>, <DETECTION PROBE>.

INTRODUCCIÓN

La presente investigación plantea una recopilación bibliográfica acerca del estudio del nuevo virus SARS-COV-2 y las aplicaciones emergentes que se han desarrollado para combatir o ayudar a identificar a los portadores propagadores del virus. Inicia con el estudio del origen y aparición del nuevo virus SARS-COV-2, así como las consecuencias que ha traído a nivel mundial, llegando a ser declarado pandemia por parte de la OMS. Posteriormente, se analizará el estado del arte de los materiales basados en grafeno y sus posibles aplicaciones para aportar la problemática sanitaria actual.

El virus SARS-COV-2 bautizado popularmente como COVID-19 apareció por primera vez en la provincia de Hubei China en diciembre del 2019. El virus de COVID-19 fue declarado oficialmente una pandemia el día 11 de marzo del 2020, poniendo en dificultades a los gobiernos de más de 20 países.

Uno de los problemas principales del nuevo COVID-19 es su mecanismo de contagio, el cual se produce a través de fluidos que pueden ser expulsados por las vías respiratorias de un infectado. (Desforges et al., 2020: p.14; Hoseinzadeh et al., 2020) Además, el COVID-19 presenta una sintomatología similar a otras enfermedades comunes como influenza o disentería (Bai et al., 2020, p.1406; Dong et al., 2020, p.1700), lo cual dificulta su diagnóstico temprano. En este sentido, la técnica estándar de referencia para el diagnóstico fiable de COVID-19 es RT-PCR (*real time cuantitativa reverse transcriptase polymerase chain reaction*) (Gibson et al., 1996, pp. 995–1001 ; Sahin et al., 2020, p.2; Ben-Ami et al., 2020, pp. 1248–1253; Hoseinzadeh et al., 2020). La cual es una técnica de detección invasiva que proporciona resultados de 1 a 5 días después de tomada la muestra. Esto perjudica la creación de estrategias por parte de los gobiernos para contener a la enfermedad. Es por ello, que se necesita de la creación de nuevas técnicas de desinfección o de detección del virus para poder combatir la emergencia sanitaria global.

Por otro lado, la nanotecnología es una de las áreas de investigación en vanguardia, que se enfoca en el estudio de materiales a escala nanométrica. Estos nanomateriales han demostrado excelentes propiedades electrónicas y mecánicas que han sido de utilidad en electrónica (Bae et al., 2012; Chen et al., 2017; Palacios et al., 2010; Sun et al., 2016), construcción (Zeng et al., 2017; Chai et al., 2019; Wang et al., 2019) y biología (Kostarelos et al., 2014; Priyadarsini et al., 2018; Li et al., 2014; Servant et al., 2014; Wang et al., 2017).

Más aún, existe un grupo de nanomateriales basados en carbono, de los cuales destaca el grafeno, el cual es un material que ha llamado la atención de diversos investigadores debido a sus excelentes propiedades conductoras (Wakabayashi et al., 2009; Meriga et al., 2015; Jung et al., 2013; Lu et al., 2019).

En este sentido, los nanomateriales basados en grafeno han permitido su uso en biología como biosensores (G. Guday et al., 2018; Gibson et al., 1996; Rezaei et al., 2019), donde se amplifica la

sensibilidad de detección. Además, también se ha estudiado su posible uso como recubrimiento de superficies para evitar la propagación de virus y bacterias (Blake et al., 2007; Meyer et al., 2007). Finalmente, también se ha estudiado su posible uso en la creación de filtros los cuales ayudarían a purificar líquidos de una manera más sencilla (Meyer et al., 2007; Blake et al., 2007). Todas estas aplicaciones nos indican que se podría usar nanomateriales basados en grafeno para combatir la problemática sanitaria actual, ya sea para mejorar los métodos de detección del virus o para combatir directamente la propagación del virus.

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL

1.1. Antecedentes

Los nanomateriales dos dimensionales han sido de un amplio uso en aplicaciones biomédicas debido a que este tipo de materiales presenta diversas propiedades interesantes tanto ópticas, mecánicas y electrónicas (Matte et al., 2009; Meriga et al., 2015; Ambrosi et al., 2014). En particular su uso se enfoca en las propiedades de transferencias de electrones, su capacidad de conducción térmica y su superficie efectiva. Por otra parte, una de las problemáticas principales al momento de crear medidas de contención del SARS-CoV2 es la ausencia de mecanismos de detección eficaces y rápidos. En este estudio se enfocará en aquellos materiales basados en grafeno que permita aprovechar sus propiedades electrónicas para mejorar los tiempos de respuesta, junto con la sensibilidad de las pruebas de diagnóstico de SARS-CoV-2.

SARS-CoV-2 RapidPlex: una plataforma de telemedicina multiplexada basada en grafeno para un diagnóstico y monitoreo rápidos y de bajo costo de COVID-19. Este estudio demuestra una plataforma electroquímica inalámbrica multiplexada, portátil para la detección ultrarrápida de COVID-19: el SARS-CoV-2 RapidPlex. Detecta la proteína NP del antígeno viral, así como también los anticuerpos IgG e IgM y la proteína C reactiva del biomarcador inflamatorio, utilizando electrodos de grafeno grabados con láser de producción masiva (Torrente et al., 2020).

Potencial de los materiales basados en grafeno para combatir el COVID-19: propiedades y perspectivas. En este paper se estudia el grafeno y materiales relacionados con este (GRM) los cuales poseen propiedades que los hacen propicios para el diseño y desarrollo de componentes y dispositivos de alto rendimiento necesarios para la pandemia de COVID-19 (Srivastava et al., 2020).

Máscaras de grafeno reutilizables y reciclables con un rendimiento superhidrófobo y fototermal excepcional (Jiménez et al., 1997; Zhong et al., 2020). En este artículo científico, se informa sobre la funcionalización de mascarillas quirúrgicas comerciales con propiedades de fototermia y autolimpieza. Se desarrolló un método de transferencia directa inducida por láser de modo dual para depositar grafeno de pocas capas sobre máscaras no tejidas de baja temperatura de fusión. Se observaron estados superhidrofóbicos en las superficies de las máscaras tratadas, lo que puede hacer que las gotitas acuosas entrantes reboten (Kumar et al., 2020). Papel del grafeno en biosensor y textil protector frente a virus, aquí se han resumido los desarrollos recientes del grafeno y sus derivados con posibles aplicaciones textiles y de detección de virus. Además, los sensores de deformación de grafeno se pueden ejecutar en textiles de alto rendimiento y detección de eficacia de fármacos de alto rendimiento (Zhong et al., 2020).

La funcionalización de la mascarilla con óxido y nanoplaquetas de grafeno priva la infectividad del virus que causa el covid-19 atrapado. Aquí se mostró la preincubación de partículas virales con GO libre que inhibe la infección por SARS-CoV-2 de células renales. Muy relevante para los materiales de equipos de protección personal, cuando se cargó material de poliuretano o algodón con G o GO y medio de cultivo que contenía partículas virales de SARS-CoV-2 filtradas o incubadas con los materiales funcionalizados, la infectividad del medio se inhibió casi por completo. La investigación realizada establece una significativa estrategia la cual usa nanomateriales en mascarillas y otros equipos de protección personal para aumentar la eficiencia de estos en la protección frente a el virus SARS-CoV-2 que pueden ser aplicables a medidas adicionales anti-SARS-CoV-2, incluido el agua, filtración, purificación de aire y diagnóstico (Maio et al., 2020).

En contraste, se ha observado que no solo es importante la detección rápida y eficaz del SARS-CoV2, sino que también se requieren de medidas preventivas para detener su expansión. En este sentido, varias investigaciones de ingeniería de superficies se han encargado de crear y estudiar el uso de aerosoles o recubrimientos de superficies con propiedades antivirales (Maio et al., 2020; Akhavan et al., 2012; Jiménez et al., 1997; Patra et al., 2013). Además, de que hay reportes del uso de nanomateriales basados en grafeno aplicado en las superficies de implantes ortopédicos con propiedades antibacteriales y antivirales (Chan et al., 2017). En este estudio, se plantea la posibilidad del uso de materiales a base de grafeno para prevenir el posicionamiento de SARS-CoV en la superficie y evitar su propagación área.

1.2. Planteamiento del problema

La lucha contra el COVID-19 se ha convertido en un problema a nivel global; todos los países han sido afectados teniendo implicaciones económicas, laborales e incluso sociales negativas (Wang et al., 2020; Hoseinzadeh et al., 2020). Esta situación ha originado investigaciones mancomunadas en áreas diversas que van desde la búsqueda de soluciones terapéuticas y profilácticas, como vacunas, hasta el desarrollo de equipos para controlar el mecanismo de infección y también para su rápida detección. En este sentido, el rol de los nanomateriales contra los virus ha sido de especial interés, tomando en cuenta que en particular el grafeno ofrece muchas propiedades fisicoquímicas atractivas y que han generado perspectivas prometedoras de aplicación en la ciencia de la salud y la biología (G. Guday et al., 2018)

En la actualidad muchas de las investigaciones en el área de ciencia de materiales se han enfocado en materiales bidimensionales. Estos materiales son relevantes para el desarrollo de nuevas tecnologías (Jiménez et al., 1997; Besnea et al., 2019; González-Medina et al., 2020; Guerra et al., 2014; Ghergia, 1993), así como también aplicaciones en el área biomédica, donde han sido de mucha utilidad al

utilizarlos como biosensores (Rahman et al., 2020; Bollella et al., 2017; Chen et al., 2018, pp.1-12; Lu et al., 2020; Wang et al., 2019).

El grafeno es uno de estos materiales bidimensionales que se encuentra formado solo por átomos de carbono. Estos se encuentran a su vez entrelazados bajo orbitales sp^2 , lo que le brinda una configuración geométrica en forma de paneles de abejas (Abergel et al., 2010). Es debido a esta configuración geométrica que el grafeno ha demostrado tener excelentes propiedades electrónicas (Neto et al., 2009; Abergel et al., 2010; Sevinçli et al., 2008), magnéticas (Matte et al., 2009; Rao et al., 2012; Sevinçli et al., 2008) y mecánicas (Papageorgiou et al., 2017; Zhao et al., 2010; Ovid'Ko, 2013), logrando posicionar al grafeno como un posible reemplazo al silicio en varios dispositivos electrónicos. Finalmente, las propiedades electrónicas del grafeno le brindan una gran sensibilidad a moléculas orgánicas que se posicionen en su superficie. Esto lo convierte en un posible candidato para aplicaciones en biología como biosensor (Kuila et al., 2011; Huang et al., 2011; Terse-Thakoor et al., 2017). Los nanomateriales tanto sintéticos como carbónicos han jugado un papel muy importante en los últimos años en el desarrollo de aplicaciones biomédicas en el campo de la tecnología. Algunos de estos materiales se han empleado como agentes de contraste en procesos de diagnóstico e imagen médica, desarrollo de sensores, entre otros (Meyer et al., 2007).

En el contexto del COVID-19 son escasas las aplicaciones que han tenido los nanomateriales, por un lado, debido a la inesperada aparición de este fenómeno y al poco conocimiento que se tiene sobre el virus. Sin embargo, los desarrollos tecnológicos ya existentes que han considerado los nanomateriales pueden evaluarse y redireccionarse con el fin de generar dispositivos tecnológicos que permitan detectar y controlar el coronavirus, así como la enfermedad que este ocasiona. Algunos esfuerzos particulares como el del laboratorio del Instituto de Tecnología de California o Caltech, se han hecho notar al buscar emplear el grafeno en el desarrollo de un sensor a través de la conversión de una hoja de plástico en un patrón grabado de grafeno en el que se deposita muestra de saliva o sangre y a través de ciertos procesos bioquímicos, los biomarcadores del coronavirus se adhieren al grafeno facilitando su detección electrónica (Blake et al., 2007; Neto et al., 2009).

En este orden de ideas resulta de significativa importancia precisar las propiedades de este nanomaterial y su aplicabilidad en desarrollos como nanosensores u otros recursos tecnológicos que elaborados con grafeno permitan la detección de virus, en especial el coronavirus. Considerando lo antes expuesto, se plantea la necesidad de realizar una investigación acerca de la efectividad en la detección del virus SARS-COV-2 (COVID-19) usando nanomateriales emergentes basados en grafeno.

1.3. Justificación

El grafeno ha ocupado en los últimos años un significativo interés en el desarrollo de aplicaciones innovativas, siendo una de las más destacadas en el campo de la medicina, esto vinculado a sus propiedades y características que le brinda idoneidad como material para diversos campos de aplicación. Con la aparición del COVID-19, situación para la cual la sociedad en general no estaba preparada, se ha dado una carrera por generar medicamentos o desarrollos científicos que ayuden a detectarlo y combatirlo. En este sentido, la investigación en progreso se justifica, dado a que contribuirá en generar conocimientos en torno a la efectividad de la aplicación del grafeno en desarrollos tecnológicos y dispositivos para detectar el virus SARS-COV-2 y la enfermedad COVID-19, tomando en cuenta las propiedades físicas que este presenta.

La investigación centra su justificación en tres aspectos; desde el punto de vista técnico y práctico, se respalda en que no existe actualmente soluciones tecnológicas sólidas para detectar y enfrentar el COVID-19, por lo que, al estudiar la aplicabilidad de recursos como el grafeno, se desarrollan nuevos elementos o estrategias que faciliten la generación de conocimientos consistentes, fiables y de aceptación en el campo científico.

La contribución científica de la investigación es de proveer información referente al uso de materiales a base de grafeno para el control del virus COVID-19, lo cual no ha sido realizado a profundidad. Es así como esta indagación científica, persigue con base en un procedimiento sistemático y riguroso, recopilar datos teóricos y experiencias sobre el rol del grafeno en el campo de la medicina, para analizar su aplicabilidad en aspectos asociados a la enfermedad generada por el coronavirus, con énfasis en su detección. Por ende, se tendrá un impacto positivo, al servir de apoyo para otras investigaciones vinculadas al tema.

Por otro lado, se destaca la viabilidad del estudio, por diversas razones, en primer lugar aun cuando existen escasas investigaciones sobre el grafeno y su empleo es dispositivos u otras tecnologías para detectar el COVID-19, si hay experiencias de innovaciones con base al aprovechamiento de las propiedades físicas de este material en el procesos de sensores e identificación de otros virus o tipos de moléculas, por lo que considerando enfoques deductivos e inductivos se pueden obtener resultados de valioso aporte para proyectar nuevas soluciones tecnológicas en el contexto COVID-19. De igual manera, se cuenta con el apoyo de profesores de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo y de la directora.

Es relevante destacar, que la investigación es novedosa y cuenta con un nivel de originalidad, ya que a pesar de disponerse de otros estudios sobre el grafeno, no se ha realizado una correlación entre sus propiedades físicas y como estas pueden ser aprovechadas en dispositivos o herramientas tecnológicas de apoyo en la lucha contra el COVID-19, por cuanto será de beneficio para la comunidad científica, los estudiantes de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo al ser precedente para otros trabajos y la sociedad en general.

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo General

Estudiar la efectividad en el desarrollo de aplicaciones y dispositivos en el campo tecnológico usando materiales basados en grafeno contra el virus sars-cov-2.

1.4.2. Objetivos Específicos

- Analizar el estado del arte en torno al SARS COV 2 y las características físico-químicas del grafeno y su aplicabilidad en el campo biomédico, en especial en la detección de virus.
- Conocer la configuración molecular y propiedades físico - químicas del grafeno y sus derivados como base para su aprovechamiento en el campo biomédico y el desarrollo de dispositivos y aplicaciones que contribuyan a combatir la nueva enfermedad generada por el coronavirus 2019.
- Realizar un análisis integral del campo y mecanismo de acción del grafeno y sus derivados con base en sus propiedades físico - químicas en el desarrollo de dispositivos de detección del virus SARS-COV-2.

1.5. Marco teórico

1.5.1. SARS- CoV-2

1.5.1.1. Estructura

El comité internacional de taxonomía de virus es (ICTV por sus siglas en ingles), cataloga a los coronavirus (CoV) como miembros de la familia *Coronaviridae* (Gorbalenya et al., 2020). Esta caracterizado morfológicamente por tener una estructura de corona formada por peplómeros en forma de corona de 80 a 160 nm de tamaño (Fehr et al., 2017). La estructura de los peplómeros juega un papel fundamental de los virus que permite determinar la infectividad viral y la especificidad del huésped (de Groot et al., 1987). Por otro lado, los coronavirus se caracterizan por tener una cadena de ácido ribonucleico en sentido positivo de una longitud de 26-32 kilo bases (Roosa et al., 2020). Además, se ha demostrado que los coronavirus poseen una alta tasa de recombinación, lo que implica que existe una alta probabilidad de errores al transcribir los ARN por parte de la ARN polimerasa. Esta alta probabilidad de recombinación aumenta la tasa de mutación de los coronavirus, convirtiéndolos en patógenos zoonóticos con un amplio espectro de síntomas, que van desde casos asintomáticos hasta afecciones respiratorias, gastrointestinales, hepáticos y

neuroológicos (Fehr et al., 2017; Roosa et al., 2020; Desforgues et al., 2020: p.14; Sahin et al., 2020). Adicionalmente, debido a la alta tasa de mutabilidad del virus existen varios tipos, de los cuales se los ha podido clasificar debido a sus cadenas virales. Entre las que destacan dos subclases principales denotadas alfa y beta, las cuales tiene su origen en mamíferos, principalmente en los murciélagos (Burrell et al., 2016). Hasta el momento, se conoce de siete tipos de CoVs que afectan a los seres humanos entre los cuales los más conocidos son el síndrome respiratorio de oriente medio (MERS), síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el nuevo coronavirus detectado a finales del 2019 (SARS-CoV2) o popularmente llamado COVID-19 (Ahmad et al., 2020; Burrell et al., 2016).

1.5.1.2. Origen

Con respecto al origen del SARS-CoV2, se han realizado estudios de secuenciación de ADN comparándolo con dos tipos de CoV encontrados en murciélagos (bat-SL-CoV ZC45 y bat-SL-CoV ZXC21) mostrando un 98,7% de semejanza en 13 sitios de genes. Sin embargo, mostraba mayor similitud con SARS-CoV (79%) y con MERS-CoV (50%) (Jiang et al., 2020; Lu et al., 2020). Cabe recalcar, que el 98.7% de semejanza con los CoV encontrados en los murciélagos fue solo en 13 sitios de genes, mientras que las similitudes con SARS-CoV y MERS-CoV corresponde a toda la secuencia genética. En particular, la semejanza con el SARS-CoV junto un análisis de la longitud de los genes de las proteínas y sus disimilitudes filogenéticas indicaron que el SARS-CoV-2 es un nuevo tipo de beta coronavirus, que no es el SARS-CoV (Zhou, Daibing et al., 2020). Por otro lado, aun cuando los medios de comunicación vendieron la idea de que el nuevo coronavirus es una enfermedad que tuvo su origen en los murciélagos y que los estudios muestran que existen un cierto tipo de similitud, estudios recientes sugieren que no fue transmitido de forma directa de murciélagos a humanos. Lo que los estudios sugieren es que existió un mecanismo intermedio, donde un posible intermediario fueron los pangolines debido a que se observaron que un tipo de beta coronavirus encontrado en pangolines, muestra una alta semejanza con el nuevo SARS-CoV2 (Peng et al., 2020). En resumen, el nuevo SARS-CoV2 comparte un ancestro común con SARS-CoV encontrado en murciélagos, aunque comparte mayor similitud con el SARS-CoV y MERS-CoV (Peng et al., 2020). Además, de que los estudios indican que el intermediario en la transmisión de la infección de animales a humanos fue el pangolín, contrario al pensamiento popular de que fue el murciélago.

1.5.1.3. Sintomatología

El SARS-COV2 presenta una gran variedad de síntomas. Entre los más comunes se encuentran las afecciones respiratorias que pueden ser confundidas con los resfriados comunes. Se ha

reportado que cerca del 10% de personas infectadas con SARS-CoV2 presentan Rinorrea (Dong et al., 2020; Zhou, Yun et al., 2020). Un estudio mostro que 11.4% de los pacientes con una edad promedio de 46 años mostraron síntomas gastrointestinales como nausea, diarrea y vomito. De estos pacientes entre un 23% a 31% de los pacientes mostraron un cuadro severo. Además, que un 21% de los que mostraron síntomas gastrointestinales sufrieron de fiebre por encima de los 38 grado Celsius, fatiga y dificultades para respirar (Jin et al., 2020).

Otro de los síntomas comunes del SARS-CoV2 es la anosmia, que aunque ésta se asocia a un resfriado común debido a la obstrucción nasal en el caso del SARS-CoV2 la falta de olfato se encuentra aun cuando no existe obstrucción nasal (Patel et al., 2020). En un estudio mostraron que de 55 pacientes con anosmia el 94% dio positivo a SARS-CoV2, además de ser uno de los síntomas que puede persistir en el paciente hasta 15 días después de haber superado la infección (Gengler et al., 2020). Sin embargo, los síntomas que más se presentan en el caso de SARS-CoV2 son fiebre, tos y fatiga. Otros síntomas como problemas de hígado o problemas neuronales son mucho menos frecuentes, además de ser mucho más difíciles de detectar (Gengler et al., 2020).

1.5.1.4. Transmisión

Hasta el momento se tienen identificado tres vías principales de contagio: mediante fluidos asociados a las vías respiratorias, como el SARS común; vía contacto de superficies inertes; y, recientemente, se ha determinado que existe una posibilidad de ser transmitido en el aire. El primer mecanismo de transmisión es el más conocido debido a que uno de los síntomas del SARS-CoV2, donde un paciente con SARS-CoV2 que presenta síntomas de tos expulsa los patógenos vía aérea (Patel et al., 2020) y esparciendo el virus en un ambiente cerrado. El segundo mecanismo, es debido a que se ha demostrado que el SARS-CoV2 puede mantenerse activo en superficies inertes por largos periodos de tiempo dependiendo de la superficie esto deriva en altos niveles de contagio en los propios hospitales (Patel et al., 2020; Ryu et al., 2020). Además, de que un estudio demostró que el virus puede durar incluso hasta semanas en superficies hidrofóbicas (Firquet et al., 2015). El ultimo mecanismo se encuentra fuertemente correlacionado con la infección vía tracto respiratorio, debido a que se ha observado en algunos estudios que el SARS-COV2 puede permanecer en aerosoles cerca de 90 minutos, lo cual aumenta la posibilidad de contagio en lugares cerrados (Pyankov et al., 2012). Así, podemos observar que existen tres mecanismos principales de propagación del virus que pueden ser atacados para reducir la cantidad de pacientes.

1.5.1.5. Detección

Es debido a las diversas vías de contagio que posee el SARS-CoV2 que lo han llevado a convertirse un problema sanitario a nivel mundial. Sin embargo, otro de los grandes retos por

partes de las autoridades gubernamentales es la falta de un diagnóstico rápido. Si bien es posible diferenciar algunos síntomas del SARS-CoV2, existen muchos casos donde el virus se presenta de manera asintomática (Bai et al., 2020). Es por ello, que se necesita de técnicas de detección eficientes y rápidas de SARS-CoV2.

Entre los métodos de detección de SARS-CoV2 actuales, se encuentra las pruebas de inmunocromatográfica a base de oro coloidal (IGC), o popularmente llamadas pruebas rápidas debido a que detectan en aproximadamente una hora. Este tipo de pruebas solo requieren de una pequeña muestra de sangre y ésta al reaccionar con coloides de oro, puede indicar la cantidad de anticuerpos que el paciente tiene (Shyu et al., 2002). El otro tipo de pruebas usadas para el diagnóstico es la RT-PCR (*real time cuantitativa reverse transcriptase polymerase chain reaction*) que ha sido considerado como el método más eficaz para la detección del SARS-CoV2 (Ben-Ami et al., 2020). Este método consiste en una amplificación de las cadenas de ARN del virus, permitiendo así dar un diagnóstico fiable del virus. Sin embargo, uno de los problemas principales es que no todos los países tienen la suficiente capacidad para obtener los kits de RT-PCR, además de que el diagnóstico puede llevar hasta 3 días en llegar al paciente. Además, de que se requiere de tomar una muestra con un hisopo al paciente provocando una sensación poco agradable. Aunque, todo parece indicar que las pruebas rápidas deberían de ser más usadas para contener la enfermedad, su eficacia ha sido puesta en duda en varias ocasiones por parte de la población.

Sin embargo, el problema de este tipo de pruebas no es su eficacia sino en qué condiciones se está tomando las muestras (Pan et al., 2020). Un estudio comparó la eficacia de las IGC frente a las RT-PCR. Los resultados mostraron que la prueba IGC tiene una posibilidad del 4% al 11% de detectar la enfermedad en una fase temprana (4 días de infección), un 75% de posibilidad de detectar la infección en una etapa intermedia (a partir del 5 día) y que aumenta hasta un 96.8% en una etapa tardía (Pan et al., 2020). Es por ello que es necesario de proporcionar un método que permita detectar el virus en sus etapas tempranas y con un alto índice de efectividad.

1.5.2. Biosensor

Un biosensor es un dispositivo que integra el reconocimiento bioquímico de compuestos biológicos. (proteínas, ADN, virus, bacterias, células, etc.) con un transductor de señal (Herrera Celis, 2016, p.7). Por lo que un sensor comprende de dos partes un método de transducción y otro de reconocimiento.

Entre los métodos más comunes que sirven para el reconocimiento se encuentra el que detecta iones, hibridación de los ácidos nucleicos como el ADN o ARN, la interacción de afinidad, acción enzimática, y también reconocimiento utilizando tejidos y células de origen biológico. En cambio, los métodos de transducción de señales hay de dos tipos principalmente los de etiqueta libre y los

basados en etiqueta, pero en nuestro estudio se rigen principalmente los transductores eléctrico y electroquímico los cuales son de etiqueta libre.

El eléctrico es principalmente capacitivo, resistivo y apoyado generalmente en impedancia. Basado en dispositivos electrónicos sensibles a los iones, semiconductores etc (Herrera Celis, 2016, p.7).

El electroquímico es principalmente Potenciométrico, amperométrico, impedimétrico y conductimétrico (Herrera, 2016, p.7).

1.5.3. Estado del arte del grafeno

1.5.3.1. Grafeno monocapa

Consta de capas 2D su espesor es de 1 átomo de carbono y tiene una hibridación sp^2 (Smith et al. 2019, p.34). El grafeno, una nanohoja bidimensional de grafito, ha recibido atención cada vez mayor en los supercondensadores, y demás aplicaciones por ejemplo biosensores ya que posee una conductividad eléctrica superior, una alta superficie teórica de más de $2600 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ y tolerancia química (Zhang, Li Li et al., 2010; Sun et al., 2011), pero dado que las nanohojas de grafeno están inevitablemente unidas, es decir no obtiene cantidades significativas de grafeno monocapa el área de superficie suele ser mucho más baja de lo que teóricamente, y su capacitancia suele ser de 100 a 200 F g^{-1} (Zhang, Li Li et al., 2010; Zhang et al., 2009).

Las propiedades mecánicas deseables del grafeno monocapa están bien informadas; se registra que el grafeno tiene una resistencia a la rotura de 42 N/m , un módulo de Young de 1.0 TPa y una resistencia a la tracción intrínseca de 130.5 GPa (Lee et al. citado en Smith et al. 2019, p.34).

El grafeno es un material conductor de electricidad con alta movilidad de electrones ($25 \text{ m}^2/\text{V s}$) (Novoselov et al. 2012 citado en Smith et al. 2019, p.34) y conductividad eléctrica de (6500 S/m) (Smith et al. 2019, p.34).

Ha demostrado tener una de las conductividades térmicas en el plano más altas de los materiales conocidos, con una conductividad térmica de $\sim 3000 - 5000 \text{ W/m K}$ (Shu et al.; Stankovich et al.; Smith et al. 2019, p.35).

Es similar de ligero al igual que la fibra de carbono, pero más maleable y flexible, soporta radiaciones ionizantes, consume menos electricidad para una misma tarea que el silicio, se sobrecalienta menos al conducir en el los electrones (Valencia Giraldo, 2011, p.13).

1.5.3.2. Óxido de grafeno

El óxido de grafeno, una sola hoja de óxido de grafito es un proceso medio durante la síntesis de grafeno mediante la técnica de oxidación-exfoliación-reducción del polvo de grafito, que es el

procedimiento más utilizado para preparar grafeno gracias a que el proceso es sencillo, menor costo, y gran producción, es decir menos tedioso que producir que el grafeno monocapa que se utiliza fundamentalmente para la investigación. En la fabricación general de GO, el proceso da como resultado la interrupción de la hibridación sp^2 en los átomos de carbono del grafeno (Smith et al. 2019, p. 34). El óxido de grafeno se puede examinar como un grafeno funcionalizado, que lleva grupos funcionales de oxígeno en sus bordes y planos basales (Sun et al., 2011). Aquí la hibridación sp^2 de los átomos de carbono en el grafito son parcialmente degradado en átomos híbridos sp^2 - sp^3 el óxido de grafeno posee menos estabilidad de apilamiento π - π (Wang et al., 2009). Los nanocompuestos a base de óxido de grafeno con polímeros conductores u óxidos metálicos han atraído un gran interés, ya que estos nanocompuestos presentan altas capacitancias y buenos rendimientos cíclicos (Wang et al., 2010; Zhang, L L et al., 2010). Las propiedades químicas a más de la geometría de los poros el área superficial y la conductividad eléctrica juegan un importante papel en la determinación de su desempeño. Se ha demostrado que los grupos funcionales de superficie que contienen P, N, O (Xu et al., 2011) pueden mejorar la humectación del carbono poroso con electrolitos, optimizar cuantiosamente la capacitancia total a través de reacciones llamadas pseudo efectos de capacitancia.

El óxido de grafeno posee una gran superficie y está enriquecido grupos funcionales que contienen oxígeno y, por lo tanto, puede ser una buena opción como material de electrodo para supercondensadores (Xu et al., 2011). A continuación, se muestra que tanto el grafeno como el GO se exfolian efectivamente para constituir láminas delgadas separadas y se arrugaron para formar estructuras porosas, como se ve gráficamente en la figura 1a y 1b. En contraste, el grafeno está constituido por poros más pequeños y láminas más delgadas que el óxido de grafeno. Las isothermas de adsorción / desorción de nitrógeno y la distribución del tamaño de los poros del grafito, el óxido de grafeno y el grafeno se muestran en la Fig. 1c y 1d (Xu et al., 2011).

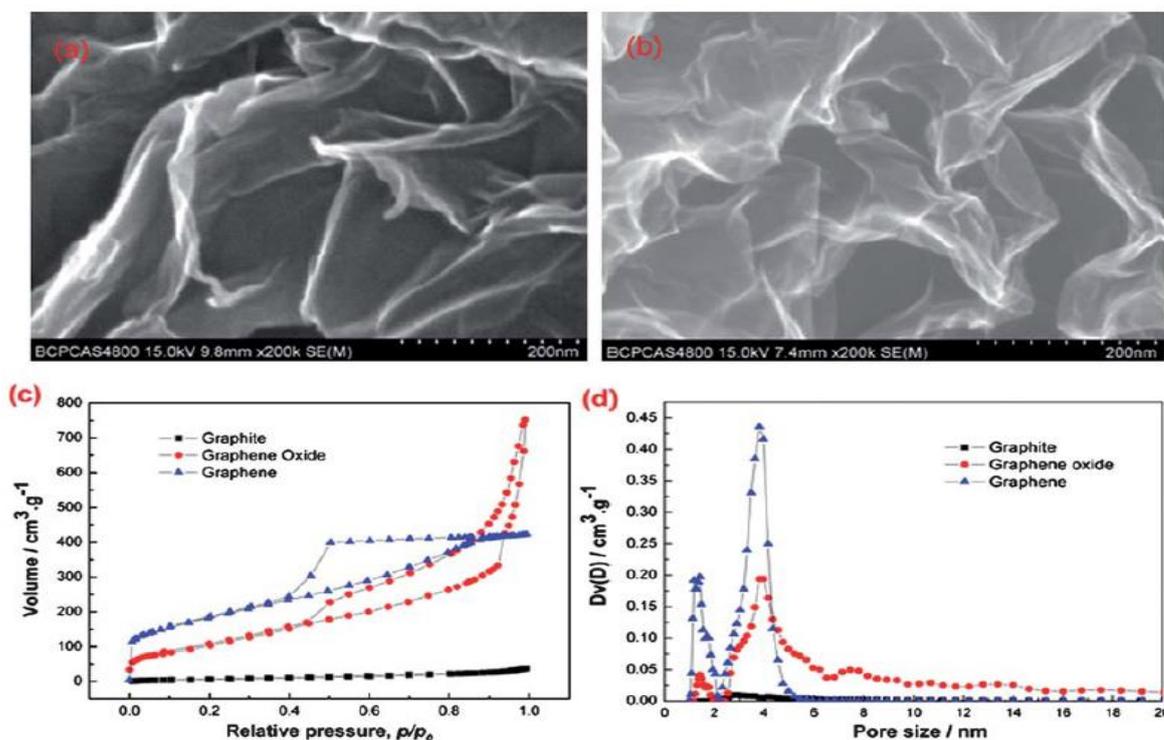


Figura 1-1: Imágenes SEM de (a) GO y (b) grafeno. (c) Isotermas de adsorción/ desorción de nitrógeno (77 K). (d) Distribución del tamaño de poro de DFT.

Fuente: (Xu et al., 2011).

El óxido de grafeno es un intermedio durante la síntesis de grafeno que se lo puede obtener mediante método Hummer (El método Hummers utiliza una combinación de permanganato de potasio y ácido sulfúrico (Dreyer et al., 2009) modificado y otros métodos especialmente químicos. El óxido de grafeno muestra una mayor capacitancia que el grafeno, hasta 189 F/g a consecuencia de la pseudocapacitancia adicional de grupos funcionales que inmovilizan oxígeno en sus planos basales (Xu et al., 2011). Debido a su menor costo y mayor reproducibilidad el GO sería una opción más conveniente que el grafeno monocapa para utilizarlo como parte de supercondensadores. Muchos de los primeros modelos estructurales de GO propusieron celosías regulares compuestas por unidades repetidas discretas. Los modelos más actuales de óxido de grafeno han descalificado el modelo basado en celosía y se han centrado en una alternativa amorfa no estequiométrica. Ciertamente, el modelo más conocido es el de Lerf y Klinowski (Dreyer et al., 2009) que se presenta en la siguiente figura que indica diversificaciones del modelo de Lerf-Klinowski que indican ambigüedad con respecto a la presencia o ausencia de ácidos carboxílicos en la periferia del plano basal de las plaquetas gráficas de GO (Dreyer et al., 2009).

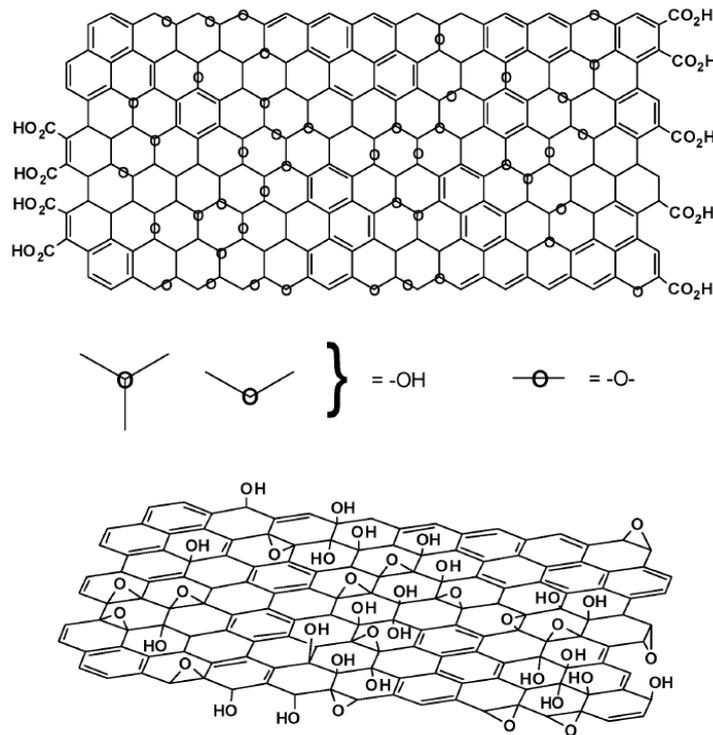


Figura 2-1: Variaciones del modelo de Lerf-Klinowski.

Fuente: (Dreyer et al., 2009).

1.5.3.3. Oxido de grafeno reducido

En un esfuerzo por producir materiales con propiedades lo más cercanas posible al grafeno, se ha realizado una investigación exhaustiva para eliminar los grupos funcionales de oxígeno de GO (Stankovich et al., 2007; De Silva et al., 2017), para lograr esta reducción se aplican diferentes medios desde químicos hasta térmicos y electroquímicos, los cuales conducen a distinciones en cuanto a las propiedades eléctricas, morfología etc (Smith et al., 2019).

Los puntos importantes en la reducción del oxido de grafeno incluyen la relación de carbono y oxígeno C / O del producto final, la selección en la separación de un solo tipo de grupo funcional (ácido carboxílico, frente a hidroxilo, frente a epoxi, etc), se curan los defectos en la superficie del GO por elección de agentes verdes reductores y por oxidación, para optimizar o conservar las propiedades físicas y químicas deseadas resistencia mecánica, conductividad, propiedades ópticas, solubilidad / dispersabilidad de nanoláminas, etc (Smith et al. 2019, p.33). Los diferentes métodos brindan diferentes ventajas en cuanto a escalabilidad, uso de energía y cantidad de desechos químicos producidos (Smith et al. 2019, p.34).

La reducción comprende una de las transformaciones químicas más relevantes del oxido de grafeno pues ayuda a que este se parezca más al grafeno como tal. Mediante la utilización de la hidrazina o borohidruro de sodio que son reductores fuertes se puede lograr esta reacción electroquímica o

térmicamente. el resultado dará un producto más similar al grafeno, que se pueden utilizar para una amplia gama de utilidades tanto en ingeniería como en física (Dreyer et al. 2009, p.39).

Incluso después de la reducción, el rGO contiene sp residual 3 carbono unido al oxígeno, que perturba el movimiento de los portadores de carga a través del resto de la hibridación sp² (Smith et al. 2019, p.34). Las propiedades eléctricas mejoradas de rGO lo han convertido en un material prometedor como conductor para agregar a matrices de polímeros para usos en una amplia gama de materiales (Smith et al. 2019, p.35).

1.5.3.4. Propiedades fisicoquímicas.

Las láminas de grafeno puro son en su mayoría no reactivas. Se demanda la funcionalización de la superficie para que sean reactivos con distintos materiales. La química del grafeno en forma de nanocintas está dominada por sus bordes mientras que en forma de hoja está sujeta a su superficie. El grosor también juega un papel crucial en la reactividad del grafeno. Por ejemplo, ha sido determinado por (Sharma et al., 2010; citados en Phiri, Gane y Maloney 2017, p.18), por medio de la utilización del pico relativo de desorden (D) en la espectroscopia Raman, se ha observado que el grafeno monocapa es hasta 10 veces más reactivo que el bicapa o de muchas más capas. Para comparar la reactividad de materiales a granel con los bordes de grafeno usaron la prueba espectroscópica. Se observa que la reactividad de la hoja de grafeno individual es al menos dos veces menor que la reactividad de los bordes (Phiri et al., 2017, p.18).

Una forma de funcionalizar las láminas de grafeno es vía química del nitreno (He y Gao, 2010; citados en Phiri et al., 2017), esto se refiere a que se puede poner especies unidas y reactivas covalentemente a la zona superficial del grafeno, como bromo, amino, hidroxilo, carboxilo etc. Las nanohojas resultantes y funcionalizadas de grafeno se pueden manipular para que sean buenas conductoras y que en los diferentes disolventes sean fáciles de dispersar. Estas laminillas se pueden utilizar y procesar de manera fácil en distintas aplicaciones, como los nanohíbridos así como también para fabricación de materiales poliméricos (Phiri et al., 2017, p.18).

Debido a la estructura de nanolaminas y a la superficie cargada negativamente de GO de gran relación de aspecto que proporciona una impermeabilidad excepcional a la mayoría de los gases, las membranas basadas en GO han encontrado una amplia aplicación en nanocompuestos de barrera de gas (Yang et al.; Su et al.; citados en Smith et al. 2019, p.36). que es bastante usado en biorremediación ambiental, biotecnología, etc.

El papel de GO se modula para hacerlo semiconductor o conductor gracias a sus propiedades se puede modular esto sin que pierda sus propiedades mecánicas (Dikin, et al. 2007; citados en Valencia Giraldo, 2011) esto sirve para la electrónica en la física de materiales, dispositivos electrónicos y nanotecnología.

Se cree que el GO es hidrofílico, pero los estudios han demostrado que tiene algunas zonas hidrofóbicas, lo que significa que el material suele ser anfifílico. Todas estas propiedades hacen que el óxido de grafeno sea útil para dispositivos optoelectrónicos memorias de computadora, baterías, membranas para la fabricación de materiales compuestos que contienen cerámicas, polímeros, y metales y supercondensadores (Valencia Giraldo, 2011, p.21).

El óxido de grafeno tiene un potencial interesante como plataforma de una sola hoja para una mayor derivatización química hacia material de refuerzo, interfaz de sensor, etc (Soldano et al., 2010, p.2137).

El rGO se procesa fácilmente e, incluso para una recuperación parcial de sp^2 , la resistencia de la hoja se reduce de 4 a 5 órdenes de magnitud en contraste con el GO inicial. La excelente transparencia y la conductividad razonable de las distintas películas ultra delgadas del rGO lo vuelven un material prometedor en el área de los conductores transparentes, también como un ente antienviejamiento y de refuerzo en los compuestos poliméricos (Soldano et al., 2010, p.2137).

La funcionalización del grafeno GO o rGO con otras nanopartículas da origen a nuevos materiales, como materiales mesoporosos o nanoporosos. Por ejemplo, los materiales basados en carbono mesoporosos logrados a través de policondensación entre formaldehído y resorcinol (Baños Galvéz et al., 2016, p.43) se presentan como una excelente alternativa a los carbones activados siempre que estén en presencia de GO. Este tipo de materiales se caracterizan por tener en su estructura mesoporos $> 2\text{nm}$ y una conductividad alta gracias al dopaje con el GO. Con este tipo de funcionalizaciones se da origen a nanopartículas nanoporosas o mesoporosas, las cuales son materiales inorgánicos que exhiben características muy innovadoras e interesantes que se usan como nano vehículos, la cual posibilita la creación de estructuras con diferentes porosidad, tamaño y superficie, estas nanoestructuras porosas podrían actuar como almacén salvaguardando la carga útil de la degradación o desnaturalización, además de aportar una elevada especificidad (Lehner et al., 2012; citados en Díez Sánchez, 2016, p.73). También estos nanoportadores pueden modificarse debido a las múltiples funcionalidades las cuales podrían responder a estímulos como la temperatura, enzimas, pH, luz, radiación, electricidad etc. Para que de esta manera se puedan activar la liberación de los fármacos. De este modo es factible controlar de una mejor manera la deposición de estos químicos y su liberación mediante estímulos externos o propios del organismo (Díez Sánchez, 2016, p.73) esto se investiga principalmente en el campo de la biomedicina y de la nanomedicina para desarrollar nuevas terapias específicas que no sean tóxicas al organismo posibilitando la absorción de los fármacos en el punto de interés.

1.5.3.5. Enfoque molecular

Cuando los tamaños de los dominios de grafeno superan algunos cientos de nanómetros, el comportamiento observado está bien descrito por modelos de materia condensada de fenómenos mesoscópicos.

Sin embargo, el grafeno está intrínsecamente compuesto por un suelo 2D con formas de anillos de benceno, que son entidades orgánicas, que conceden al grafeno su carácter con 2 dominios espaciales diferenciados con diferentes propiedades fisicoquímicas, una cara que muestra un gas 2D mesoscópico de electrones π , la otra cara muestra propiedades sensibles a la disposición de anillos moleculares y cadenas atómicas de borde (Soldano et al., 2010, p.2139).

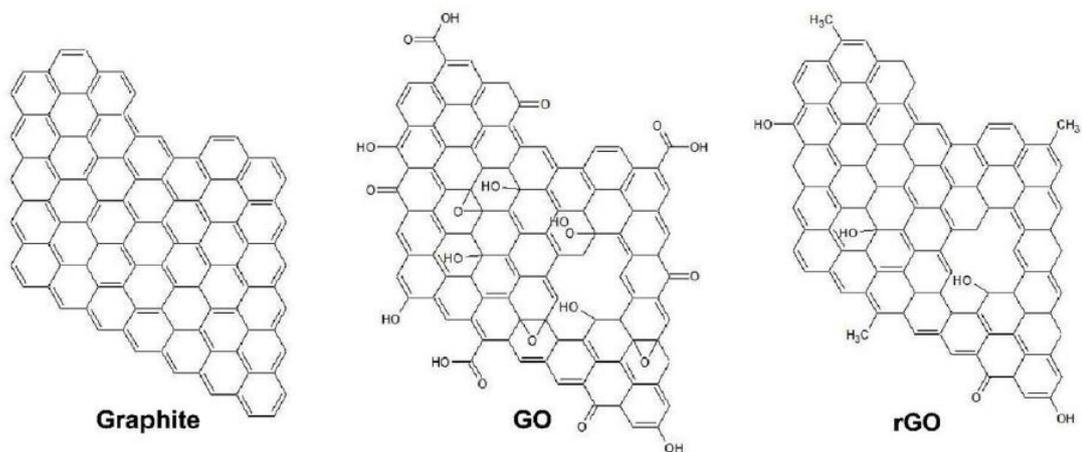


Figura 3-1: Diferencias estructurales básicas de los materiales de grafeno.

Fuente: (Mohan et al., 2018).

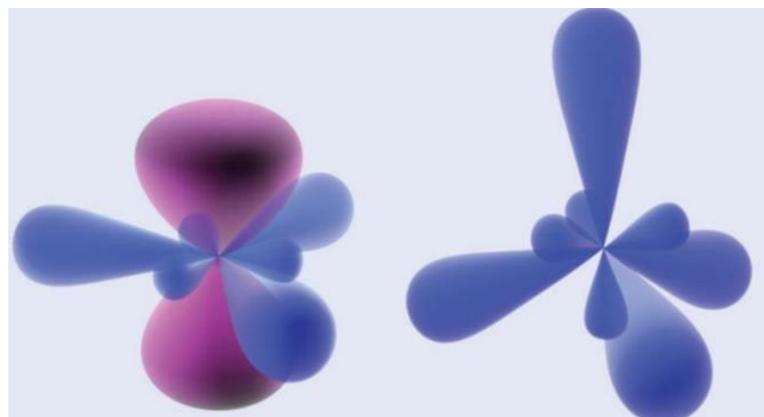


Figura 4-1: Nuevas dimensiones para el carbono.

Fuente: (Novoselov, 2009).

Si se cambia la configuración de los átomos de carbono se producen formas diferentes o alótropos del carbono, por ejemplo en la imagen la parte derecha representa al diamante, allí los 4 e⁻ de

valencia están influenciados por enlaces σ fuertes lo que significa hibridación sp^3 . Para los átomos del grafeno, solo 3 e^- constituyen enlaces σ es decir sp^2 , los cuales están a 120 grados entre ellos, estableciendo así su estructura planar. El 4to e^- es común, establece enlaces más débiles y hace que el grafeno se comporte como un buen conductor. Las nubes azules son enlaces σ y las púrpura son enlaces π (Novoselov, 2009, p.28).

Esto nos dice que como se muestra en las siguientes figuras los 4 e^- que no forman enlaces están en orbitales π , lo que indica que quedan en orbitales que están verticalmente por debajo y por arriba del plano, y la hibridación se va extendiendo sobre toda la lámina bidimensional de grafeno, con este se dice que los enlaces π juegan un papel importante en las propiedades de conducción del grafeno.

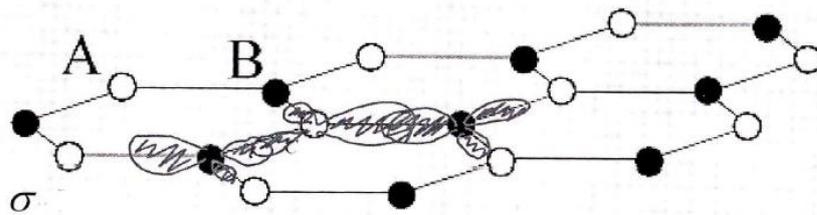


Figura 5-1: Los enlaces σ explican la gran resistencia del grafeno.

Fuente: (Valencia Giraldo, 2011).

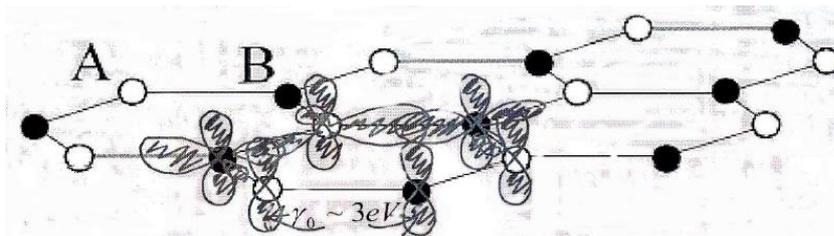


Figura 6-1: Los enlaces π explican la gran resistencia del grafeno

Fuente: (Valencia Giraldo, 2011).

1.5.4. Aproximación de enlace fuerte

1.5.4.1. Definición conceptual

El modelo de aproximación de Enlace Fuerte o *Tight-binding model* (ingles) es un método que permite simplificar y obtener varios resultados analíticos en estado sólido. El modelo se utiliza principalmente para realizar cálculos de estructuras de banda las mismas que permiten determinar varias de las propiedades electrónicas de un material (Grotendorst, 2009; Ashcroft et al., 1976; Kittel et al., 1976). El modelo realiza una aproximación de las funciones de onda en base a una superposición de las funciones de onda de los átomos aislados del material. Sin embargo, para que este modelo

cobre sentido se debe de asumir que los electrones están fuertemente acoplados o enlazados a los átomos a los cuales pertenecen, es decir que estos electrones interactúan muy poco con los potenciales generados por los otros átomos. En este sentido, las funciones de onda de los electrones serán similares a los orbitales atómicos libres de los átomos a los cuales pertenecen, permitiendo reescribir las funciones de onda como una superposición de los orbitales atómicos (Grotendorst, 2009). La ventaja de este modelo es que permite aprovechar varias de las simetrías en materiales cristalinos y obtener resultados analíticos que explican la física detrás de muchos fenómenos que ocurren en los materiales.

1.5.4.2. Formulación matemática de la aproximación de enlace fuerte.

Recordemos que debido a que los electrones se encuentran altamente acoplados a los átomos del material consideraremos las funciones de onda de los orbitales atómicos, denotados por $\varphi_m(\mathbf{r})$. Estas funciones de onda estarán asociadas a un Hamiltoniano H_{at} por cada átomo aislado. Luego vamos a considerar N átomos en un cristal de tal forma que estos orbitales se deberían de solapan, sin embargo, como asumimos que tenemos un enlace fuerte de los electrones con los átomos entonces decimos que Hamiltoniano del sistema está dado por,

$$H(\mathbf{r}) = \sum_{R_n} H_{at}(\mathbf{r} - R_n) + \Delta U(\mathbf{r}) \quad (1)$$

donde $\Delta U(\mathbf{r})$ es la corrección debido a la superposición de los orbitales, sin embargo, se la considere que es pequeña y R_n son las posiciones de los átomos en el cristal. Por simplicidad ahora usaremos la notación de Dirac,

$$\varphi(\mathbf{r} - R_j) = \langle r | j \rangle, \quad (2)$$

$$\int d^3 \varphi^*(\mathbf{r} - R_i) \varphi(\mathbf{r} - R_j) = \langle i | j \rangle, \quad (3)$$

En este sentido podemos asumir que la solución del hamiltoniano del sistema está dada por

$$|\psi\rangle = \sum_{i=0}^{N-1} c_i |i\rangle, \quad (4)$$

debido a que consideramos que los orbitales no se solapan obtenemos las siguientes relaciones

$$\langle i | j \rangle = \delta_{i,j}, \quad (5)$$

$$\langle i | H | j \rangle = -t \delta_{j,i\pm 1}, \quad (6)$$

$$\langle i | H | i \rangle = \epsilon, \quad (7)$$

donde ϵ es la energía. Entonces se podemos determinar usando el Teorema de Bloch que las constantes c_i están dadas por

$$c_i = \frac{1}{\sqrt{N}} e^{ikR_i}, \quad (8)$$

de esta forma obteniendo que la solución es

$$|\psi_k\rangle = \frac{1}{\sqrt{N}} e^{i\kappa R_i} |i\rangle \quad (9)$$

y los autovalores del problema están dados por

$$\epsilon(\kappa) = \epsilon - 2t \cos(\kappa a). \quad (10)$$

Entonces, como se puede observar el modelo de enlace fuerte permite facilitar muchos de los cálculos y obtener resultados analíticos confiables (Kittel et al., 1976; Grotendorst, 2009).

1.5.5. Propiedades electrónicas del grafeno

1.5.5.1. Estructura de bandas de grafeno

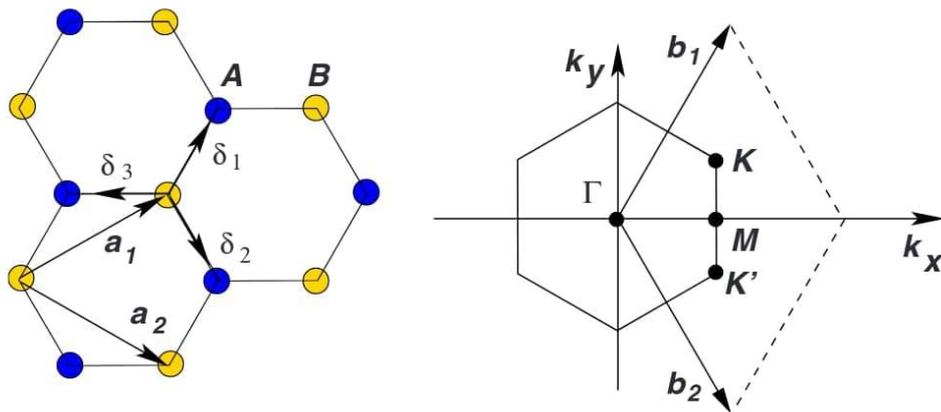


Figura 7-1: Estructura geométrica del grafeno y su primera zona de Brillouin.

Fuente: (Neto A. H., Guinea, Peres, Novoselov, & Geim, 2009).

El grafeno es un material bidimensional que se encuentra formado por átomos de carbono. En particular, estos átomos se encuentran unidos mediante enlaces sp^2 , que 3 enlaces σ y un enlace π , que se considera que sobresale del plano que contiene a los átomos. Esto provoca que los átomos se entrelacen formando ángulos de 120 grados formando así una estructura de panal de abeja o honeycomb en inglés. Al grafeno se lo puede ver como una celda bipartita que contiene dos subceldas A y B en forma triangular (Figura 7-1.), que forman la celda de Bravais. Debido a que estamos trabajando con un material bidimensional consideraremos a los vectores unitarios del espacio real a

$$\mathbf{a}_1 = \frac{a}{2} (\sqrt{3}, 1) \quad \text{y} \quad \mathbf{a}_2 = \frac{a}{2} (\sqrt{3}, -1), \quad (11)$$

donde $a = 0.246 \text{ nm}$.

Por otro lado, los vectores de su celda recíproca estarán dados por

$$\mathbf{b}_1 = \frac{2\pi}{a} \left(\frac{1}{3}, 1\right) \quad \text{y} \quad \mathbf{b}_2 = \frac{2\pi}{a} \left(\frac{1}{3}, -1\right). \quad (12)$$

En este sentido la primera zona de Brillouin forma un hexágono (Figura 1-3.) donde llamaremos a las esquinas puntos \mathbf{K} . Debido a simetrías del hexágono tenemos solo dos esquinas que son distintas denotadas por \mathbf{K} y \mathbf{K}' .

Ahora, consideraremos la aproximación de enlace fuerte para poder obtener la estructura de bandas del grafeno. Primero consideraremos dos funciones de onda para cada subcelda, es decir

$$|\mathbf{k} A\rangle = \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{\mathbf{R}} e^{i\mathbf{k}\cdot\mathbf{R}} |\mathbf{R}\rangle, \quad (13)$$

$$|\mathbf{k} B\rangle = \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{\mathbf{R}} e^{i\mathbf{k}\cdot\mathbf{R}} |\mathbf{R} + \boldsymbol{\tau}\rangle, \quad (14)$$

donde $|\mathbf{R}\rangle = \varphi(\mathbf{r} - \mathbf{R})$ y $\mathbf{k} = (k_x, k_y)$. La relación geométrica entre las subceldas pueden verse en el grafico (Figura 1-3). Luego consideraremos el Hamiltoniano del sistema considerando que los electrones están fuertemente acoplados a sus átomos (Modelo de Enlace Fuerte).

$$\mathbf{H} = -t \sum_{\mathbf{R}} |\mathbf{R}\rangle\langle\mathbf{R} + \boldsymbol{\tau}| + |\mathbf{R}\rangle\langle\mathbf{R} + \boldsymbol{\tau} + \mathbf{a}| + |\mathbf{R}\rangle\langle\mathbf{R} + \boldsymbol{\tau} + \mathbf{b}| + H.c, \quad (15)$$

donde $H.c$ denota las correcciones al Hamiltoniano. Usando esta aproximación se obtiene que los autovalores del problema están dadas por

$$\varepsilon(k_x, k_y) = \sqrt{1 + 4 \cos\left(\frac{\sqrt{3} k_x a}{2}\right) \cos\left(\frac{k_y a}{2}\right) + 4 \cos^2\left(\frac{k_y a}{2}\right)} \quad (16)$$

Cuando ploteamos la estructura de bandas del grafeno obtenemos lo siguiente (Figura 2-3.). Las curvas que se encuentran arriba son las que corresponden al enlace π^* llamado la banda de anti-enlace, mientras que la de abajo corresponde a la banda π o de enlace. Es fácil de notar en el grafico que existe un punto degenerado en las esquinas de la zona de Brillouin, es decir

$$\mathbf{K} = \frac{2\pi}{a} \left(\frac{1}{3}, \frac{1}{\sqrt{3}}\right) \quad \text{y} \quad \mathbf{K}' = \frac{2\pi}{a} \left(-\frac{1}{3}, \frac{1}{\sqrt{3}}\right), \quad (17)$$

que son los puntos donde la dispersión se anula. Estos puntos se los denomina puntos de Dirac y son en estos puntos donde se produce un fenómeno interesante en el grafeno.

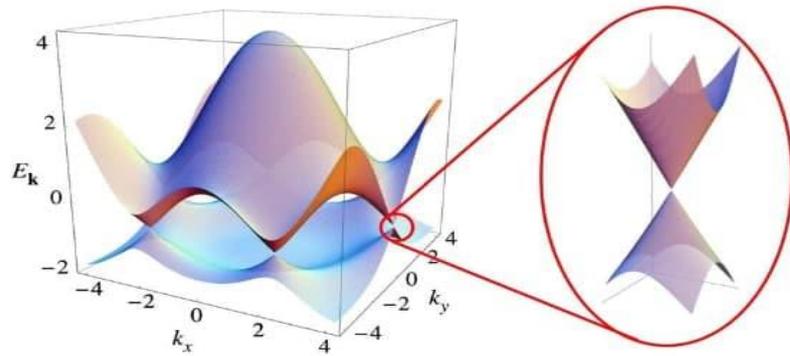


Figura 8-1: Dispersión electrónica del grafeno. Zoom de los conos de Dirac.

Fuente: (Neto A. H., Guinea, Peres, Novoselov, & Geim, 2009).

1.5.5.2. Fermiones de Dirac

Si nosotros realizamos una expansión de Taylor cerca de los puntos de Dirac, podemos obtener que la velocidad de Fermi es independiente de los portadores de densidad, por lo que la dispersión de energía corresponde a dos conos que se intersecan en los puntos de Dirac, a estos conos se los denomina Conos de Dirac (Figura 2-3.). Esto trae consigo una consecuencia enorme a nivel fundamental, debido a que si analizamos el límite al continuo junto la aproximación de masa efectiva, obtenemos que el Hamiltoniano en los alrededores de los puntos de Dirac está descrito por un Hamiltoniano relativista, de la siguiente forma

$$\hat{H}_R = \hbar v_F \begin{pmatrix} 0 & k_x - i k_y \\ k_x + i k_y & 0 \end{pmatrix} = \hbar v_F \boldsymbol{\sigma} \cdot \mathbf{k} = -\hat{H}_R^T(\mathbf{k}), \quad (18)$$

Donde \hbar es la constante de Planck, v_F es la velocidad de Fermi y $\boldsymbol{\sigma} = (\sigma_x, \sigma_y)$ es un vector de matrices de Pauli. Esto indica que las funciones de onda cerca de los puntos de Dirac corresponden a partículas relativistas sin masa, en particular corresponde a funciones de onda de neutrinos sin masa. Esto explica por qué los portadores de carga en el grafeno son considerados, teóricamente, como fermiones de Dirac sin masa. Esta particularidad que ocurre en el grafeno es lo que da paso a efecto anómalos como el efecto de Hall Cuántico discreto y varios fenómenos de borde que caracterizan a las propiedades electrónicas del grafeno y que ha dado paso a varias propuestas tecnológicas novedosas (Grüneis et al., 2009; Neto et al., 2009; Kittel et al., 1976; Abergel et al., 2010).

Adicionalmente, dada la energía de dispersión uno puede calcular la masa ciclotrón asociada a la partícula, en este caso nosotros estamos lidiando con partículas relativista de Dirac sin masa. Recordemos que bajo la aproximación semicálida (Ashcroft et al., 1976) la masa ciclotrón se encuentra definida como

$$m^* = \frac{1}{2\pi} \left(\frac{\partial A(E)}{\partial E} \right)_{E=E_F}, \quad (19)$$

donde $A(E)$ es el área del espacio k que está encerrado por la órbita, que en nuestro caso viene dado por

$$A(E) = \pi \frac{E^2}{v_F^2}, \quad (20)$$

de esta forma la masa ciclotrón en los puntos de Dirac estará dada por,

$$m^* = \frac{\sqrt{\pi}}{v_F} \sqrt{n}, \quad (21)$$

Esta relación fue demostrada experimentalmente (Figura 3-3.), demostrando así la presencia de fermiones de Dirac sin masa en el grafeno.

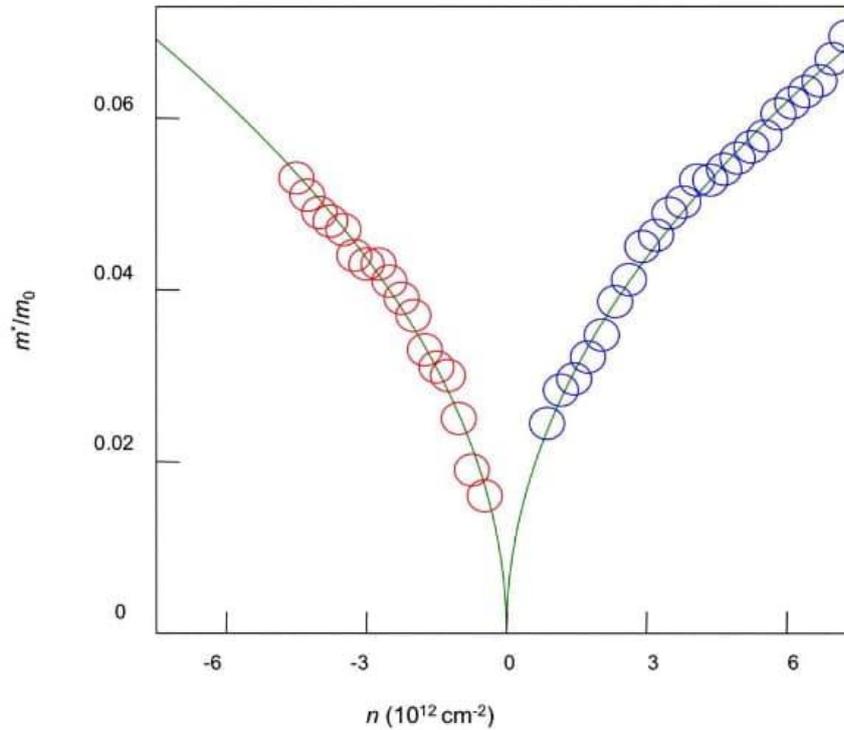


Figura 9-1: Representación experimental de la existencia de fermiones Dirac.

Fuente: (Neto A. H., Guinea, Peres, Novoselov, & Geim, 2009).

Descripción de la figura 3-1: (Línea) Masa Ciclotrón (16) de los portadores de carga en grafeno en función de la concentración n . (Círculos Rojos) Datos experimentales de la masa ciclotrón de agujeros. (Círculos azules) Datos experimentales de masa ciclotrón de electrones

Es debido a que la dinámica cerca de los puntos de Dirac es relativista en el grafeno es que se ha podido observar que la movilidad de los electrones es muy alta aun en temperatura ambiente. Esto ha llamado la atención debido a que puede ser un posible remplazo a los semiconductores actuales para aplicaciones en electrónica y optoelectrónica (Abergel et al., 2010; Besnea et al., 2019; Bae et al., 2012; González-Medina et al., 2020; Palacios et al., 2010). Por otro lado, existen varios fenómenos anómalos en el grafeno causados por la dinámica relativista de sus electrones cerca de los puntos de Dirac. Sin embargo, para este estudio basta con saber que cerca de los puntos de Dirac la dinámica de los electrones del grafeno es de tipo relativista beneficiando a las propiedades conductoras del material. Para mayor detalle en el estudio de todos los fenómenos relativistas presentes en el grafeno referirse a (Neto et al., 2009).

1.5.6. Propiedades mecánicas del grafeno

Aparte de las excelentes y extrañas propiedades electrónicas del grafeno, los enlaces sp^2 le brindan de propiedades mecánicas fuera de lo normal. En particular, los orbitales π que sobresalen del plano donde viven los átomos de carbono, le proporcionan de excelentes propiedades térmicas,

lo vuelve impermeable a gases y le brinda de propiedades de transparencia (Sheehy et al., 2009; Duplock et al., 2004). Evidentemente estas propiedades no solo son debido a la presencia de orbitales π perpendiculares al material, sino que también tiene influencia de la dinámica relativista de fondo. Por otro lado, la configuración y estabilidad de los enlaces sp^2 le brindan de propiedades mecánicas únicas. Es por ello que se lo cataloga como un super material, pues no solo tiene increíbles propiedades electrónicas, sino que también posee excelentes propiedades mecánicas.

1.5.6.1. Rigidez

La estabilidad de los enlaces sp^2 le proporcionan de una flexibilidad, rigidez y dureza al material. Esto fue denostado por (Lee et al., 2008) donde midieron la respuesta de fuerza y desplazamiento de fibras de grafeno. Los resultados mostraron que el Módulo de Young del grafeno es de $340 \pm 0.1 \text{ TPa}$, asumiendo un grosor efectivo de 0.335 nm, catalogándolo como el material más fuerte. Sin embargo, cabe recalcar que el grafeno es un material rígido a lo largo del plano pues es significativamente débil cuando se lo arruga aplicando una fuerza fuera del plano (Deng et al., 2016). Además, es importante mencionar que los experimentos donde el grafeno muestra excelentes propiedades mecánicas cuando este no tiene deformaciones. Estos cambios llevarían a una modificación en la configuración tanto geométrica de los panales de abeja como de la estabilidad de los orbitales sp^2 que lo forman al grafeno (Ruiz-Vargas et al., 2011).

1.5.6.2. Tenacidad a fracturas

Por otro lado, otra de las características mecánicas del grafeno es su tenacidad a fracturas, debido a que tiene diversas aplicaciones en ingeniería para la creación de micro materiales. En un estudio realizado por Zhang y sus colaboradores (Zhang et al., 2014), calcularon la tenacidad a fracturas del grafeno llegando a un valor de $4.0 \pm 0.6 \text{ MPa}$. Sin embargo, no fue un valor constante debido a que dependía el lugar donde se realizaría la fractura. Para el diseño experimental los autores consideraron membranas de grafeno y crearon una grieta central en la membrana usando un rayo láser de hierro. Como una aplicación de la alta tenacidad a fracturas del grafeno se sintetizaron materiales que ese puede estirar hasta un 240% de su longitud inicial, además de poder ser enrollados sin que el material se rompa. Esta propiedad muestra la alta flexibilidad que tienen las membranas de grafeno las cuales han sido utilizadas para aplicaciones en metamateriales a escalas microscópicas (Blees et al., 2015).

1.5.7. Nanomateriales basados en grafeno como biosensor

En consecuencia, de las propiedades electrónicas y mecánicas del grafeno, se ha investigado la posibilidad de varias aplicaciones como almacenamiento de energía, mejora de celdas fotovoltaicas e incluso aplicaciones biomédicas. En particular, el grafeno cuenta con una alta especificidad de superficie junto con su facilidad de funcionalizar, brinda la posibilidad de utilizar al grafeno como una bio-interfaz para biosensores (Vashist et al., 2015). De la misma forma, se ha demostrado que al añadir nanopartículas metálicas en el grafeno se logra aumentar la transferencia de electrones, resultando agradable para trabajar con biosensores electroquímicos (Bollella et al., 2017; Ambrosi et al., 2014; Walcarius et al., 2013). Por otro lado, también se han aplicado nanomateriales a base de grafeno para poder mejorar las técnicas de detección de cáncer (Bollella et al., 2017; Wang et al., 2017). Es por esto, que las investigaciones en nanomateriales basados en grafenos podrían ayudar a una mejor detección del SARS-CoV2. En este apartado discutiremos principalmente sobre los inmunosensores electroquímicos y los genosensores electroquímicos a base de grafeno.

1.5.7.1. Inmunosensores electroquímicos a base de grafeno.

Los inmunosensores son plataformas que permiten medir la cantidad de antígenos o anticuerpos de cierto tipo en alguna muestra acuosa. Este tipo de biosensores es de un amplio uso en hospitales para brindar diagnósticos rápidos o para control de contaminantes en la comida (Song et al., 2016). Un ejemplo de este tipo de biosensores usados en la detección del SARS-CoV2 son los popularmente llamados pruebas rápidas que en realidad son inmunocromatógrafos a base de coloides de oro IGC. Estos biosensores usan como plataforma un papel en el cual se deposita sangre que posteriormente reaccionara con los coloides de oro presentes en el papel e indicaran la cantidad de anticuerpos que tiene el paciente (Shyu et al., 2002).

El punto clave para la creación de inmunosensores es el lograr inmovilizar a los anticuerpos o antígenos deseados con una alta especificidad sobre una superficie sólida. En particular, el grafeno cuenta con una alta especificidad además de ser un material bidimensional. Además, el grafeno debido a sus propiedades electrónica posee cavidades y morfologías tunelables, que permiten tomar una ventaja para un análisis electroquímico (Song et al., 2016). La idea base detrás de los inmunosensores de grafeno es utilizar este como una interfaz para amplificar el área efectiva donde se depositarán los anticuerpos, además de aumentar el transporte de electrones en la superficie. Un ejemplo de este mecanismo es el usar nanopartículas de oro enrolladas en grafeno para la detección de antígenos cancerosos, el cual ha demostrado mejorar la sensibilidad de los inmunosensores (Zhong et al., 2010). En otro estudio, se usó el grafeno como electrodo junto con oxido de grafeno para amplificar hasta tres veces la sensibilidad de células cancerígenas de próstata usando nanopartículas de oro (Kavosi et al., 2015), similar a los coloides de oro que son

usados en las IGC. Todos estos estudios indican que el grafeno ayuda a amplificar la sensibilidad de los inmunosensores, esto indica que es posible la creación de pruebas similares a las IGC, las cuales usan coloides de oro para la detección de SARS-CoV2, para una detección eficaz de la enfermedad.

1.5.7.2. *Genosensores electroquímicos a base de grafeno.*

En contraste, los genosensores electroquímicos han sido de actual interés en la comunidad médica pues promete remplazar métodos de secuenciamiento genéticos como PCR los cuales tienen ciertas limitaciones de tiempo y eficiencia (Goumi, 2017). En particular, los genosensores electroquímicos son de especial interés para la detección de bacterias, virus y controles de alimentos. En el caso de la detección de virus, los métodos tradicionales de secuenciamiento de genes pueden llegar a tardar entre 3 a 7 días, sin embargo, los genosensores electroquímicos proponen reducir este tiempo en dependencia de la especificidad del receptor del gen viral presente en el genosensor. Un estudio reportó que un genosensor basado en el gen *sepB* para la detección de *streptococcus pyogenes*, obtenía resultados en 30 min (Goumi, 2017).

En este mismo sentido, se demostró que varios genosensores fueron utilizados para la detección de virus como HIV, papilomavirus, dengue y hepatitis (Zhang, Dongdong et al., 2010; Singhal et al., 2017; Dell'Atti et al., 2007; Castro et al., 2014; Goumi, 2017). En particular existe un tipo de nanomateriales a base de grafeno que fueron creados para su uso como genosensores. Debido a las maravillosas propiedades eléctricas y a la alta especificidad de las superficies del grafeno, este funciona como un excelente inmovilizador de cadenas de ADN mediante la interacción de la cadena de ADN con los enlaces π . En particular, lo que se busca para genosensores de ADN es que se produzca una hibridación entre el detector de ADN y el ADN objetivo, en otras palabras, brindar de especificidad sobre las cadenas de ADN que se desean detectar (Goumi, 2017).

Un estudio mostro una ampliación exitosa del uso de grafeno como una plataforma para la detección de bases de ADN enrolladas, las cuales son difíciles de caracterizar y que pueden estar asociadas a trastornos como Alzheimer (Bonanni et al., 2011). De igual forma, en otro estudio se usó grafeno dopado junto con nanopartículas de plata para la detección de secuencias de ARN características del cáncer de mama (Salahandish et al., 2018). En resumen, los genosensores electroquímicos parecen ser una alternativa para la detección de enfermedades en menor tiempo que técnicas tradicionales como PCR, además de que existen varios estudios que muestran el uso y la eficiencia de genosensores a base de grafeno.

1.5.8. Propiedades antivirales del grafeno

Uno de los problemas principales en esta emergencia sanitaria provocada por el SARS-CoV2 es la alta tasa de contagio del virus. Entre los posibles medios de propagación del SARS-CoV2 se han detectado dos mecanismos principales para su propagación. Uno de ellos es vía aérea, cuando el virus encapsulado en aerosoles llega a entrar en nuestro tracto respiratorio. El segundo, es un mecanismo menos directo que requiere un contacto previo de nuestras manos con superficies infectadas. En este sentido, entra en juego una de las más recientes aplicaciones de la ingeniería de superficies que es la creación de recubrimientos antibacteriales para superficies o telas (Patra et al., 2013; Haldar et al., 2007). La nanotecnología también ha jugado un papel fundamental en la creación de nanomateriales que permitan una purificación de aire, incluso de virus.

1.5.8.1. Recubrimientos a base de grafeno

Los recubrimientos antivirales han sido de un amplio estudio en el campo biomédico, para evitar contagios mediante implantes ortopédicos (Chan et al., 2017). Sin embargo, debido al auge de la nanotecnología el estudio de recubrimientos antibacteriales y antivirales se ha expandido a la industria textil (Patra et al., 2013). Por otro lado, se ha demostrado que diversos materiales a base de grafeno han mostrado propiedades antibacteriales y antivirales impresionantes, debido a que se ha observado que algunos virus al tocar las superficies de grafeno se desintegran (Palmieri et al., 2020).

Sin embargo, no todos los virus que entran en contacto con el grafeno se desintegran, en otros casos es necesario usar materiales basados en grafeno como el óxido de grafeno funcionalizado con poliglicerol detrítico para poder eliminar cadenas de orthopoxvirus (Palmieri et al., 2020). Por otro lado, se ha observado que puntos de carbono junto con curcumina polifenol son efectivas contra virus de tipo coronavirus. En este sentido, resultados recientes demostraron que el uso de grafeno funcionalizado con curcumina y beta ciclodextrinas pueden asemejarse a las células humanas y de esta forma inhibir la entrada de virus sincitiales respiratorios (Akhavan et al., 2012; Palmieri et al., 2020).

Todos estos estudios apuntan a que el mecanismo de eliminación de las bacterias y virus es debido a que existe un movimiento de electrones del grafeno a la bacteria o virus, provocando un efecto de destrucción de la membrana celular en bacterias y una destrucción de la membrana vírica en virus (Raghav & Mohanty, 2020).

1.5.8.2. *Filtros de aire a base de grafeno*

La creación de posibles filtros de aire antivirales base de grafeno todavía se encuentran bajo estudio. Sin embargo, existen una investigación que apuntan a que es posible conseguir un filtro de aire antivírico a base de grafeno. El primer estudio se enfoca en la aplicación de nano plaquetas y oxido de grafeno en el material de fabricación de las mascarillas. El estudio mostró, que debido a la alta afinidad del óxido de grafeno de interactuar con cadenas de ARN y ADN permiten que este se una a las cadenas de los virus y los inmovilice. De esta forma aumentando la eficacia de las mascarillas. Además, de que mostraron que la infectividad del virus se ve inhibida cuando esta es atrapada en la mascarilla. Incluso concluyen que el uso de esta tecnología podría ser utilizado en filtros de agua (Maio et al., 2020).

1.6. Bases Conceptuales

PCR. - Reacción en cadena de polimerasa, es un método usado para el secuenciamiento de ADN, ampliamente usado para la detección de bacterias y virus (Ben-Ami et al., 2020, pp. 1248–1253).

IGC. - Inmunocromatografía a base de coloides de oro, es un método a base de biosensores que permite ver la carga inmunitaria en una muestra de sangre, es una técnica muy usada en las llamadas pruebas rápidas de SARS-CoV2 (Pan et al., 2020).

Coloides. - Son sistemas que se encuentran en dos fases, por lo general están formadas por una fase líquida y otra en forma dispersa de partículas muy pequeñas (Pan et al., 2020).

Anosmia. - Hace referencia a la pérdida de olfato temporal o permanente (Birnbaum, 2011).

Rinorrea. - Es el flujo o emisión abundante de líquido por la nariz (Real Academia Nacional de Medicina de España, 2012).

Módulo de Young. - Es un parámetro que caracteriza las propiedades elásticas de un material (Ashcroft et al., 1976).

MERS. - Síndrome respiratorio de oriente medio, es una enfermedad del tracto respiratorio que puede provocar fiebre, tos y dificultad para respirar (Vyas, 2020).

SARS. - Síndrome respiratorio agudo grave, es una enfermedad respiratoria viral causada por un tipo de coronavirus (de Enfermedades Virales Centro Nacional de Vacunación y Enfermedades Respiratorias, 2020).

Zoonótico. - Es cualquier enfermedad que puede transmitirse de animales a humanos y viceversa (World Health Organization, 2020).

ADN. - Ácido Desoxirribonucleico es la molécula que contiene la información genética de todo ser vivo (Matte, [sin fecha]).

ARN. - Ácido Ribonucleico es el único material genético de ciertos virus (Barioglio, 2013).

Peplómeros. - Los Peplómeros son glicoproteínas en forma de espícula que se encuentran presentes en la envoltura vírica, y son los encargados de unirse a la célula huésped (de Groot et al., 1987).

Inmunoglobulinas. - Son moléculas proteicas que poseen actividad de anticuerpo, que es la propiedad de combinación específica con la sustancia que provoca su formación (Gergely, 1967; Arce Hernandez et al., 2004).

IgG. - Este se produce cuando la infección está bastante avanzada y puede permanecer hasta meses después de haber pasado la enfermedad (respuesta inmune). En su caso, se trata de anticuerpos más precisos y efectivos que los IgM, pero suelen tardar más en aparecer: entre los 10-14 días una vez se ha acabado con la infección. En su caso, empieza a desaparecer de la sangre a los 50 días de haber pasado la enfermedad (Naveira, 2020).

IgM. - Es la primera inmunoglobulina que se genera en la sangre después de la infección. Su desventaja es que no suelen ser muy efectivos (respuesta inmune). El máximo nivel en sangre se alcanza a las 2-3 semanas. Estos anticuerpos van desapareciendo a los 20 días de la superación del virus (Naveira, 2020).

Proteína C reactiva. - La proteína C reactiva (PCR) es una proteína pentamérica sintetizada principalmente por los hepatocitos en respuesta a procesos infecciosos, inflamatorios y de injuria tisular; gravedad de la enfermedad (Gabay et al., 1999). Además de ser un indicador de inflamación, esta proteína se encuentra involucrada en diversas funciones inmunomoduladoras (Florencia Prieto et al., 2008).

NP. - proteína nucleocápside (infección viral); tiene un dominio de baja complejidad que puede utilizar la separación de fases líquido-líquido para facilitar el empaquetamiento de ARN viral en nuevas partículas de virus que pueden infectar células vecinas (Fernández, 2020).

CAPÍTULO II

2. METODOLOGÍA

2.1. Tipo de investigación

El presente trabajo se encuentra enfocado en una recopilación bibliográfica que muestra el estado del arte de los materiales basados en grafeno y de sus posibles aplicaciones para contener al nuevo SARS-CoV-2. En este sentido, esta indagación se enfocó en una investigación cualitativa con una connotación de tipo analítica, debido a que se realizará un análisis de los distintos estudios de las propiedades y aplicaciones de nanomateriales basados en grafeno en la biomedicina actual específicamente en el desarrollo de dispositivos y aplicaciones que se han realizado con estos materiales para enfrentar la pandemia producida por la enfermedad del Covid-19. Cuya inferencia será de tipo inductiva, pues se correlacionará la bibliografía encontrada sobre los materiales de grafeno con el estado del arte del SARS-CoV2 y como contribuirían estos materiales en el desarrollo de dispositivos o aplicaciones tecnológicas para enfrentar la pandemia actual. El presente estudio se desarrolla como un trabajo no experimental.

2.2. Diseño de la investigación

En este trabajo de titulación se desarrolló una revisión bibliográfica y analítica, poniendo énfasis en el estudio del estado del arte del grafeno, específicamente sus propiedades electrónicas y mecánicas, puesto que, gracias a esta elevada conductividad las aplicaciones en el campo tecnológico son numerosas. Posteriormente, se correlacionó con el estado de arte del nuevo SARS-CoV2, estudiando su origen y el método de detección que ofrece actualmente las diferentes pruebas PCR y pruebas rápidas. A continuación, se investigó sobre los dispositivos o aplicaciones emergentes en base a grafeno que se han ido desarrollando para enfrentar la pandemia producida por el covid-19, para así establecer un criterio de evaluación de la efectividad de detección ofrecidos por estos sensores electroquímicos. En este sentido, la investigación contará con las siguientes etapas:

2.2.1. *Revisión bibliográfica*

Se inicio el estudio realizando un análisis e investigación de información acerca del SARS-COV-2 que incluyó 24 publicaciones. Posteriormente se estudiaron 57 fuentes de información en torno al estado del arte del grafeno, con esta información se dio paso a realizar la investigación de biosensores basados en grafeno, se tomaron 7 artículos científicos publicados en revistas de alto

impacto en los años 2020 y 2021, para comprender de mejor manera y desarrollar la investigación de los sensores basados en grafeno se incluyó 32 artículos más. Finalmente se utilizaron 17 referencias como material bibliográfico y de apoyo en las que comprenden tesis de maestría y doctorado, páginas web de alta confiabilidad y libros obtenidos de la web.

2.2.2. Análisis de la información

El núcleo de esta investigación radicó en realizar un análisis de la bibliografía encontrada. Con los conocimientos previos que involucran temas como grafeno, GO, rGO y covid-19 se pudo filtrar la información recolectada en la revisión bibliográfica, de tal forma que esta sea de relevancia para la problemática tratada.

Para entender como el grafeno contribuye en el desarrollo de estos biosensores, se estudiaron las indagaciones realizadas por Novoselov puesto que son las publicaciones con mayor índice de citas, así como también la información obtenida de publicaciones donde se detalla la estructura del virus ya que son las que mayor impacto tienen en la actualidad, de modo que indican los mecanismos de acción de este virus.

Los artículos científicos seleccionados para esta indagación responden a parámetros como el impacto en la comunidad científica, además de ser los más citados en diferentes revisiones e investigaciones, de los cuales por ejemplo en el 2020 se han reportado 6 dispositivos basados en grafeno capaces de detectar SARS-COV-2 y el 8 de enero del 2021 se reportó uno, debido a la reciente aparición de este virus en diciembre del 2019, los dispositivos desarrollados para su detección, publicados en revistas de alto impacto y que respondan a los parámetros seleccionados son escasos.

2.2.3. Propuesta final

En esta etapa, con base a toda la información recolectada, analizada y correlacionada se dió un punto de vista objetivo en cuanto a los dispositivos o aplicaciones más eficaces que han sido desarrollados y publicados en revistas de alto impacto para contener la emergencia sanitaria mundial y tener un review que pueda servir como referencia para abordar y prevenir afecciones o trazas de otros virus con dispositivos de detección a base de grafeno, como biosensores, además se propone la realización de un artículo científico que será enviado a una revista para su posterior publicación.

2.2.4. Operacionalización de los objetivos

OBJETIVO GENERAL	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	CONCEPTO	INDICADOR	INSTRUMENTO
<p>Estudiar la efectividad en el desarrollo de aplicaciones y dispositivos en el campo tecnológico usando materiales basados en grafeno contra el virus SARS-COV-2.</p>	<p>Analizar el estado del arte en torno al SARS COV 2 y las características físico-químicas del grafeno y su aplicabilidad en el campo biomédico, en especial en la detección de virus.</p>	<p>El Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV2) es el nuevo virus que ha provocado una emergencia sanitaria a nivel mundial. Por otro lado, el grafeno es un material bidimensional que posee novedosas propiedades físicas y químicas.</p>	<p>Información recopilada y filtrada referente a las características físico-químicas del grafeno y sus derivados, así como, sus diversas aplicaciones en el campo biomédico.</p>	<p>Artículos científicos.</p>

	<p>Conocer la configuración molecular y propiedades físico - químicas del grafeno y sus derivados como base para su aprovechamiento en el campo biomédico y el desarrollo de dispositivos y aplicaciones que contribuyan a combatir la nueva enfermedad generada por el coronavirus 2019.</p>	<p>La configuración electrónica y propiedades a nivel cuántico dotan de propiedades extraordinarias a este nanomaterial. Además de que se puede funcionalizar con otros materiales y mejorar las propiedades de este</p>	<p>Información referente al aprovechamiento de las propiedades físico – químicas del grafeno y sus derivados para combatir la problemática sanitaria provocada por el SARS-CoV2.</p>	<p>Revisión bibliográfica de carácter científico</p>
	<p>Realizar un análisis integral del campo y mecanismo de acción del grafeno y sus derivados con base en sus propiedades físico - químicas en el desarrollo de dispositivos de</p>	<p>Detectar las diferentes proteínas del virus para confirmar o descartar la enfermedad. / Recubrir e imposibilitar la estancia o penetración del virus en la superficie. El tiempo en el que el dispositivo registra la</p>	<p>Cantidad de proteínas detectadas</p>	<p>Revisión de literatura especializada acerca de dispositivos biomédicos a base de grafeno.</p>

	<p>detección y protección virus SARS-COV-2.</p>	<p>señal para confirmar o descartar la infección.</p>	<p>Tiempo de detección</p>	
		<p>Cuan confiable y eficaz es el dispositivo a base de grafeno empleado. LOD: es la mínima cantidad de la sustancia a detectar (analito) cuya señal consigue diferenciarse de la del ruido.</p>	<p>Fiabilidad / Limite de detección LOD.</p>	
		<p>La producción a escala industrial para llegar a todos los rincones del mundo. El costo del dispositivo es importante para la producción masiva y el alcance global</p>		

		Distintos tipos de grafeno exhiben propiedades diferentes.	Costo	
			Tipo de grafeno	

2.2.5. Localización del Estudio

El estudio y desarrollo del presente trabajo de investigación, se llevó a cabo en la provincia de Chimborazo, ciudad de Riobamba en la sede virtual del estudiante.

2.2.6. Población de Estudio

La población de estudio fueron las 137 publicaciones indexadas. Una parte de estas publicaciones son artículos relacionados a la estructura, sintomatología y mecanismos de propagación del nuevo SARS-CoV-2. Una segunda parte de esta bibliografía, y la más extensa, está relacionada a las propiedades electrónicas, mecánicas y químicas del grafeno y de sus aplicaciones en el campo biomédico. El muestreo de la población en este caso no aplica.

2.2.7. Tamaño de la muestra

Se seleccionaron 57 publicaciones para abordar el estado del arte del grafeno que comprenden los 15 últimos años de las cuales 22 corresponden a artículos relacionados a las aplicaciones biomédicas en especial de biosensores que utilizan grafeno en su estructura, para estudiar el SARS-COV-2 se seleccionaron 24 artículos científicos de los cuales 14 corresponden a publicaciones netamente del virus que apareció en el 2019, los 10 restantes son estudios sobre trazas de otros virus similares a este como el MERS y SARS COV, para el desarrollo de la indagación se seleccionaron 7 artículos; 6 del 2020 y uno del 2021 donde se exponen dispositivos basados en grafeno, pero para desarrollar el contenido y entender la información se analizaron más investigaciones.

2.2.8. Técnicas de recolección de datos

Para realizar la investigación se ingresaron palabras claves a los buscadores de las bases de datos más utilizadas, de mayor rigor científico de la actualidad y de las suscritas por la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo las cuales se mencionan a continuación: Nano, Springer, Arxiv, Scopus, Scielo, PubMed, Dialnet, Google scholar. Los términos ingresados fueron: Covid-19, Grafeno, Biosensores, G-FET, SARS-COV-2, genosensores, inmunosensores, transistores, fisicoquímicas, propiedades, electroquímica, estructura, funcionamiento.

2.2.9. *Análisis Estadístico*

No aplica

CAPÍTULO III

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Para evidenciar el estudio realizado se procedió a escribir el estado del arte del grafeno y del SARS-CoV-2. Posteriormente se hizo un análisis comparativo en base a los parámetros descritos en la metodología, iniciando por la descripción de los sensores electroquímicos basados en grafeno, describiendo a detalle el funcionamiento, caracterización, principio químico físico y resultados en ensayos reales aplicados a los diferentes muestras y fluidos. Así de esta manera, se consiguió escribir el reporte científico enviado a una revista, toda la metodología de escritura fue revisada y corroborada por la tutora a cargo de la investigación

En función de establecer una forma de representación técnica didáctica para el lector se inició estableciendo acrónimos para nombrar a cada biosensor, de esta forma se hará mención a cada uno usando un nombre genérico otorgado por el autor de la investigación.

Se consideraron 2 parámetros principales para nombrar a cada dispositivo:

1. Lugar donde se llevó acabo la investigación (universidad, instituto o país)
2. Cantidad de proteínas que detecta.

Tabla 1-3: Nombres genéricos para referirse a los dispositivos basados en grafeno

INVESTIGACIÓN	NOMBRE GENÉRICO
SARS-CoV-2 RapidPlex: A Graphene-Based Multiplexed Telemedicine Platform for Rapid and Low-Cost COVID-19 Diagnosis and Monitoring	CTH-4
Electrical probing of COVID-19 spike protein receptor binding domain via a graphene field-effect transistor (Zhang et al., 2020).	ULD-1
Rapid Detection of COVID-19 Causative Virus (SARS-CoV-2) in Human Nasopharyngeal Swab Specimens Using Field-Effect Transistor-Based Biosensor (Seo et al., 2020).	CNI-1
Rapid, Ultrasensitive, and Quantitative Detection of SARS-CoV-2 Using Antisense Oligonucleotides Directed Electrochemical Biosensor Chip (Alafeef et al., 2020).	UCH-1
An accurate, high-speed, portable bifunctional electrical detector for COVID-19 (Ke et al., 2021).	UPK-2

Sensing of COVID-19 Antibodies in Seconds via Aerosol Jet Nanoprinted Reduced-Graphene-Oxide-Coated 3D Electrodes (Ali et al., 2021).	UCM-2
Rapid SARS-CoV-2 Detection Using Electrochemical Immunosensor (Mojsoska et al., 2021)	URK-1

Fuente: (Torrente Rodríguez et al., 2020; Zhang et al., 2020; Seo et al., 2020; Alafeef et al., 2020; Ke et al., 2021; Ali et al., 2021; Mojsoska et al., 2021).

Realizado por: Mena Lizano, Daniel, 2021.

De este modo se presentan a continuación los resultados recopilados de los estudios que se usaron como muestra de esta tesis los cuales son 7 dispositivos basados en grafeno, los cuales corresponden a sensores G-FET y otros a celdas electroquímicas de 3 o más electrodos, estos permiten mediante diferentes funcionalizaciones y arreglos la detección del virus, anticuerpos o antígenos.

Para estudiar la efectividad de estos sensores se planteó 6 indicadores, los cuales se describen a continuación en las siguientes tablas, información que fue obtenida de las publicaciones de los investigadores que reposan en revistas de alto impacto.

Tabla 2-3: Tipo de grafeno utilizado en biosensores.

BIOSENSOR	TIPO DE GRAFENO
CTH-4	Grafeno monocapa
LEI-1	Grafeno monocapa
CNI-1	Grafeno monocapa
UCH-1	Nano plaquetas de grafeno
UPK-2	Grafeno monocapa
UCM-2	Óxido de grafeno
URK-1	Grafeno monocapa

Fuente: (Torrente Rodríguez et al., 2020; Zhang et al., 2020; Seo et al., 2020; Alafeef et al., 2020; Ke et al., 2021; Ali et al., 2021; Mojsoska et al., 2021).

Realizado por: Mena Lizano, Daniel, 2021.

Tabla 3-3: Cantidad y nombres de los analitos detectados por los biosensores.

BIOSENSOR	ANALITOS DETECTADOS	NOMBRES DE ANALITOS DETECTADOS
CTH-4	4	<ul style="list-style-type: none">• Proteína reactiva C,• Nucleapside,• IgG,• IgM
LEI-1	1	<ul style="list-style-type: none">• Subunidad S1 de la proteína S
CNI-1	1	<ul style="list-style-type: none">• Antígeno de la proteína spike del sars cov 2
UCH-1	1	<ul style="list-style-type: none">• ARN viral
UPK-2	2	<ul style="list-style-type: none">• ARN viral• IgG
UCM-2	1	<ul style="list-style-type: none">• Anticuerpos S1• Anticuerpo RBD
URK-1	1	<ul style="list-style-type: none">• proteína de la subunidad 1 de Spike

Fuente: (Torrente Rodríguez et al., 2020; Zhang et al., 2020; Seo et al., 2020; Alafeef et al., 2020; Ke et al., 2021; Ali et al., 2021; Mojsoska et al., 2021).

Realizado por: Mena Lizano, Daniel, 2021.

Tabla 4-3: Tiempos reportados en las investigaciones de los biosensores basados en grafeno.

BIOSENSOR	TIEMPO REPORTADO EN LAS INVESTIGACIONES
CTH-4	10 minuto de detección
LEI-1	2 minutos de detección
CNI-1	1 minuto de detección
UCH-1	5 minutos de detección
UPK-2	10 min para ARN y 5 para inmunoensayo detección
UCM-2	10 -12 segundos de detección
URK-1	45 min de detección

Fuente: (Torrente Rodríguez et al., 2020; Zhang et al., 2020; Seo et al., 2020; Alafeef et al., 2020; Ke et al., 2021; Ali et al., 2021; Mojsoska et al., 2021).

Realizado por: Mena Lizano, Daniel, 2021.

Tabla 5-3: Límites de detección de los biosensores basados en grafeno

BIOSENSOR	LÍMITE DE DETECCIÓN
CTH-4	<ul style="list-style-type: none"> • NP=0.1-0.8 $\mu\text{g mL}^{-1}$ suero y 0.5-2.0 ng mL^{-1} saliva • S1-IgG= 20 a 40 $\mu\text{g mL}^{-1}$ en suero y 0.2 a 0.5 $\mu\text{g mL}^{-1}$ • S1-IgM= 20 a 50 $\mu\text{g mL}^{-1}$ suero y 0,6 a 5,0 $\mu\text{g mL}^{-1}$ saliva • PCR de 10-20 $\mu\text{g mL}^{-1}$ suero y 0.1-0.5 $\mu\text{g mL}^{-1}$ saliva
LEI-1	<ul style="list-style-type: none"> • 2 pM
CNI-1	<ul style="list-style-type: none"> • $2,42 \times 10^2$ copias / mL
UCH-1	<ul style="list-style-type: none"> • 6,9 copias / μL
UPK-2	<ul style="list-style-type: none"> • $\sim 0,1$ fg mL – 1 ARN • ~ 1 fg mL – 1 inmunoensayos
UCM-2	<ul style="list-style-type: none"> • $2,8 \times 10^{-15}$ M S1 anticuerpo contra antígeno spike S1 y $16,9 \times 10^{-15}$ M anticuerpo contra (RBD)
URK-1	<ul style="list-style-type: none"> • 260 nM (20 $\mu\text{g} / \text{ml}$) de la subunidad S1 de la proteína S

Fuente: (Torrente Rodríguez et al., 2020; Zhang et al., 2020; Seo et al., 2020; Alafeef et al., 2020; Ke et al., 2021; Ali et al., 2021; Mojsoska et al., 2021).

Realizado por: Mena Lizano, Daniel, 2021.

Tabla 6-3: Precio de los biosensores basados en grafeno

BIOSENSOR	COSTO
CTH-4	5 ctvos
LEI-1	No incluye
CNI-1	No incluye
UCH-1	10 dolares
UPK-2	No incluye
UCM-2	No incluye
URK-1	No incluye

Fuente: (Torrente Rodríguez et al., 2020; Zhang et al., 2020; Seo et al., 2020; Alafeef et al., 2020; Ke et al., 2021; Ali et al., 2021; Mojsoska et al., 2021).

Realizado por: Mena Lizano, Daniel, 2021.

Con los datos recolectados en la investigación que corresponden a los resultados obtenidos de las diferentes investigaciones publicadas en las bases de datos que albergan revistas de alto impacto

se planteó y ejecutó un artículo científico en el que se realizó un estudio sobre el estado del arte de los dispositivos basados en grafeno para la detección de proteínas antigénicas, anticuerpos o secciones de ARN viral específicas, mediante distintos tipos de arreglos y funcionalizaciones en el grafeno. También se describió la fabricación, caracterización, el funcionamiento físico químico y electrónico de cada biosensor utilizado para el estudio. Se eligió al dispositivo que puede detectar mayor cantidad de proteínas como el más efectivo además de ser el que menor tiempo demora en la detección, el que detecta la enfermedad en su estado activo, crítico y generación de anticuerpos de memoria como inmunidad, además de poseer un bajo límite de detección capaz de competir con las pruebas actuales para detección de ARN viral, antígenos o anticuerpos.

De este modo se mostró que existen varias investigaciones que se están llevando a cabo usando nanomateriales con propiedades físico químicas y electrónicas extraordinarias como el grafeno. La mayor parte de investigaciones muestra el uso de grafeno monocapa de alta calidad obtenido por métodos de deposición química de vapor. Debido a que la cantidad de grafeno que se necesita para la superficie de detección en los biosensores es muy pequeña no se establece un problema en cuanto a su obtención, puesto que se conoce que el grafeno actualmente es muy complejo de obtener y estabilizar, pero como se pudo corroborar el grafeno monocapa se funcionaliza con químicos que actúan como enlazadores esto hace que se rompa su configuración sp^2 y de paso a una configuración más estable sp^3 , además se comprobó mediante revisión bibliográfica que al caracterizar el grafeno prístino y funcionalizado, sus propiedades no variaban demasiado lo que ayudó a que las superficies de detección sean muy eficientes en cuanto a la alta movilidad de carga que presentaron.

Con todo lo expuesto, se ha redactado de manera satisfactoria y se ha enviado el artículo científico que queda como anexo a la siguiente tesis de pregrado.

CONCLUSIONES

Se estudio que las propiedades físico químicas y electrónicas del grafeno realizan grandes aportes en el desarrollo de dispositivos basados en este nanomaterial, en especial biosensores debido a la alta movilidad de carga.

Se analizo que la configuración molecular del grafeno que cambia de sp^2 a sp^3 al ser funcionalizado con otros químicos que sirven como enlazantes entre la superficie de grafeno y la sonda de detección de los biosensores analizados. Además, se pudo estudiar que la mayoría de dispositivos utilizan grafeno monocapa como superficie de detección puesto que no se requieren cantidades muy elevadas de este material para crear los canales o electrodos de trabajo donde se van a dar las interacciones entre las sondas y los analitos.

Se analizaron los dispositivos desarrollados basados en grafeno seleccionados de revistas de alto impacto y se estableció que la efectividad se debe principalmente a factores como el tiempo, el costo, los límites de detección y la cantidad de moléculas capaces de ser identificadas en un solo ensayo. Se estudio que estos indicadores se relacionan con las propiedades físicas y electrónicas del grafeno, en contraste con otros nanomateriales cuyas características manifiestan resultados menos óptimos. En base a esto se exponen los resultados en un artículo científico publicado por el autor.

RECOMENDACIONES

La revisión bibliográfica es un trabajo exhaustivo, se recomienda la mayor concentración para el análisis y síntesis de la información.

Los artículos científicos seleccionados y todo el material bibliográfico deben ser obtenidos de fuentes confiables de información para que el estudio tenga el mayor impacto posible.

Para abordar temas de dispositivos biomédicos en este caso de biosensores basados en grafeno se recomienda estudiar a profundidad las propiedades físico químicas y electrónicas de este nanomaterial, así como también la estructura y el modo de infección del SARS-COV-2 para de este modo comprender los métodos en que los biosensores pueden identificar el virus.

BIBLIOGRAFÍA

- ABERGEL, D.S.L. et al.** “Properties of graphene: a theoretical perspective”. *Advances in Physics* [en línea], 2010, 59 pp. 261–482. DOI: 10.1080/00018732.2010.487978. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/00018732.2010.487978>.
- AHMAD, Tauseef et al.** “COVID-19: Zoonotic aspects”. *Travel Medicine and Infectious Disease* [en línea], 2020, Disponible en: 10.1016 / j.tmaid.2020.101607.
- AKHAVAN, O. et al.** “Protein degradation and RNA efflux of viruses photocatalyzed by graphene–tungsten oxide composite under visible light irradiation”. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2012, 116 pp. 9653–9659.
- ALAFEEF, Maha et al.** “Rapid, Ultrasensitive, and Quantitative Detection of SARS-CoV-2 Using Antisense Oligonucleotides Directed Electrochemical Biosensor Chip”. *ACS Nano* [en línea], 2020, 14 pp. 17028–17045. DOI: 10.1021/acsnano.0c06392. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1021/acsnano.0c06392>.
- ALI, Md. Azahar et al.** “Sensing of COVID-19 Antibodies in Seconds via Aerosol Jet Nanoprinted Reduced-Graphene-Oxide-Coated 3D Electrodes”. *Advanced Materials* [en línea], 2021, 33 (7), pp. 2006647. [Consulta: 1 marzo 2021]. ISSN 0935-9648. DOI: 10.1002/adma.202006647. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adma.202006647>.
- AMBROSI, Adriano et al.** “Electrochemistry of Graphene and Related Materials”. *Chemical Reviews* [en línea], 2014, 114 pp. 7150–7188. DOI: 10.1021/cr500023c. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/cr500023c>.
- ARCE HERNANDEZ, Ada Amalia; y VILLAESCUSA BLANCO, Rinaldo.** “Subclases de IgG en enfermedades: significado clínico.” *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [online]* [en línea], 2004, 20 (3), . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892004000300002&lng=es&nrm=iso.
- ASHCROFT, Neil W. et al.,** 1976. *Solid state physics [by] Neil W. Ashcroft [and] N. David Mermin.* 1976. S.I.: New York: Holt, Rinehart and Winston.

- BAE, Sukang et al.** “Towards industrial applications of graphene electrodes”. *Physica Scripta*, 2012, 2012 pp. 14024.
- BAI, Yan et al.** “Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19”. *JAMA* [en línea], 2020, 323 pp. 1406-1407. DOI: 10.1001/jama.2020.2565. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>.
- BAÑOS GALVÉZ, Ana et al.**, 2016. *Estudio comparativo de materiales de carbono empleados para la remoción de arsénico* [en línea]. S.l.: Instituto Politécnico nacional. Disponible en: <https://tesis.ipn.mx/jspui/bitstream/123456789/18101/1/25-1-16863.pdf>.
- BEN-AMI, R. et al.** “Large-scale implementation of pooled RNA extraction and RT-PCR for SARS-CoV-2 detection”. *Clinical Microbiology and Infection* [en línea], 2020, 26 pp. 1248–1253. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.06.009. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.009>.
- BESNEA, Daniel et al.** “Experimental Researches Regarding the Manufacturing of New Thermoplastic Materials Used in Additive Technologies”. *MATERIALE PLASTICE*, 2019, 56 pp. 167.
- BIRNBAUM, Molly.** *Season to taste : how I lost my sense of smell and found my way*. S.l.: Ecco, an imprint of HarperCollinsPublishers. 2011.
- BLAKE, P. et al.** “Making graphene visible”. *Applied Physics Letters* [en línea], 2007, 91 pp. 63124. DOI: 10.1063/1.2768624. Disponible en: <https://doi.org/10.1063/1.2768624>.
- BLEES, Melina K. et al.** “Graphene kirigami”. *Nature*, 2015, 524 pp. 204–207.
- BOLLELLA, Paolo et al.** “Beyond graphene: electrochemical sensors and biosensors for biomarkers detection”. *Biosensors and Bioelectronics*, 2017, 89 pp. 152–166.
- BONANNI, Alessandra y PUMERA, Martin.** “Graphene Platform for Hairpin-DNA-Based Impedimetric Genosensing”. *ACS Nano* [en línea], 2011, 5 pp. 2356–2361. DOI: 10.1021/nn200091p. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/nn200091p>.

BURRELL, Christopher J. et al. *Fenner and White's Medical Virology*. 5. S.l.: Academic Press. 2016. ISBN 0123751578, 9780123751577.

CASTRO, Ana C. Honorato et al. "Preparation of genosensor for detection of specific DNA sequence of the hepatitis B virus". *Applied Surface Science* [en línea], 2014, 314 pp. 273–279. DOI: 10.1016/j.apsusc.2014.06.084. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2014.06.084>.

CHAI, Yaqiong et al. "Construction of hierarchical holey graphene/MnO₂ composites as potential electrode materials for supercapacitors". *Journal of Alloys and Compounds*, 2019, 775 pp. 1206–1212.

CHAN, Chi-Wai et al. "Enhancing the antibacterial performance of orthopaedic implant materials by fibre laser surface engineering". *Applied Surface Science* [en línea], 2017, 404 pp. 67–81. DOI: 10.1016/j.apsusc.2017.01.233. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2017.01.233>.

CHEN, Pengfei et al. "The rising star of 2D black phosphorus beyond graphene: synthesis, properties and electronic applications". *2D Materials*, 2017, 5 pp. 14002.

CHEN, Xiang et al. "CVD-grown monolayer MoS₂ in bioabsorbable electronics and biosensors". *Nature communications*, 2018, 9 pp. 1–12.

DE ENFERMEDADES VIRALES CENTRO NACIONAL DE VACUNACIÓN Y ENFERMEDADES RESPIRATORIAS, División, 2020. *Centro Nacional de Vacunación y Enfermedades Respiratorias, División de Enfermedades Virales* [en línea]. 2020. S.l.: s.n. Disponible en: <https://www.cdc.gov/sars/about/fs-sars-sp.html>.

DE GROOT, R.J. et al. *Sequence and Structure of the Coronavirus Peplomer Protein* [en línea]. Boston: Springer US. 1987. ISBN 978-1-4684-1280-2. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-4684-1280-2_4.

DE SILVA, K.K.H. et al. "Chemical reduction of graphene oxide using green reductants". *Carbon* [en línea], 2017, 119 pp. 190–199. ISSN 0008-6223. DOI: 10.1016/j.carbon.2017.04.025. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carbon.2017.04.025>.

DELL'ATTI, Daniela et al. “Development of combined DNA-based piezoelectric biosensors for the simultaneous detection and genotyping of high risk Human Papilloma Virus strains”. *Clinica Chimica Acta* [en línea], 2007, 383 pp. 140–146. DOI: 10.1016/j.cca.2007.05.009. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2007.05.009>.

DENG, Shikai y BERRY, Vikas. “Wrinkled, rippled and crumpled graphene: an overview of formation mechanism, electronic properties, and applications”. *Materials Today*, 2016, 19 pp. 197–212.

DESFORGES, Marc et al. “Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system?”. *Viruses*, 2020, 12 pp. 14.

DÍEZ SANCHÉZ, Paula, 2016. *Nuevos nanomateriales para el diseño de biosensores electroquímicos y sistemas de liberación controlado* [en línea]. S.I.: Universidad Complutense de Madrid. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/45583/1/T39408.pdf>.

DONG, Xiang et al. “Eleven faces of coronavirus disease 2019”. *Allergy* [en línea], 2020, 75 pp. 1699–1709. DOI: 10.1111/all.14289. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/all.14289>.

DREYER, Daniel R. et al. “The chemistry of graphene oxide”. *Chemical Society Reviews*, 2009, 39 (1), pp. 228–240. DOI: 10.1039/b917103g.

DUPLOCK, Elizabeth J. et al. “Hallmark of perfect graphene”. *Physical review letters*, 2004, 92 pp. 225502.

FEHR, Anthony R. et al. “Middle East respiratory syndrome: emergence of a pathogenic human coronavirus”. *Annual review of medicine*, 2017, 68 .

FERNÁNDEZ, José, 2020. “Una proteína ayuda al nuevo coronavirus a propagarse rápidamente a través de las células”. [en línea]. Disponible en: <https://biotechmagazineandnews.com/una-proteina-ayuda-al-nuevo-coronavirus-a-propagarse-rapidamente-a-traves-de-las-celulas/>.

- FIRQUET, Swan et al.** “Survival of enveloped and non-enveloped viruses on inanimate surfaces”. *Microbes and environments*, 2015, pp. ME14145.
- FLORENCIA PRIETO, María et al.** “Proteína C reactiva como factor pronóstico de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos”. *Medicina intensiva* [en línea], 2008, 32 (9), pp. 424–430. ISSN 0210-5691. DOI: 10.1016/S0210-5691(08)75719-X. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0210-5691\(08\)75719-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0210-5691(08)75719-X).
- G. GUDAY, M. Adeli y R. HAAG, Z. Tu.** “Multivalent INteractions between 2D Nanomatirals and Biointerfaces”. , 2018, 30 (33), .
- GABAY, C. y KUSHNER, I.** “Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation”. *N Engl J Med*, 1999, 340 (6), pp. 448–454.
- GENGLER, Isabelle et al.** “Sinonasal pathophysiology of SARS-CoV -2 and COVID -19: A systematic review of the current evidence”. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology* [en línea], 2020, 5 pp. 354–359. DOI: 10.1002/lio2.384. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/lio2.384>.
- GERGELY, J.** “Structural studies of immunoglobulins”. *Immunochemistry*, 1967, 4 (4), pp. 101.
- GHERGIA, Vittorio.** “New materials for optoelectronic devices”. *Ceramics international*, 1993, 19 pp. 181–190.
- GIBSON, U.E. et al.** “A novel method for real time quantitative RT-PCR.” *Genome Research* [en línea], 1996, 6 pp. 995–1001. DOI: 10.1101/gr.6.10.995. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/gr.6.10.995>.
- GONZÁLEZ-MEDINA, Jose María y OTHERS.** “Design, characterization and simulation of electronic and optoelectronic nanodevices based on bidimensional materials”. , 2020,
- GORBALENYA, A. et al.** “Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2”. *Nature microbiology*, 2020, 2020 pp. 03–04.

GOUMI, Younes El. “Electrochemical Genosensors: Definition and Fields of Application”. *International Journal of Biosensors & Bioelectronics* [en línea], 2017, 3 . DOI: 10.15406/ijbsbe.2017.03.00080. Disponible en: <https://doi.org/10.15406/ijbsbe.2017.03.00080>.

GROTENDORST, Johannes. *Multiscale simulation methods in molecular sciences winter school, 2 - 6 March 2009, Forschungszentrum Jülich, Germany; lecture notes*. S.l.: NIC. 2009.

GRÜNEIS, A. et al. “Angle-resolved photoemission study of the graphite intercalation compound KC 8: A key to graphene”. *Physical Review B*, 2009, 80 pp. 75431.

GUERRA, Monica y ZUCCOLI, Franca, 2014. “The role of objects and materials in the explorations of the ‘touch-screen’ children”. *ICERI2014-7th International Conference of Education, Research and Innovation*. S.l.: s.n., pp. 6489–6493.

HALDAR, Jayanta et al. “Preparation, application and testing of permanent antibacterial and antiviral coatings”. *Nature Protocols* [en línea], 2007, 2 pp. 2412–2417. DOI: 10.1038/nprot.2007.353. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.353>.

HERRERA CELIS, José Luis, 2016. *Development of a biosensor based on a-SixCl-x:H to detect enterotoxigenic Escherichia coli* [en línea]. S.l.: Instituto Nacional de Astrofísica. Disponible en: <https://inaoe.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1009/322/1/HerreraCeJL.pdf>.

HOSEINZADEH, Edris et al. “An updated min-review on environmental route of the SARS-CoV-2 transmission”. *Ecotoxicology and Environmental Safety* [en línea], 2020, 202 pp. 111015. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.111015. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111015>.

HUANG, Yinxi et al. “Graphene-based biosensors for detection of bacteria and their metabolic activities”. *Journal of Materials Chemistry*, 2011, 21 pp. 12358–12362.

JIANG, Shibo et al. “An emerging coronavirus causing pneumonia outbreak in Wuhan, China: calling for developing therapeutic and prophylactic strategies”. *Emerging microbes &*

infections, 2020, 9 pp. 275–277.

JIMÉNEZ, M.I.G.U.E.L.A. et al. “Composite materials from new textile technologies”. *Materiales de Construcción*, 1997, 47 pp. 83–91.

JIN, Xi et al. “Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms”. *Gut* [en línea], 2020, 69 pp. 1002–1009. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320926. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320926>.

JUNG, Yong Un et al. “Electromechanical properties of graphene transparent conducting films for flexible electronics”. *Current Applied Physics*, 2013, 13 pp. 1331–1334.

KAVOSI, Begard et al. “Ultrasensitive electrochemical immunosensor for PSA biomarker detection in prostate cancer cells using gold nanoparticles/PAMAM dendrimer loaded with enzyme linked aptamer as integrated triple signal amplification strategy”. *Biosensors and Bioelectronics* [en línea], 2015, 74 pp. 915–923. DOI: 10.1016/j.bios.2015.07.064. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2015.07.064>.

KE, Guojun et al. “An accurate, high-speed, portable bifunctional electrical detector for COVID-19”. *Sci China Mater* [en línea], 2021, 64 (3), pp. 739–747. DOI: 10.1007/s40843-020-1577-y. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40843-020-1577-y>.

KITTEL, Charles y MCEUEN, Paul. *Introduction to solid state physics*. S.l.: Wiley New York. 1976.

KOSTARELOS, Kostas y NOVOSELOV, Kostya S. “Exploring the interface of graphene and biology”. *Science*, 2014, 344 pp. 261–263.

KUILA, Tapas et al. “Recent advances in graphene-based biosensors”. *Biosensors and bioelectronics*, 2011, 26 pp. 4637–4648.

KUMAR, Amit et al. “Role of graphene in biosensor and protective textile against viruses”. *Medical Hypotheses* [en línea], 2020, 144 pp. 110253. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110253. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110253>.

- LEE, Changgu et al.** “Measurement of the elastic properties and intrinsic strength of monolayer graphene”. *Science*, 2008, 321 pp. 385–388.
- LI, Ning et al.** “Graphene meets biology”. *Chinese science bulletin*, 2014, 59 pp. 1341–1354.
- LU, Roujian et al.** “Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding”. *The Lancet*, 2020, 395 (10224), pp. 565–574. ISSN 1474547X. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- LU, Xiaobo et al.** “Superconductors, orbital magnets and correlated states in magic-angle bilayer graphene”. *Nature*, 2019, 574 pp. 653–657.
- MAIO, Flavio De et al.** “Graphene nanoplatelet and Graphene oxide functionalization of face mask materials inhibits infectivity of trapped SARS-CoV-2”. [en línea], 2020, DOI: 10.1101/2020.09.16.20194316. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.09.16.20194316>.
- MATTE, H.S.S. Ramakrishna et al.** “Novel magnetic properties of graphene: presence of both ferromagnetic and antiferromagnetic features and other aspects”. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2009, 113 pp. 9982–9985.
- MATTE, H.S.S. Ramakrishna**, [sin fecha]. *National Human Genome Research Institute* [en línea]. S.l.: s.n. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/ADN-acido-Desoxirribonucleico>.
- MERIGA, Venkanna et al.** “Optical, electrical, and electrochemical properties of graphene based water soluble polyaniline composites”. *Journal of Applied Polymer Science*, 2015, 132 .
- MEYER, J.C. et al.** “On the roughness of single- and bi-layer graphene membranes”. *Solid State Communications* [en línea], 2007, 143 pp. 101–109. DOI: 10.1016/j.ssc.2007.02.047. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ssc.2007.02.047>.
- MOHAN, Velram; et al.** “Graphene-based materials and their composites: A review on production , applications and product limitations”. *Composites Part B* [en línea], 2018, 142 (January), pp. 200–220. ISSN 1359-8368. DOI: 10.1016/j.compositesb.2018.01.013.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2018.01.013>.

MOJSOSKA, Biljana et al. “Rapid SARS-CoV-2 Detection Using Electrochemical Immunosensor”. *Sensors* [en línea], 2021, 21 (2), pp. 390. [Consulta: 1 marzo 2021]. ISSN 1424-8220. DOI: 10.3390/s21020390. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1424-8220/21/2/390>.

NAVEIRA, P., 2020. “Inmunoglobulinas IgM e IgG: qué significa un positivo o negativo en los test serológicos del Covid-19”. [en línea]. [Consulta: 2 enero 2021]. Disponible en: https://as.com/diarios/2020/07/08/actualidad/1594208328_343905.html.

NETO, A.H. Castro et al. “The electronic properties of graphene”. *Reviews of modern physics*, 2009, 81 pp. 109.

NOVOSELOV, Konstantin. “Beyond the wonder material”. *Physics World* [en línea], 2009, 22 (08), pp. 27–30. Disponible en: http://www.condmat.physics.manchester.ac.uk/fullpub/PhysicsWorld_2009.pdf.

OVID’KO, I.A. “Mechanical properties of graphene”. *Rev. Adv. Mater. Sci*, 2013, 34 pp. 1–11.

PALACIOS, Tomas et al. “Applications of graphene devices in RF communications”. *IEEE Communications Magazine*, 2010, 48 pp. 122–128.

PALMIERI, V. y PAPI, M. “Can graphene take part in the fight against COVID-19?”. *Nano Today* [en línea], 2020, 33 pp. 100883. DOI: 10.1016/j.nantod.2020.100883. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2020.100883>.

PAN, Yunbao et al. “Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients”. *Journal of Infection* [en línea], 2020, 81 pp. e28–e32. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.051. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.051>.

PAPAGEORGIU, Dimitrios G. et al. “Mechanical properties of graphene and graphene-based nanocomposites”. *Progress in Materials Science*, 2017, 90 pp. 75–127.

PATEL, Zara M. et al. “Precautions for endoscopic transnasal skull base surgery during the COVID-19 pandemic”. *Neurosurgery*, 2020,

- PATRA, Jayanta Kumar y GOUDA, Sushanto.** “Application of nanotechnology in textile engineering: An overview”. *Journal of Engineering and Technology Research*, 2013, 5 pp. 104–111.
- PENG, Xian et al.** “Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice”. *International Journal of Oral Science*, 2020, 12 pp. 1–6.
- PHIRI, Josphat et al.** “General overview of graphene: Production , properties and application in polymer composites”. *Materials Science & Engineering B* [en línea], 2017, 215 pp. 9–28. ISSN 0921-5107. DOI: 10.1016/j.mseb.2016.10.004. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mseb.2016.10.004>.
- PRIYADARSINI, Subhashree et al.** “Graphene and graphene oxide as nanomaterials for medicine and biology application”. *Journal of Nanostructure in Chemistry*, 2018, 8 pp. 123–137.
- PYANKOV, Oleg V et al.** “Inactivation of airborne influenza virus in the ambient air”. *Journal of aerosol science*, 2012, 53 pp. 21–28.
- RAHMAN, Md Mahabubur et al.** “Sensitivity enhancement of SPR biosensors employing heterostructure of PtSe₂ and 2D materials”. *Optical Materials*, 2020, 107 pp. 110123.
- RAO, C.N.R. et al.** “Unusual magnetic properties of graphene and related materials”. *Chemical Science*, 2012, 3 pp. 45–52.
- REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA**, 2012. *Real Academia Nacional de Medicina de España* [en línea]. 2012. S.l.: s.n. Disponible en: <http://dtme.ranm.es/buscador.aspx>.
- REZAEI, Raziéh et al.** “The Role of Nanomaterials in the Treatment of Diseases and Their Effects on the Immune System”. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences* [en línea], 2019, 7 pp. 1884–1890. DOI: 10.3889/oamjms.2019.486. Disponible en: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.486>.
- ROOSA, K. et al.** “Real-time forecasts of the COVID-19 epidemic in China from February 5th

to February 24th, 2020”. *Infectious Disease Modelling*, 2020, 5 pp. 256–263.

RUIZ-VARGAS, Carlos S. et al. “Softened elastic response and unzipping in chemical vapor deposition graphene membranes”. *Nano letters*, 2011, 11 pp. 2259–2263.

RYU, Byung-Han et al. “Environmental contamination of SARS-CoV-2 during the COVID-19 outbreak in South Korea”. *American Journal of Infection Control*, 2020,

SAHIN, Ahmet Riza et al. “2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak: a review of the current literature”. *EJMO*, 2020, 4 pp. 1–7.

SALAHANDISH, Raziieh et al. “Label-free ultrasensitive detection of breast cancer miRNA-21 biomarker employing electrochemical nano-genosensor based on sandwiched AgNPs in PANI and N-doped graphene”. *Biosensors and Bioelectronics* [en línea], 2018, 120 pp. 129–136. DOI: 10.1016/j.bios.2018.08.025. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.08.025>.

SEO, Giwan et al. “Rapid Detection of COVID-19 Causative Virus (SARS-CoV-2) in Human Nasopharyngeal Swab Specimens Using Field-Effect Transistor-Based Biosensor”. *ACS Nano* [en línea], 2020, 14 pp. 5142. DOI: 10.1021/acsnano.0c02823. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1021/acsnano.0c02823>.

SERVANT, A. et al. “Graphene for multi-functional synthetic biology: the last ‘zeitgeist’ in nanomedicine”. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2014, 24 pp. 1638–1649.

SEVINÇLI, H. et al. “Electronic and magnetic properties of 3 d transition-metal atom adsorbed graphene and graphene nanoribbons”. *Physical Review B*, 2008, 77 pp. 195434.

SHEEHY, Daniel E. y SCHMALIAN, Jörg. “Optical transparency of graphene as determined by the fine-structure constant”. *Physical Review B*, 2009, 80 pp. 193411.

SHYU, Rong-Hwa et al. “Colloidal gold-based immunochromatographic assay for detection of ricin”. *Toxicon* [en línea], 2002, 40 pp. 255–258. DOI: 10.1016/s0041-0101(01)00193-3. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0041-0101\(01\)00193-3](https://doi.org/10.1016/s0041-0101(01)00193-3).

SINGHAL, Chaitali et al. “A genosensor for detection of consensus DNA sequence of Dengue

- virus using ZnO/Pt-Pd nanocomposites”. *Biosensors and Bioelectronics* [en línea], 2017, 97 pp. 75–82. DOI: 10.1016/j.bios.2017.05.047. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2017.05.047>.
- SMITH, Andrew T; et al.** “Synthesis , properties , and applications of graphene oxide / reduced graphene oxide and their nanocomposites”. *Nano Materials Science* [en línea], 2019, 1 (1), pp. 31–47. ISSN 2589-9651. DOI: 10.1016/j.nanoms.2019.02.004. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nanoms.2019.02.004>.
- SOLDANO, Caterina et al.** “Production , properties and potential of graphene”. *Carbon* [en línea], 2010, 48 (8), pp. 2127–2150. ISSN 0008-6223. DOI: 10.1016/j.carbon.2010.01.058. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbon.2010.01.058>.
- SONG, Yang et al.** “Recent advances in electrochemical biosensors based on graphene two-dimensional nanomaterials”. *Biosensors and Bioelectronics* [en línea], 2016, 76 pp. 195–212. DOI: 10.1016/j.bios.2015.07.002. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2015.07.002>.
- SRIVASTAVA, A. et al.** “Potential of graphene-based materials to combat COVID-19: properties, perspectives, and prospects”. *Materials Today Chemistry* [en línea], 2020, 18 . DOI: 10.1016/j.mtchem.2020.100385. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468519420301452>.
- STANKOVICH, Sasha et al.** “Synthesis of graphene-based nanosheets via chemical reduction of exfoliated graphite oxide”. *Carbon* [en línea], 2007, 45 (7), pp. 1558–1565. ISSN 0008-6223. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2007.02.034>. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0008622307000917>.
- SUN, Tianhua et al.** “Facile construction of 3D graphene/MoS₂ composites as advanced electrode materials for supercapacitors”. *Journal of Power Sources*, 2016, 331 pp. 180–188.
- SUN, Yiqing et al.** “Graphene based new energy materials”. *Energy and Environmental Science*, 2011, 4 (4), pp. 1113–1132. ISSN 17545692. DOI: 10.1039/c0ee00683a.
- TERSE-THAKOOR, Trupti et al.** “Graphene based biosensors for healthcare”. *Journal of Materials Research*, 2017, 32 pp. 2905–2929.

TORRENTE RODRÍGUEZ, Rebeca et al. “SARS-CoV-2 RapidPlex: A Graphene-Based Multiplexed Telemedicine Platform for Rapid and Low-Cost COVID-19 Diagnosis and Monitoring”. *Matter* [en línea], 2020, 3 pp. 1981–1998. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matt.2020.09.027>. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590238520305531>.

VALENCIA GIRALDO, Asdrúbal. “EL GRAFENO”: *Revista Colombiana De Materiales* [en línea], 2011, (1), pp. 24. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/materiales/article/view/9172>.

VASHIST, Sandeep Kumar y LUONG, John H.T. “Recent advances in electrochemical biosensing schemes using graphene and graphene-based nanocomposites”. *Carbon*, 2015, 84 pp. 519–550.

VYAS, Jatin M., 2020. *Medline Plus* [en línea]. 2020. S.l.: s.n. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000723.htm>.

WAKABAYASHI, Katsunori et al. “Edge effect on electronic transport properties of graphene nanoribbons and presence of perfectly conducting channel”. *Carbon*, 2009, 47 pp. 124–137.

WALCARIUS, Alain et al. “Nanomaterials for bio-functionalized electrodes: recent trends”. *Journal of Materials Chemistry B* [en línea], 2013, 1 pp. 4878. DOI: 10.1039/c3tb20881h. Disponible en: <https://doi.org/10.1039/c3tb20881h>.

WANG, Hualan et al. “Effect of graphene oxide on the properties of its composite with polyaniline.” *ACS applied materials & interfaces*, 2010, 2 (3), pp. 821–828. ISSN 1944-8244 (Print). DOI: 10.1021/am900815k.

WANG, Huihui et al. “The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2”. , 2020, 39 (9), pp. 1629–1635.

WANG, Junyi et al. “Construction of novel graphene-based materials GO@ SiO₂@ C@ Ni for Cr (VI) removal from aqueous solution”. *Journal of colloid and interface science*, 2019, 557 pp. 254–265.

- WANG, Lu et al.** “2D nanomaterials based electrochemical biosensors for cancer diagnosis”. *Biosensors and Bioelectronics*, 2017, 89 pp. 136–151.
- WANG, Yan et al.** “Supercapacitor Devices Based on Graphene Materials”. *The Journal of Physical Chemistry C* [en línea], 2009, 113 (30), pp. 13103–13107. DOI: 10.1021/jp902214f. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/jp902214f>.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION**, 2020. *WHO* [en línea]. 2020. S.l.: s.n. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/zoonoses>.
- XU, Bin et al.** “What is the choice for supercapacitors: graphene or graphene oxide?”. *Energy & Environmental Science*, 2011, 4 (8), pp. 2826–2830. DOI: 10.1039/c1ee01198g.
- ZENG, Wenbo et al.** “The utilization of graphene oxide in traditional construction materials: Asphalt”. *Materials*, 2017, 10 pp. 48.
- ZHANG, Dongdong et al.** “Label-free electrochemical DNA biosensor array for simultaneous detection of the HIV-1 and HIV-2 oligonucleotides incorporating different hairpin-DNA probes and redox indicator”. *Biosensors and Bioelectronics* [en línea], 2010, 25 pp. 1088–1094. DOI: 10.1016/j.bios.2009.09.032. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2009.09.032>.
- ZHANG, L L et al.** “Layered graphene oxide nanostructures with sandwiched conducting polymers as supercapacitor electrodes”. *Langmuir*, 2010, 26 (22), pp. 17624–17628. DOI: 10.1021/la103413s.
- ZHANG, Li Li et al.** “Graphene-based materials as supercapacitor electrodes”. *J. Mater. Chem.* [en línea], 2010, 20 (29), pp. 5983–5992. DOI: 10.1039/C000417K. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1039/C000417K>.
- ZHANG, Li Li y ZHAO, X.S.** “Carbon-based materials as supercapacitor electrodes”. *Chem. Soc. Rev.* [en línea], 2009, 38 (9), pp. 2520–2531. DOI: 10.1039/B813846J. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1039/B813846J>.
- ZHANG, Peng et al.** “Fracture toughness of graphene”. *Nature communications*, 2014, 5 pp. 1–7.

ZHANG, Xiaoyan et al., 2020. “Electrical probing of COVID-19 spike protein receptor binding domain via a graphene field-effect transistor”. [en línea]. S.l.: [Consulta: 21 febrero 2021]. Disponible en: <https://arxiv.org/abs/2003.12529>.

ZHAO, Xin et al. “Enhanced mechanical properties of graphene-based poly (vinyl alcohol) composites”. *Macromolecules*, 2010, 43 pp. 2357–2363.

ZHONG, Hong et al. “Reusable and Recyclable Graphene Masks with Outstanding Superhydrophobic and Photothermal Performances”. *ACS Nano* [en línea], 2020, 14 pp. 6213–6221. DOI: 10.1021/acsnano.0c02250. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c02250>.

ZHONG, Zhaoyang et al. “Nanogold-enwrapped graphene nanocomposites as trace labels for sensitivity enhancement of electrochemical immunosensors in clinical immunoassays: Carcinoembryonic antigen as a model”. *Biosensors and Bioelectronics* [en línea], 2010, 25 pp. 2379–2383. DOI: 10.1016/j.bios.2010.03.009. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2010.03.009>.

ZHOU, Daibing et al. “Emerging understanding of etiology and epidemiology of the novel coronavirus (COVID-19) infection in Wuhan, China”. , 2020,

ZHOU, Yun et al. “Clinical features and chest CT findings of coronavirus disease 2019 in infants and young children”. *Zhongguo Dang dai er ke za zhi= Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2020, 22 pp. 215–220.



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

*DIRECCIÓN DE BIBLIOTECAS Y RECURSOS DEL APRENDIZAJE
UNIDAD DE PROCESOS TÉCNICOS Y ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO Y DOCUMENTAL*

REVISIÓN DE NORMAS TÉCNICAS, RESUMEN Y BIBLIOGRAFÍA

Fecha de entrega: 05 / 08 / 2021

INFORMACIÓN DEL AUTOR/A (S)
Nombres – Apellidos: <i>Daniel Alejandro Mena Lizano</i>
INFORMACIÓN INSTITUCIONAL
Facultad: <i>Ciencias</i>
Carrera: <i>Física</i>
Título a optar: <i>Biofísico</i>
f. Analista de Biblioteca responsable: <i>Ing. Leonardo Medina Ñuste MSc.</i>

LEONARDO FABIO MEDINA NUSTE
Firmado digitalmente por LEONARDO FABIO MEDINA NUSTE
Fecha: 2021.08.05 12:47:19 -05'00'



1491-DBRA-UTP-2021