

# Relación con TUHH contribuye a elevar calidad de la investigación en el TEC

**Marcela Guzmán O., editora**  
maguzman@itcr.ac.cr

La relación que existe desde hace 10 años con la Universidad Técnica de Hamburg-Harburg (TUHH) de Alemania, ha contribuido a elevar la calidad de la investigación en el Instituto Tecnológico de Costa Rica (TEC) y la formación de doctores, particularmente en el campo de la electrónica y áreas relacionadas.

Tal es el caso de los estudios doctorales de Ricardo Starbird, de la Escuela de Química, y los aportes que, como resultado de proyectos de investigación han hecho varios académicos del TEC, tanto durante el desarrollo de sus estudios de posgrado como de distintas pasantías en la universidad europea, especialmente en su Instituto de Nanoelectrónica y Electrónica Médica.

Según explicó la investigadora Paola Vega, quien obtuvo el doctorado en microelectrónica en la TUHH, y recientemente realizó una pasantía de investigación doctoral en la misma universidad, en los últimos meses se han generado tres tesis de maestría en electrónica y una pasantía doctoral en colaboración con la TUHH. También se logró que dos académicos del TEC puedan realizar sus estudios de doctorado en Alemania con recursos provenientes de un préstamo del Banco Mundial, a la vez que forman un equipo para hacer investigación compartida entre ambas instituciones. Igualmente, ha sido posible la internacionalización de la Maestría en Electrónica, de modo que los estudiantes pueden realizar sus estudios de maestría en el TEC y realizar su tesis directamente en la TUHH o en el TEC en colaboración con la TUHH.

Para ello, los interesados han contado con el apoyo de la TUHH, el Comité de Becas del TEC, el Servicio Alemán de Intercambio Académico (DAAD) y el Fondo de Incentivos del Ministerio de Ciencia, Tecnología y Telecomunicaciones (MICITT).



La ingeniera en electrónica y doctora en microelectrónica Paola Vega, ha contribuido fuertemente a consolidar la relación del Instituto Tecnológico de Costa Rica con la Universidad Técnica de Hamburg-Harburg, mediante la formación de ingenieros costarricenses y el desarrollo de investigación conjunta.

Además de los resultados científicos, durante su pasantía Paola Vega impulsó la relación y el intercambio académico entre la Escuela de Ingeniería Electrónica y el Instituto de Nanoelectrónica y Electrónica Médica. Así, dos estudiantes de la Maestría en Electrónica realizaron sus tesis desde Costa Rica con temas del mencionado Instituto y la asesoría conjunta TEC-TUHH:

- David Sánchez Ordóñez: “Simulation Study of the Electrical Properties of Gel-Skin Interface during Neuromuscular Electric Stimulation”.
- Marta Vílchez Monge, profesora de la Escuela de Física: “Finite Element Method Simulation Study of Electrical Impedance

Tomography (EIT) for the Human Forearm”.

Además de esto, Juan José Rodríguez Montero, profesor de la Escuela de Ingeniería Electrónica, graduado de la Maestría en Electrónica y becario del plan piloto TEC-MICITT para la formación de profesores-investigadores, realizó una pasantía de seis meses en el Instituto de Nanoelectrónica y Electrónica Médica para desarrollar su tesis de maestría con el tema “Equivalent Circuit Modeling for Electrochemical Impedance Spectroscopy”.

También la profesora Gabriela Ortiz León, de la Escuela de Ingeniería Electrónica, llevó a cabo su pasantía doctoral en la TUHH en el marco del Programa de Doctorado en Ciencias Naturales para el Desarrollo (DOCINA-DE) en el mismo Instituto, con el tema “Simulation Study of Rheological Characteristics of Microfluidics for Parallelization of Impedance Measurement of Human Cells”.

Con los resultados de la pasantía se sentaron las bases teóricas y el contacto para el doctorado de dos profesores del TEC becados por el Banco Mundial: Deybith Venegas Rojas, de la Escuela de Física y Juan José Montero Rodríguez, de la Escuela de Ingeniería Electrónica.

## Las investigaciones en detalle: aplicaciones biomédicas

El tema común de todos estos aportes es el de las aplicaciones biomédicas, en los temas de caracterización eléctrica de las células y medición y estimulación eléctrica de músculos y neuronas por medio de electrodos.



La doctora Vega indicó, por otra parte, que la creación del Programa de Bioingeniería en el TEC, puede facilitar la identificación de temas de investigación comunes y el trabajo conjunto con la TUHH. En estos momentos, los investigadores del TEC buscan oportunidades de financiamiento internacional junto a la TUHH, apoyados en los resultados del trabajo ya desarrollado.

**Circuito integrado para la medición de las características eléctricas de células humanas**

Durante su pasantía de investigación postdoctoral, la doctora Paola Vega participó en el proyecto de investigación ZellCharm. Este proyecto se enfoca, en primer lugar, en medir el comportamiento eléctrico de células. A partir de este trabajo se podrían apoyar diagnósticos médicos, ya que será posible distinguir si, por ejemplo, existen células cancerosas o no, probar medicamentos para conocer su toxicidad, variar las dosis y conocer si estos han ayudado a mejorar las condiciones, entre otros. Como segundo punto, el proyecto pretende determinar cómo la magnitud y frecuencia de un campo eléctrico aplicado a las células afecta su reproducción.

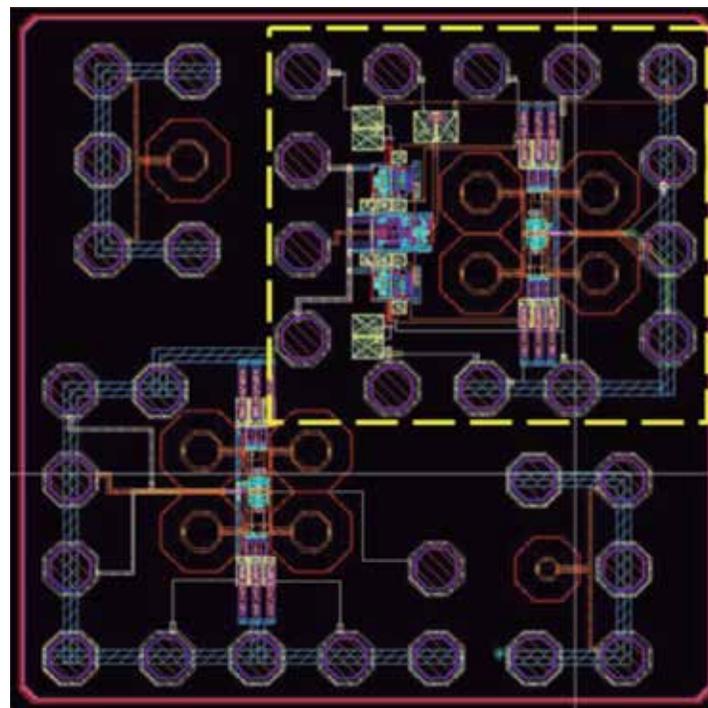
Tras realizar una investigación bibliográfica se determinó que los sistemas de medición de impedancia eléctrica se han utilizado hasta ahora para medir células solamente a baja frecuencia. Los sistemas comerciales realizan mediciones en varias muestras, pero tanto en el caso de una única muestra como en el caso de varias, la frecuencia máxima es de 100kHz y en muchos casos no se puede variar. Para alta frecuencia la literatura reporta mediciones de células utilizando métodos ópticos, o bien, con guías de onda conectadas a analizadores vectoriales de redes. Un aumento en el rango de frecuencia de medición es una ventaja para biólogos y médicos, dado que pone a disposición de los investigadores una mayor cantidad de valores de frecuencia para elegir según las necesidades de sus experimentos. Así, pueden elegir entre valores específicos de frecuencia baja, intermedia o alta, además de un barrido de frecuencias.

Actualmente, explica la doctora Vega, los aparatos que hacen estas mediciones a alta frecuencia son muy grandes y son aparatos de uso general que no están especializados en estas mediciones. Las nuevas investigaciones

permitirán especializar los instrumentos, hacerlos más pequeños y medir varias muestras a la vez. Esto implicará menos tiempo y un costo menor.

Lo que tiene de novedoso este tipo de caracterización celular es que permitirá elaborar mediciones en un amplio rango de frecuencias, para la identificación de daños y el estudio de propiedades celulares que no pueden observarse a bajas frecuencias; esto, porque se disminuye el efecto de la membrana celular en la medición y así se posibilita estudiar las características de las sustancias y organelas en el interior de las células.

En su investigación, la doctora Vega realizó la exploración del tema y prueba de concepto de un circuito integrado para la medición de las características eléctricas de células humanas. Este método permite estudiar las células de forma no invasiva y sin utilizar marcadores de fluorescencia o alteraciones genéticas para tolerar estos marcadores. Dado que las células no sufren daño alguno, pueden continuar utilizándose en experimentos posteriores. Además, al utilizar un circuito integrado puede crearse un sistema de medición de varias muestras simultáneamente y a alta frecuencia, puesto que el tamaño del circuito permite que



Sistema básico de medición de impedancia 610 x 540 μm².

Figura 1. Diseño del sistema básico de medición de impedancia.

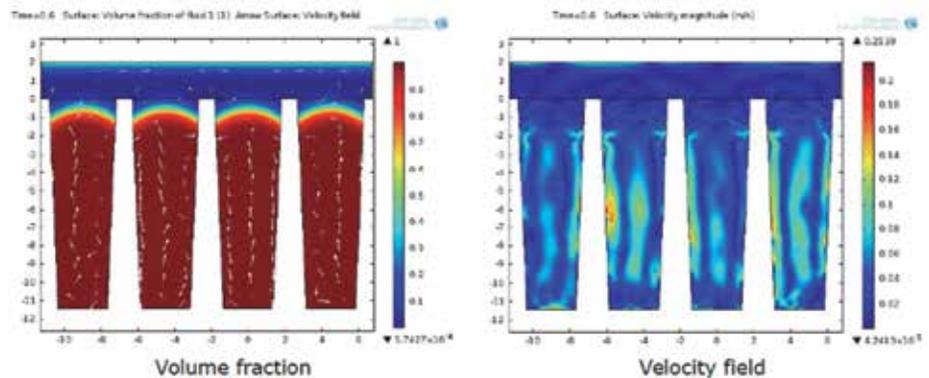


Figura 2. Simulación del proceso de llenado de las cámaras contenedoras de células.



Figura 3. Implante invasivo para la toma de señales biológicas, desarrollado por Lait Abu-Saleh en el laboratorio de nanoelectrónica de la TUHH.

el sistema de medición se ubique en la cercanía inmediata de las muestras, con lo que se reducen mucho los efectos eléctricos parásitos que afectarían la medición. La medición de varias muestras, con pocos minutos de diferencia entre ellas, es necesaria para obtener datos estadísticamente significativos a fin de entender el comportamiento de las células, ya que garantiza las mismas condiciones de edad celular, así como las mismas condiciones eléctricas y ambientales en la medición. Al reducir el tiempo de medición se pueden acelerar estudios de diagnóstico de enfermedades, toxicidad y efectividad de medicamentos.

El diseño del sistema básico de medición se muestra en la figura 1. Se utilizó la tecnología bipolar SiGe:C de 130nm de IHP. Esta tecnología alcanza una frecuencia de oscilación máxima de 250 GHz.

**Características de sistemas microfluídicos**

Durante su pasantía de investigación doctoral, la ingeniera Gabriela Ortiz desarrolló un estudio por medio de simulación de las características reológicas de sistemas microfluídicos para la paralelización de medición de impedancia en células humanas. Para medir las características eléctricas de las células, estas deben estar contenidas en cámaras de medición junto con el medio de cultivo. Este estudio de simulación permite sentar las bases teóricas para la miniaturización de dichas cámaras de medición, pues simuló el caso del llenado de las cámaras para platos de cultivo comerciales de 384 y 1536 muestras y se mantuvieron las distancias entre cámaras, reduciendo su tamaño. También se simuló el caso de cámaras cúbicas de 1 mm de lado. Así se determinó el mínimo tamaño de las cámaras de medición que puede llenarse por gravedad, la influencia de los materiales de las cámaras en su llenado. Con ello creó un ambiente de simulación que permite a los investigadores de la TUHH variar las dimensiones y materiales de los contenedores de células, determinar la presión necesaria para el llenado y probar en la simulación sus ideas para el diseño de la microfluídica del proyecto ZellCharm antes de fabricarlos.

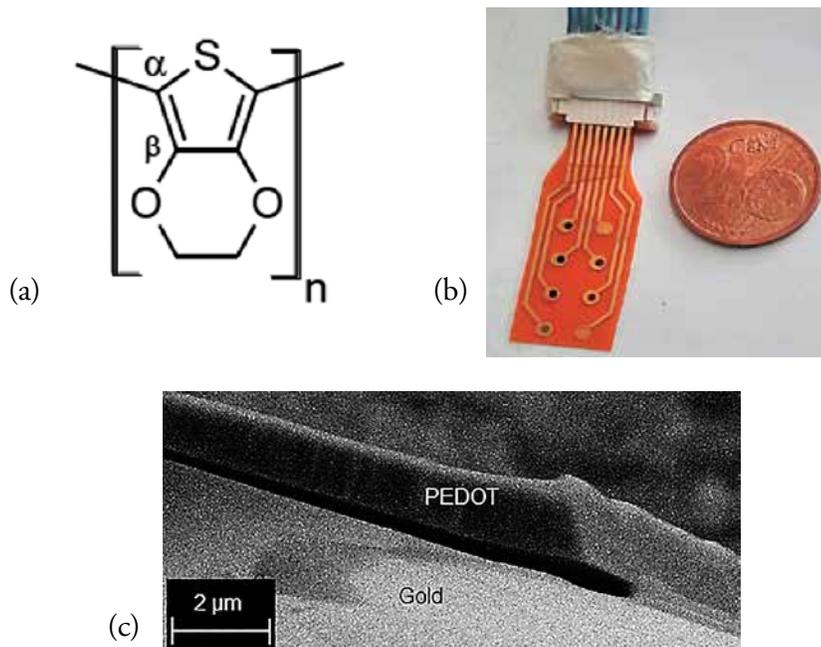


Figura 4. (a) Estructura química del polímero conductor Poli 3,4-etilendioxitiofeno; (b) polímero electrodepositado en el área del electrodo (material azul); y (c) corte trasversal del polímero sobre la superficie del electrodo.

**Uso de polímeros conductores en aplicaciones biomédicas**

El uso de polímeros conductores en aplicaciones biomédicas fue el tema de tesis de doctorado de Ricardo Starbird, profesor e investiga-



Figura 5. Medición de la transferencia de carga entre el electrodo y la disolución.

dor de la Escuela de Química del TEC.

El doctor Starbird explica que en el área biomédica, en particular para el diseño de dispositivos invasivos, es necesario considerar el estudio de materiales que mejoren las propiedades del implante, así como la biocompatibilidad y la resistencia a la corrosión.

En la estimulación o toma de señales de implantes neuronales, por lo general se emplean metales inertes (platino u oro) como electrodos. La señal del tejido biológico y la señal de estimulación dependerán del ambiente dentro del organismo. Estos materiales se comportan de manera capacitiva al inyectar o detectar una corriente eléctrica al medio. En el caso de la inyección de corriente para lograr la estimulación de un tejido, esta debe lograr un potencial de al menos 90 mV en un periodo de 0,2–2 ms. Para lograr la estimulación de un grupo específico de neuronas se puede afectar el tejido circundante. Para promover una respuesta biológica más específica, es necesario reducir el área del electrodo y con esto buscar una estimulación de un grupo o inclusive de una única neurona.

Los metales, dado su mecanismo de inyección, presentan limitaciones para miniaturizarse. Al reducirse el área del electrodo, se incrementa la resistencia (impedancia), requiriéndose una mayor corriente para lograr el potencial de estimulación. Por lo tanto, hay un límite físico para la reducción del tamaño de los electrodos metálicos.

Fue por ello que el profesor Wolfgang Bauhofer, del Instituto de Materiales Electrónicos, en colaboración con el profesor Wolfgang Krautschneider, del Instituto de Nanoelectrónica y Electrónica Médica, propusieron estu-

diar materiales orgánicos para ser utilizados en la interface metal-tejido, específicamente el polímero conductor Poli 3,4-etilendietoxitiofeno.

Este tipo de materiales orgánicos presentan un mecanismo alterno que reduce los requerimientos de inyección de corriente al tejido biológico hasta en 10 000 veces; además, son biocompatibles, estables a la corrosión y es posible estructurar el material a nanoescala.

Durante el desarrollo de la investigación, el doctor Starbird determinó el efecto de las variables en la síntesis del polímero, buscando con ello optimizar las propiedades eléctricas. Posteriormente se estructuró el material para producir nanotubos, nanocables y materiales nanoporosos (figura 4), con el objetivo de mejorar la interacción del polímero con la interfaz biológica. Finalmente, se realizó un estudio de la biocompatibilidad del material orgánico conductor.

#### Modelo matemático de electrodos neurales implantables

El profesor de la Escuela de Ingeniería en Electrónica del TEC, Juan José Montero, obtuvo la maestría en el TEC y realizó su tesis en la TUHH; esta tesis formó parte de la investigación del doctor Starbird.

El máster Montero explica que Starbird diseñó un electrodo metálico recubierto con polímeros conductores y requería de un modelo matemático para describir sus características eléctricas cuando se encuentran implantados dentro del cuerpo humano.

El experimento consiste en sumergir los electrodos en una disolución acuosa que represen-

ta el tejido humano. La finalidad de la prueba es transferir la mayor cantidad posible de cargas desde los electrodos hacia la disolución, donde el recipiente actúa como segundo electrodo.

A partir de los datos de 96 experimentos, Montero desarrolló seis modelos matemáticos que describen los principales parámetros que afectan la transferencia de carga en la interfaz del electrodo-polímero-disolución. Se demostró que al incrementar la cantidad de polímero depositada sobre el electrodo, la acumulación de carga (capacitancia) entre las interfaces aumenta de forma lineal.

Actualmente Montero está iniciando su investigación doctoral en el mismo Instituto, con una beca del TEC financiada por el Banco Mundial, que tiene una duración de cuatro años. El proyecto busca estimular células, tejidos y muestras biológicas utilizando campos eléctricos y magnéticos. El propósito es comprobar si es posible acelerar o disminuir los procesos de división celular, como posibles terapias regenerativas o tratamientos contra el cáncer. Durante el desarrollo del proyecto se planea diseñar circuitos integrados de aplicaciones específicas (ASIC) para estimular con mayor precisión las muestras biológicas.

#### Tomografía por impedancia eléctrica

La estimulación eléctrica neuromuscular es una herramienta fundamental para la restauración de personas que han perdido funciones motoras por heridas o traumas. El Instituto de Nanoelectrónica y Electrónica Médica de la TUHH ha desarrollado un modelo del comportamiento de los tejidos humanos basado en



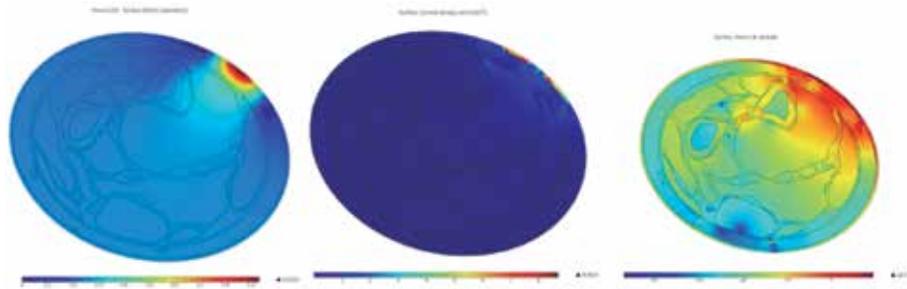


Figura 6. Proceso de reconstrucción de la imagen interior del antebrazo humano. a) Variación del potencial eléctrico dentro del antebrazo al inyectarse una corriente eléctrica; b) la reconstrucción de la densidad de corriente está ligada al comportamiento de los diferentes tejidos; c) después de filtrar la señal de densidad de corriente se obtiene una reconstrucción de los tejidos y su distribución.

circuitos eléctricos, así como sistemas electrónicos para estimulación.

Sin embargo, la magnitud de la corriente eléctrica necesaria para estimular el músculo varía de un paciente a otro. Además, es difícil encontrar la mejor posición de los electrodos de estimulación. Si se contara con un método rápido y de bajo costo para obtener una imagen del área del cuerpo por estimular, antes de iniciar el tratamiento, podría determinarse la mejor posición para colocar los electrodos y se podría estimar la corriente mínima que el paciente necesita para la estimulación.

Una herramienta útil en este tipo de estudios es la tomografía por impedancia eléctrica (o EIT por sus siglas en inglés), una tecnología desarrollada para crear una imagen de la conductividad eléctrica de un medio conductor. La conductividad de los tejidos se puede determinar a través de la medición del potencial eléctrico en la piel del individuo y se asocia a la respuesta del tejido a la estimulación eléctrica. Con este método puede obtenerse rápidamente una imagen y a un costo muy bajo en comparación con otros métodos como la resonancia magnética

El propósito de la tesis de maestría presentada por Marta Eugenia Vílchez, profesora de la Escuela de Física del TEC, fue el desarrollo de un modelo matemático y una simulación numérica en la que una pequeña corriente eléctrica se inyecta a través de la piel dentro del antebrazo humano, usando para ello un arreglo de 16 electrodos y las características físicas de los diferentes tejidos. Este es el principio de la EIT para obtener una imagen de la sección transversal del antebrazo.

La simulación se llevó a cabo con el método de elementos finitos (FEM) y el software COMSOL Multiphysics. Adicionalmente, el proce-

so de inyección de corriente fue desarrollado usando el módulo LiveLink for Matlab y el código de Matlab.

Las principales contribuciones de este trabajo fueron considerar una geometría realista, que incluye todas las estructuras de tejidos del antebrazo humano y sus características eléctricas. Además, se incluyó la descripción de la orientación muscular y la influencia de los vasos sanguíneos superficiales y su influencia en las distribuciones del potencial eléctrico y la densidad de corriente.

La figura 6 muestra el proceso de reconstrucción del corte transversal del antebrazo huma-

no; en a) se muestra la inyección de corriente y el consiguiente potencial eléctrico generado en los diferentes tejidos; en b) la reconstrucción de la densidad de corriente, aunque los detalles están fuera del alcance del observador; y en c) se filtra la imagen para resaltar las diferentes conductividades. Los colores representan la conductividad eléctrica que permite diferenciar los diferentes tejidos que componen el antebrazo. El principal interés de la colaboración entre la TUHH y el TEC es la construcción de un tomógrafo de impedancia eléctrica en el TEC y la posterior aplicación en los experimentos de estimulación muscular en la TUHH. ■

