



## Electrodos selectivos de iones para uso Clínico.

Rudi Lausarot, rudilb@gmail.com

Monografía vinculada a la conferencia del Prof. Agr. Ing. Quím. Juan Bussi (Instituto de Ing. Química – Facultad de Ingeniería), sobre Bio-Sensores, 9 de marzo 2010

Universidad de la República, Instituto de Ingeniería Eléctrica

Seminario de Bio-Medicina, 15 de Junio 2010

### Resumen

---

**Fundamento** – Este trabajo surge como resultado de la necesidad de medir concentraciones de nutrientes para cultivos hidropónicos o aeropónicos mediante electrodos selectivos. Desde el punto de vista analítico, muchos de los compuestos son iones que también están presentes en fluidos biológicos como sangre, plasma y suero, por lo que los electrodos selectivos a ser estudiados también son de interés Clínico.

**Metodología** – Para la realización del estudio se identificaron los iones que se pretenden medir, y en base a éstos, las características de las membranas a ser utilizadas en los electrodos empleados para su medición. Los parámetros de mayor interés son selectividad, estabilidad, tiempo de vida del sensor y tiempo de respuesta.

**Resultados** – Se desprende del trabajo que hay muchos avances al respecto y que se han realizado numerosos estudios en el área de los electrodos selectivos de iones y sus diversas aplicaciones, entre ellas las de interés clínico. De este estudio se concluye que es posible realizar la medida de muchos de los iones, siendo, en algunos casos, necesario el uso combinado de varios electrodos selectivos para la eliminación de las interferencias.

---

### 1. Introducción

Ciertos analitos de interés biomédico pueden cuantificarse rápidamente utilizando electrodos

con diferentes tipos de membranas, a diferencia de otros métodos como espectrografía de flama o HPLC.

Actualmente existen muchos sensores para medir compuestos presentes en sangre, suero y plasma. Aquí se hará un análisis de los electrodos selectivos de iones ( $H^+$ ,  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^+$ ,  $Ca^+$ ), haciendo énfasis en el tiempo de respuesta, selectividad, estabilidad y tiempo de vida, discriminándolos por el ion que miden.

### Principios de los sensores potenciométricos

De acuerdo a la naturaleza del material de la membrana los electrodos selectivos de iones pueden clasificarse en:

- (a) Electrodos de membrana de estado sólido, basados en diferentes materiales cristalinos
- (b) Electrodos de membrana de vidrio.
- (c) Electrodos de membrana con unión líquida basado en sitios cargados.
- (d) Electrodos de membrana con unión líquida y carrier neutral, donde la membrana es usualmente formada por una solución orgánica eléctricamente neutral. El agente acomplejante selectivo de iones es mantenido en una matriz de polímetro inerte.
- (e) Electrodos con gases sensitivos y electrodos de enzimas.

En estos electrodos, la membrana forma parte de la pared de un compartimiento cerrado que contiene una solución de una sal de concentración prefijada. Cuando esta

membrana se sumerge en la solución a medir, una diferencia de potencial eléctrico es generado entre la pared interna de la membrana en contacto con una solución de concentración conocida y la pared externa en contacto con la solución a ser analizada. El potencial eléctrico se comporta como una función lineal del logaritmo de la concentración del analito de interés (I) en la solución a ser analizada. La ecuación se conoce como ecuación de Nerst, esta ecuación es suficiente si la membrana es altamente selectiva para el ion I y/o si los demás iones presentes están en cantidades comparativamente pequeñas (interferencia). Una extensión a la ecuación de Nerst, es la ecuación de Nikolskii-Eisenman para el EMF (diferencia de potencial eléctrico cero entre las referencias externas e internas de los electrodos a una composición constante en la solución).

$$EMF = E_0 + E_D + s \cdot \log \left[ a_i + \sum_{j \neq i} K_{ij}^{Pot} a_j^{z_i/z_j} \right]$$

Donde,

$E_0$ : Constante de diferencia de potencial, depende del electrodo de referencia y de la temperatura.

$E_D$ : Diferencia de potencial en la unión líquida generada entre el electrolito referencia y el analito en la solución de la muestra.

$R$ : Constante de los gases ideales,  $8.314 \text{ JK}^{-1} \text{ mol}^{-1}$

$T$ : Temperatura absoluta, K.

$F$ : Equivalencia de Faraday,  $9.6487 \cdot 10^4 \text{ C mol}^{-1}$

$Z_i, Z_j$ : Numero de carga del ión I y número de carga de los iones interferentes J, respectivamente (unidades de carga de protones)

$a_i, a_j$ : Actividad del ión U y actividad de las interferencias J, en la solución de la muestra ( $\text{mol L}^{-1}$ )

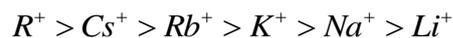
$K_{ij}^{Pot}$ , Factor de selectividad. Es una medida de la preferencia del sensor por la interferencia del ión J relativo al ion I. Para la membrana ideal este parámetro es igual a 0.

Para los estudios del anión cloruro ( $\text{Cl}^-$ ) en fibrosis quística, los electrodos con membrana de estado sólido del tipo a) son clínicamente relevantes. En contraste, las membranas de vidrio con selectividad para  $\text{H}_3\text{O}^+$  y  $\text{Na}^+$  son

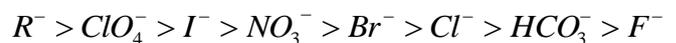
ampliamente aceptadas en análisis clínicos. A continuación se hará un estudio mas detallado sobre las del tipo c) y d), ya que son sobre las que se han realizado las mayores e intensivas investigaciones, y sobre las cuales se han logrado sustanciales mejoras.

## Componentes de electrodos

Los electrodos de membrana con unión líquida basados en los sitios cargados (tipo c) generalmente muestran permselectividad por el ion opuestamente cargado. En el caso de interacciones no selectivas entre sitios y contraiones (intercambio iónico) la selectividad del sensor es determinada por el comportamiento del medio solvente de la membrana. Se obtiene la siguiente secuencia selectiva monotónica para electrodos de membrana basados en intercambio de cationes (Ej. Tetrafenilborato)



Análogamente para intercambio de aniones (Ej. Sales cuaternarias de amonio)



Con  $R^+$  y  $R^-$  ion orgánico lipofílico.

Para las membranas con unión líquida e interacción selectiva entre el sitio cargado (carrier cargado con iones) y su ión opuesto; la selectividad potenciométrica depende en gran medida y de manera bastante más complicada (ambos casos) del solvente de la membrana y de la selectividad del enganche del ion al ionoforo cargado.

## Membranas de solvente polimérico

Para mantener el solvente orgánico en su lugar, un vidrio o cerámica o un filtro de papel es empapado con el. De esta manera virtualmente cualquier líquido orgánico puede ser usado como un solvente de membrana. Por otro lado, es mecánicamente pobre y no de fácil uso en ciertas aplicaciones.

La introducción del (PVC) como matriz polimétrica en 1967 para atrapar el solvente orgánico aumentó mucho la flexibilidad de la

membrana en el sentido físico y también en sus aplicaciones. El solvente tiene que ser un agente hinchador para el polímetro, el cual es mantenido en el lugar por las fuerzas de solvatación. Suele agregarse otros componentes (plastificante) para alterar sus interacciones físicas, químicas y eléctricas, Ej. Poliuretano, goma de silicona.

Las membranas PVC con estos aditivos son las más usadas para los electrodos de ion-selectivo.

## Características deseadas de membranas

### Selectividad

Selectividad es la capacidad de determinar con cierto grado de exactitud la cantidad de cierto ion, y no de otro u otros que puedan encontrarse en la solución que se desea medir, si se determinara un número mayor o menor del "correcto", podría decirse que ocurren interferencias, esto será tratado posteriormente. Para que esto no suceda, las muestras deben tener rangos de concentración fisiológicamente normal, para mantener claros requerimientos de corte que puedan ser impuestos en dirección a la selectividad sobre otros iones teniendo el mismo tipo de carga. Usando la formulación de Nikolaskii-Eisenman y asumiendo concentraciones fisiológicas representativas (tabla 1 y 2) los factores de selectividad pueden ser calculados con la siguiente ecuación.

$$K_{ij, \max}^{Pot} = \frac{a_{i, \min}}{(a_{j, \max})^{z_i/z_j}} \cdot \frac{P_{ij}}{100}$$

$K_{ij, \max}^{Pot}$ , Valor más alto tolerable para el factor de selectividad.

$a_{i, \min}$ , Menor valor esperado para la medida del ion  $I^{z_i}$

$a_{j, \max}$ , Mayor valor esperado para la interferencia del ion  $J^{z_j}$

$p_{i, j}$ , Error más alto tolerable por la actividad  $a_i$  debido a interferencias de  $a_j$  (en porcentaje).

Si el valor calculado para la selectividad requerida es alcanzado por la membrana, significa que el error realizado en la actividad de  $a_i$  debido a la interferencia de  $a_j$  es menor

que el valor fijado  $p_{ij}$  aun en el peor caso. Los valores  $\log K_{ij}^{Pot}$  requeridos, son dados en las tablas 1 y 2, calculados para  $p_{ij} = 1$ , Ej. Para el máximo error tolerable de 1%.

Todos los esfuerzos en el diseño de nuevos ionoforos toman en consideración las restricciones impuestas por la selectividad requerida.

### Tiempo de vida

El tiempo de vida de la membrana es determinado por la pérdida de los componentes de la membrana (plastificante, aditivos, etc.) en la solución muestra. Esta pérdida afecta la selectividad y resistencia de la membrana. El tiempo de vida puede ser también afectado por fugas eléctricas en los conectores, contaminación de superficie, y envenenamiento del solvente polimérico.

La característica lipofílica de la muestra (sangre, plasma, suero) favorece una sustancial y rápida extracción de los componentes de la membrana. Por lo tanto, para minimizar la lipofílicidad, (P, definido como el coeficiente de partición entre 1-octanol y agua) los componentes de la membrana deben ser extremadamente altos. La correlación entre lipofílicidad  $P_{TLC}$  de un componente y su coeficiente de partición  $K$  en el sistema membrana/muestra puede ser definido por la ecuación:

$$\log K = 0.48 + 0.33 \log P_{TLC}$$

Modelos teóricos y cálculos pueden ser usados para cuantificar la pérdida de los componentes de la membrana en la muestra, a partir de ciertas variables como lipofílicidad, geometría de la membrana, y condiciones hemodinámicas. Para un analizador típico comercial de flujo en uso continuo en contacto con suero o sangre, puede suponerse que la lipofílicidad  $P_{TLC}$  sea al menos  $2.5 \times 10^8$  para los ionóforos y  $6 \times 10^{12}$  para los plastificantes, a fin de garantizar un tiempo de vida de al menos un mes. Los valores obtenidos son el peor caso porque son realizados en la base del uso continuo. Muy pocas aplicaciones usan monitorización continua en cuidados intensivos. En los dispositivos comerciales usualmente después de

cada muestreo se detiene y se calibra y lava la solución, esto obviamente alarga la vida de la membrana.

## Estabilidad de la señal medida

La estabilidad no es una propiedad discutida en la tecnología de sensores, y no existe una descripción cuantitativa definida de la estabilidad.

Para las aplicaciones clínicas los requerimientos son fácilmente reconocibles. Se debe tener una medida precisa de la concentración para los rangos normales fisiológicos. La precisión necesaria puede ser diferente dependiendo de los laboratorios clínicos como así también del tipo de aplicación. Para la realización de las comparaciones entre sensores de distintos tipos de ion se va a tomar un rango de concentración del 95% del límite de confianza. La desviación estándar para la señal de EMF es dada en las tablas 1 y 2.

Algunos criterios experimentales para la estabilidad para determinadas aplicaciones pueden ser:

- Corrimiento en el potencial (corrimiento  $E_0$ )
- Derivación
- Desviación Standard residual
- Reproducibilidad

Para aplicaciones batch, la calibración puede ser determinada durante la corrida, un arrastramiento de alto grado en el EMF del electrodo es insignificante, debido a que usualmente los intervalos de calibración son del orden de un minuto.

Para aplicaciones en vivo, donde calibraciones intermitentes no pueden ser realizadas, la estabilidad debe ser expresada mediante la derivación y la desviación estándar residual.

Para ambos tipos de aplicaciones es frecuente observar como en cada tipo de membrana un corrimiento  $E_0$  ocurre después del primer contacto con la solución que contiene la proteína. Es esperado que el corrimiento  $E_0$  ocurra obedeciendo los cambios de la condición de interfase. La deposición de proteínas modifica la naturaleza física de la interfase.

Este cambio en el potencial estándar  $E_0$  debe ser anticipado. También ocurren cambios en la muestra por extracción de los componentes de la membrana lipofílica debido a las proteínas contenidas en la muestra. La moderada movilidad de los componentes de la membrana pueden no ajustarse suficientemente rápido en el lado de la muestra, y de esta manera generar desbalances que tengan como resultado una interfase  $E_0$  diferente, esto puede ser observado como una lenta lectura en el sensor.

## Tiempo de respuesta

El tiempo de respuesta tiene que ser compatible con el tiempo de análisis, esto es en el orden de 30 seg., para analizadores comerciales. Hay muchos procesos diferentes que contribuyen en la respuesta dinámica del comportamiento (Ej. Difusión de los iones de la muestra a través de la capa sin movimiento adherida a la superficie de la membrana) que no son intrínsecos a la membrana. Esto dificulta comparar tiempos de respuesta como características de los sistemas de membrana. La expresión matemática del tiempo de respuesta puede ser acortada adecuándola a la tecnología de la membrana.

## Electrodos sensibles a distintos iones

### $H^+$ , Electrodo selectivos

Las celdas con membrana de vidrio para medir pH tienen un excelente comportamiento. Selectividad, estabilidad, y tiempo de vida no tienen limitaciones significantes. La membrana de vidrio tiene ciertas desventajas comparadas con las membranas de solvente poliméricas. Una de ellas es el montaje de electrodos robustos y miniaturizados (Ej. para aplicaciones en flujo) que no es técnicamente simple y la relativamente alta resistencia eléctrica es a menudo un problema. Las membranas de vidrio son más susceptibles a ser perturbadas por ciertos componentes de las muestras biológicas (Ej., deposiciones de proteínas).

Se prefiere una membrana con unión líquida y solvente tridodecilamina para el uso clínico, ya que estos sensores exhiben muy buena precisión en la medida del pH de la sangre. Pueden ser usados para aplicaciones

gastroenterológicas ya que para un rango de respuesta de pH entre 0.5 y 7, resultan mas selectivos que el electrodo con membrana de vidrio.

### Li<sup>+</sup>, Electrodo selectivos

Electrodos potenciometricos Li<sup>+</sup> no se han introducido aun en la práctica clínica, debido a que la determinación fisiológica de las concentraciones de Li<sup>+</sup> no son lo suficientemente selectivas para los electrodos disponibles. Pero hay aplicaciones en las que se pueden usar como por ejemplo en la terapia de los maniacodepreseivos en los que interesan los incrementos de Li<sup>+</sup> en el rango de millones. La proporción de la concentración de Li<sup>+</sup> y Na<sup>+</sup> en sangre parece ser un factor importante en el control de los tratamientos a base de litio, porque el paciente con baja concentración de Na<sup>+</sup> parece necesitar menos Li<sup>+</sup> para lograr el mismo efecto terapéutico en el tratamiento.

### Na<sup>+</sup>, Electrodo selectivos

Las membranas de vidrio usadas para el ion Na<sup>+</sup> tienen aplicaciones muy variadas y son usadas ampliamente en analizadores clínicos. Se encuentran las mismas dificultades que en las membranas de vidrio para pH. Las membranas con mejores cualidades tienen a ser afectadas por la interferencia de bajas concentraciones de K<sup>+</sup>. Las membranas potenciometricas de K<sup>+</sup> son usadas en suero, y tienen una diferencia en la medida del 5% comparada con los resultados de la fotometría de llama.

### K<sup>+</sup>, Electrodo selectivo

En los últimos veinte años todos los electrodos selectivos de K<sup>+</sup> eran basados en valinomicina. Otros usaban membranas de cloruro de vinilo. Cuando estas eran usadas para la medición en orina sufrían de interferencia de algunos aniones. Este problema se puede eliminar usando valinomicina en goma de silicona, y esta membrana se considera universalmente aplicable a las muestras de los fluidos del cuerpo humano, teniendo características ideales para uso clínico.

### Mg<sup>+</sup>, Electrodo selectivos

Hoy en día no existe un electrodo de membrana disponible para la medición de Mg<sup>+</sup> en sangre. Se usa un compuesto ciclododecapeptido sintético, que tiene un rechazo adecuado a los iones H<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> pero insuficiente a Mg<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> y Mg<sup>+</sup>/Ca<sup>+</sup>, lo que se hace en estos casos es medir simultáneamente Na<sup>+</sup> y /Ca<sup>+</sup> para tener una medida bastante realista de Mg<sup>+</sup>.

### Ca<sup>2+</sup>, Electrodo selectivos

Las membranas poliméricas basadas en organofosfatos satisfacen los requerimientos de selectividad para el análisis de Ca<sup>2+</sup>. La medida del calcio total requiere membranas con alto grado de selectividad para Ca<sup>2+</sup>/H<sup>+</sup>, porque los limites del calcio son desplazados de sus complejos a través de la acidificación de la muestra de suero (pH 3.5). Por esto las membranas de mejores características son las basadas en carga neutral, que tienen un alto rechazo del H<sup>+</sup> comparadas con las que contienen organofosfatos. Para controlar la influencia del pH, los nuevos analizadores de Ca<sup>2+</sup>, permiten medir simultáneamente la concentración de Ca<sup>2+</sup> y el pH de la sangre.

### Cl<sup>-</sup>, Electrodo selectivos

Hoy en día, las membranas poliméricas basadas en intercambio de iones son de uso exclusivo de los ensayos clínicos. Este tipo de electrodos tiene muchas interferencias y aun no posee la selectividad requerida, aunque se están haciendo mejoras debido a los nuevos estudios realizados sobre las membranas selectivas de aniones.

### Problemas con el uso clínico de los electrodos

Se vio para la determinación de electrolitos en análisis clínicos propiedades de los materiales de la membrana, pero muchas otras propiedades también afectan los resultados:

- Método del ensayo (directo o indirecto)
- Calibración
- Naturaleza de la muestra (sangre, plasma, suero)
- Toma de la muestra

- Tratamiento de la muestra
- Almacenamiento de la muestra
- Tipo de líquido en la unión ( efecto de suspensión por eritrocitos)
- Instrumentos de medida

## Ensayo Directo vs Indirecto

Los ensayos directos con electrodos de ion selectivo han sido calibrados con los estándares de actividad, ofreciendo la única posibilidad para realizar ensayos fisiológicos en las partes más relevantes de un ion en sangre. Por esto las medidas con este tipo de electrodos son realizadas con métodos directos.

## Calibración

Excepto para el ion  $H^+$  no hay recomendaciones generalizadas y procedimientos de calibración para los electrodos de membrana. Las desviaciones en las soluciones de calibración en vario de los analizadores clínicos contribuyen a las diferencias en los resultados y consecuentemente en los rangos de referencia. Al momento del presente artículo se comenta que existe una preparación para la realización de recomendaciones del comité IFCC, estas recomendaciones ya fueron emitidas en la actualidad.

## Unión Líquida

Los problemas dados en la unión son por ejemplo cuando se tiene una muestra de sangre, se levanta un potencial debido a la presencia de eritrocitos, esto depende del puente salino que es formado en la muestra de sangre.

## Preparación de la muestra

En la preparación de muestras sanguíneas anticuaguladas, los efectos debido a una tardía centrifugación, dan fenómenos como pérdida de  $CO_2$ , movimiento osmótico de agua a través de eritrocitos, etc.

debido a los problemas de interferencia muchas veces se realizan mediciones en paralelo de los iones interferentes, para así determinar la cantidad del ion requerido. Los tipos de membrana y sus propiedades, como así también el medio en el que van a ser usados tienen un papel muy importante a la hora de la determinación del ion a medir, ya sea por ejemplo para membranas de vidrio o polimerizadas. El medio a medir también condiciona de gran manera el tipo de membrana ya que la calibración depende en gran medida del medio y el método de inspección (directo o indirecto). Para mitigar estos problemas así como también para mejorar el tiempo de vida y la contaminación del medio a inspeccionar, a las membranas se las puede combinar con otros materiales para eliminar aspectos que de no ser así, impedirían realizar la medida (ejemplo: goma de silicona, poliuretano.) o esta fuera incorrecta debido a una interacción con la membrana que diera como resultado un alza del potencial medido (puente salino).

---

## 2. Conclusiones

Los electrodos de ion selectivo son ampliamente usados en el campo clínico, y

### 3. Tablas

**Table 1. Required Stabilities and Selectivities for Cation-Selective Electrodes for Whole Blood, Plasma, and Serum Applications**

Cation I	95% normal concentration range, mmol/L	Required EMF stability, <sup>a</sup> mV	Required selectivity factor <sup>b</sup> log K <sub>I<sup>+</sup>J<sup>+</sup></sub> <sup>pot</sup> for interfering cation J						
			H <sup>+</sup>	Li <sup>+</sup>	Li <sup>+</sup> <sup>c</sup>	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Mg <sup>2+</sup>	Ca <sup>2+</sup>
H <sup>+</sup>	4.3 · 10 <sup>-5</sup> to 5.6 · 10 <sup>-5</sup>	0.35	0	-4.4	-6.5	-8.5	-7.0	-7.7	-7.7
Li <sup>+</sup> <sup>d</sup>	<0.01	—	0.1	0	—	-6.2	-4.7	-5.3	-5.4
Li <sup>+</sup> <sup>e</sup>	0.7–1.5	0.97	2.1	—	0	-4.3	-2.8	-3.5	-3.6
Na <sup>+</sup>	135–150	0.12	4.4	2.1	-0.1	0	-0.6	-1.2	-1.3
K <sup>+</sup>	3.5–5.0	0.46	2.8	0.5	-1.7	-3.6	0	-2.8	-2.9
Mg <sup>2+</sup> <sup>e</sup>	0.45–0.8	0.37	8.9	4.4	0.1	-3.9	-0.9	0	-2.4
Ca <sup>2+</sup> <sup>e</sup>	1.0–1.2	0.12	9.3	4.8	0.4	-3.6	-0.6	-1.9	0

<sup>a</sup> Required standard deviation of the EMF for a fivefold subdivision of the given concentration range with a 95% confidence limit.

<sup>b</sup> Required potentiometric selectivity factor for a maximal interference of 1% by other cations (worst case).

<sup>c</sup> Therapeutic level.

<sup>d</sup> Due to the undefined lower limit of the physiological concentration range, the required selectivity factors have been calculated for 0.01 mmol/L lithium concentration.

<sup>e</sup> Ionized cation.

tabla 1

**Table 2. Required Stabilities and Selectivities for Anion-Selective Electrodes for Whole Blood, Plasma, and Serum Applications**

Anion I	95% normal concentration range, mmol/L	Required EMF stability, <sup>a</sup> mV	Required selectivity factor <sup>b</sup> log K <sub>I<sup>-</sup>J<sup>-</sup></sub> <sup>pot</sup> for interfering anion J								
			OH <sup>-</sup>	Cl <sup>-</sup>	Br <sup>-</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	SCN <sup>-</sup> <sup>c</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>
OH <sup>-</sup>	2.6 · 10 <sup>-4</sup> to 4.1 · 10 <sup>-4</sup>	0.58	0	-7.6	-4.8	-7.0	-3.8 (-4.8)	-4.7	-6.8	-6.8	-4.9
Cl <sup>-</sup>	95–110	0.19	3.4	0	0.7	-1.4	1.7 (0.8)	0.9	-1.2	-1.3	0.6
Br <sup>-</sup>	0.009–0.17	3.8	-0.6	-6.1	0	-5.4	-2.3 (-3.2)	-3.2	-5.2	-5.3	-3.4
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	21.3–26.5	0.28	2.7	-2.7	0.1	0	1.1 (0.1)	0.2	-1.9	-1.9	0.0
SCN <sup>-</sup> <sup>c</sup>	0.007–0.017(0.15)	1.1	-0.8	-6.2	-3.4	-5.6	0	-3.3	-5.4	-5.4	-3.5
H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	0.034–0.14	1.8	-0.1	-5.6	-2.8	-4.9	-1.8 (-2.7)	0	-4.7	-4.7	-2.9
HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	0.26–0.89	0.8	6.6	-4.2	1.4	-2.9	3.4 (1.5)	1.6	0	-2.6	-1.8
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	0.3–1.0	0.77	6.7	-4.1	1.5	-2.8	3.5 (1.6)	1.7	-2.5	0	-1.7
CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	0.10–0.17	0.34	6.2	-4.6	1.0	-3.4	3.1 (1.1)	1.2	-3.0	-3.0	0

<sup>a</sup> Required standard deviation of the EMF for a fivefold subdivision of the given concentration range with a 95% confidence limit.

<sup>b</sup> Required potentiometric selectivity factor for a maximal interference of 1% by other anions (worst case).

<sup>c</sup> Values for non-smokers, for smokers in parentheses.

tabla 2

### 4. Referencias

[1] Composición y propiedades de las distintas soluciones disponibles para la terapeutica intravenosa

<http://tratado.uninet.edu/c060206.html>

[2] Ion-Selective Membrane Electrodes for Clinical Use, Urs Oesch, Daniel Ammann, and Wilhelm Simon

[3] Sensores y biosensores electroquimicos, Dr. Alejandro Baeza.