

Evolución de los microelectrodos

Kevin Ordaz Santamaría y María Arantxa Hernández Castilla

La **curiosidad** es uno de los atributos más importantes de la humanidad. Desde hace cientos de años el ser humano ha tratado de explicar los fenómenos físicos que lo rodean, así como lo que sucede en el cuerpo humano o las cosas que no se ven a simple vista, por ejemplo, la actividad eléctrica de las células, los impulsos nerviosos y cómo pueden ser usados para un mejor estudio.

Los arreglos de microelectrodos (MEAs) son dispositivos que contienen múltiples microelectrodos, a través de los cuales las señales neuronales, cardíacas y musculares pueden ser detectadas, obtenidas o entregadas esencialmente como interfaces analógicas digitales que conectan las células a la circuitería electrónica.

El primer arreglo implantable fue desarrollado en los años cincuenta; sin embargo, en los setenta fueron creados los primeros microelectrodos, cuya función era medir esas variedades de bioelectricidad en los tejidos y células vivas.

LOS SETENTA

La actividad eléctrica ya podía ser grabada extracelularmente desde las células del corazón *in vitro* con un arreglo de microelectrodos construidos en cajas de cultivo (Thomas, Jr., *et al*, 1972). Materiales diversos, como níquel, polímeros foto-ácido resistentes y vidrio, eran necesarios para formar la estructura de un microelectrodo. Diversas capas de estos materiales fueron de vital importancia en su fabricación, debido a que creaban un patrón apropiado para su implementación en cajas de cultivos. Este arreglo de 30 microelectrodos en dos filas separadas de 50 μm fue colocado en un anillo de vidrio con cera de abeja que fungía como aislante, creando una caja de cultivo donde su

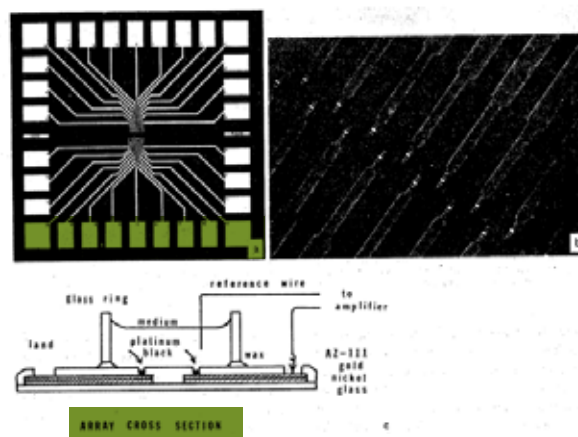


Ilustración 1. a) el arreglo completo, b) las puntas del electrodo con el aislante de polímero, c) diagrama del electrodo en el plato de cultivo. Fuente: Thomas, Jr., *et al.*, 1972.

base contenía posicionados permanentemente las puntas de los microelectrodos. Para finalizar, se depositó electroquímicamente platino negro a las puntas expuestas (ver Ilustración 1).

LOS OCHENTA

Nueva década, nuevas técnicas. El desarrollo de la selección de triple de sodio, potasio hizo posible la fabricación de estos microelectrodos (Fujimoto y Honda, 1980). Se utilizaron capilares de vidrio de borosilicato con un diámetro externo e interno de 0.9 mm y 0.7 mm respectivamente, con longitudes de 15 cm, con un lavado de inmersión en ácido dicromato sulfúrico, tres de estos capilares son montados en forma piramidal que gentilmente rotan 360° para determinar las medidas de potencial de acción.



Tecnología

LOS NOVENTA

Para esta década fue más visible el uso de sensores basados en células para proyecciones farmacéuticas y de monitoreo ambiental (Borkholder, 1998), y se logró describir el modelo de un microelectrodo metálico sumergido en un electrolito. Los efectos de estas innovaciones contribuyen a entender áreas tan distintas como geometría, física y biología, como la observación de parásitos, debido a la construcción de electrodos con técnicas de fabricación de circuitos integrados.

También el ruido y la atenuación de la señal se incluyeron, junto con técnicas que limitan su impacto en la señal grabada. Finalmente, varias formas de considerar la transducción de la señal biológica, a través del electrodo a la electrónica adjunta, fueron descritas tanto para el registro de potenciales de acción como para las mediciones de impedancia. Si bien estas técnicas simples son sólo pautas, pueden proporcionar el conocimiento requerido para interpretar señales biológicas grabadas usando microelectrodos (ver Ilustración 2).

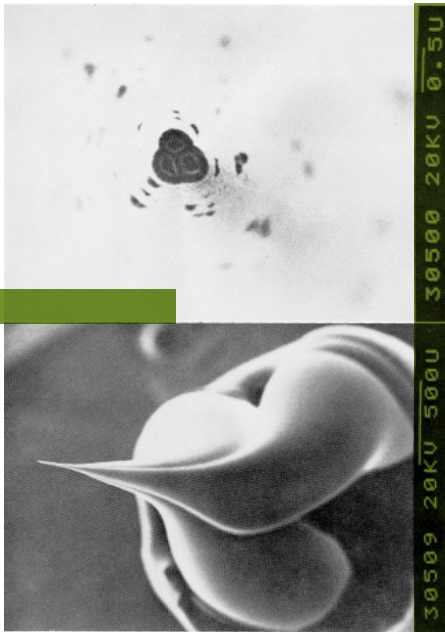


Ilustración 2. Escaneo de micrografías electrónicas de la punta de un selectivo triple de Na^+ , K^+ . Fuente: Fujimoto y Honda, 1980.

LOS 2000

Fue una época de explotación por el incremento en popularidad de los microelectrodos en forma de MEAS, gracias a su capacidad para analizar varias muestras simultáneamente. Estos arreglos eran la superficie de su estructura química de contacto, rugosidad y demás factores morfológicos, pues la interacción con el medio resulta crucial para tomar una señal física, eléctrica o química del cuerpo, porque esta es el factor más importante para los MEAS. Los métodos clásicos para su fabricación son por *sputtering*, CVD, deposición fase vapor y asistida por plasma que, dependiendo de los requerimientos de los dispositivos, se van ajustando y combinando (Yeung *et al.*, 2008). De igual forma, las preparaciones de medios estándar para muchos sistemas biológicos, como tampón estándar (pH 7,4) contenido NaCl 137 mM, glucosa 5,6 mM, N-2-hidroxi-10 mM ácido etilpiperazina-N'-2-etanosulfónico (HEPES, 2.7KCl mM, NaH_2PO_4 0,4 mM y CaCl_2 2 10 mM), en flujo constante para la eliminación de desechos (ver Ilustración 3).

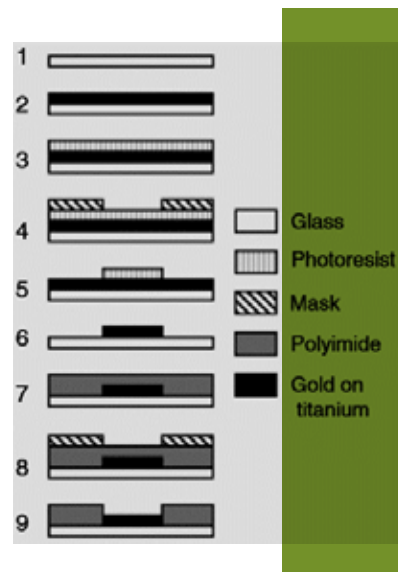


Ilustración 3. Esquema general de depósito para electrodos planares y diferentes topologías de electrodos.

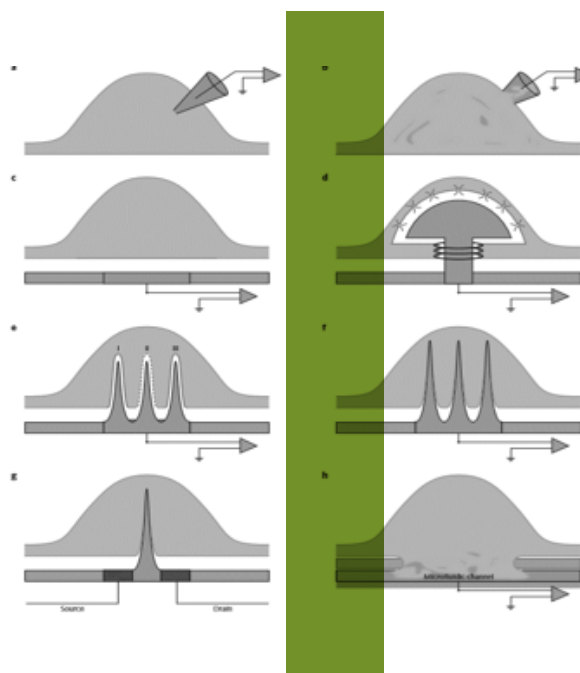
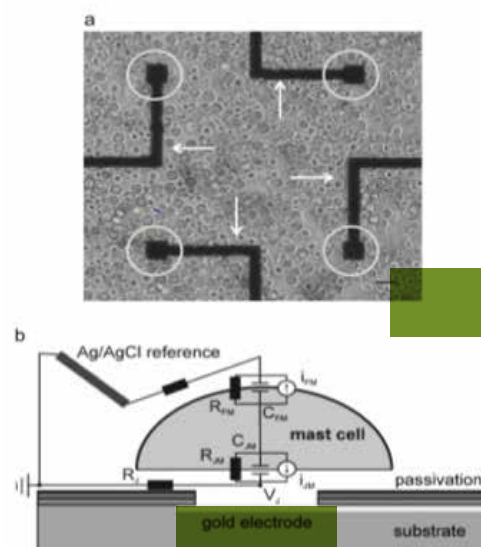
2010

Una tendencia de avances, más allá de las señales altamente estudiadas, empezó a jugar con los métodos de fabricación. Cada vez hay mejor control trabajando en la interface, con la finalidad de que, al tener menos defectos, conseguirían menos ruido de la señal y se iba a tener por fenómenos de las cargas iónicas con la interface. También se buscaron nuevos materiales, pues ya se investigaban formas más eficientes de implementación, con la capacidad de alimentarlos de manera inalámbrica. Así, se logró más flexibilidad para transmitir los datos conseguidos de los microelectrodos para ampliar su rango de aplicaciones potenciales, con el fin de cubrir nuevas necesidades que iban surgiendo en estudios o tratamientos médicos o de rehabilitación (Spira y Hai, 2013).

RESULTADOS

El resultado más interesante es la medición de potenciales de acción en células nerviosas, algo que se creía muy difícil de lograr ahora va a pasos agigantados (ver Ilustración 4). Claro, cada década ha tenido sus limitaciones, por ejemplo, el tamaño. Si bien, en un principio se sabía la escala de cuántos microelectrodos podían desarrollarse, y el multiplexado de ellos, ahora son datos de uso común. También se tiene una gran variabilidad de tamaños, de acuerdo con su funcionalidad, que ha cambiado conforme a los años, al poder cultivar las células nerviosas a analizar.

En la caracterización y evolución de los MEAS se han modificado sus materiales, estructura, principio de operación, morfología y arreglos geométricos con tal conseguir la información del medio y del estudio teniendo que ser una actividad multidisciplinaria, ya que abarca un gran abanico de áreas de conocimiento para pasar de la física y la química a la biología y la medicina; de la electrónica e instrumentación al proceso y manejo de datos, y; en síntesis, saber cómo funciona todo cuerpo y sus fenómenos. Al final, los resultados son sistemas o dispositivos enfocados a la adquisición y análisis de datos.



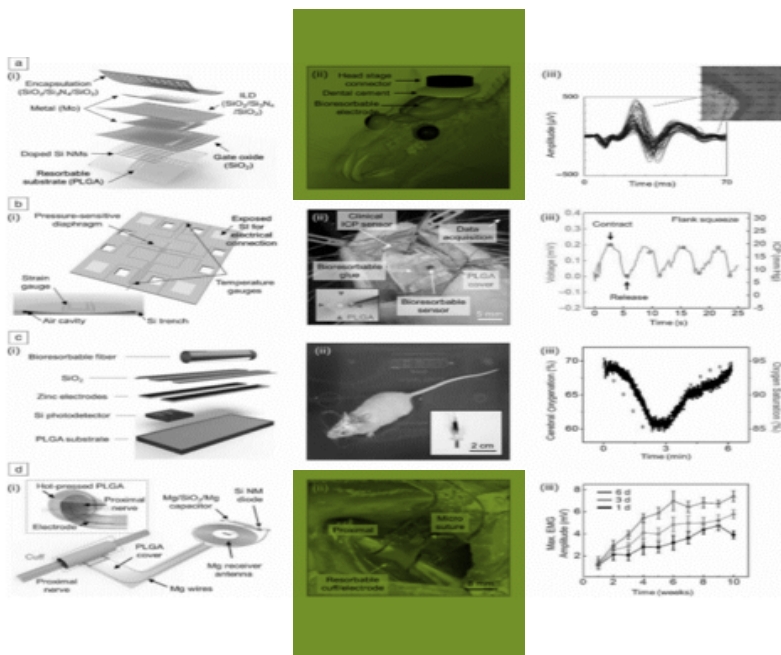


Ilustración 4. Muestra del avance desde simples arreglos planares a estudios de morfologías y culminando con aplicaciones para los MEAs.

Referencias

Borkholder, David A. (1998). *Cell Based Biosensors using microelectrodes* (tesis). <http://davidborkholder.com/dev/wpcontent/uploads/2015/04/borkholder_thesis1.pdf>.

Fujimoto, Mamoru y Minoru Honda (1980). "A Triple-barreled Microelectrode for Simultaneous Measurements of Intracellular Na⁺ and K⁺ Activities and Membrane Potential in Biological Cells" en *Japanese Journal of Physiology*, p. 17. <https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjphysiol1950/30/6/30_6_859/_pdf>.

Spira, Micha y Aviad Hai (2013). "Multi-electrode array technologies for neuroscience and cardiology" en *Nature Nanotechnology*. <<https://www.nature.com/articles/nnano.2012.265>>.

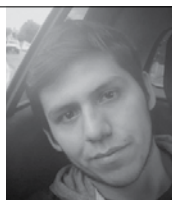
Thomas, Charles Jr. et al. (1972). "A miniature microelectrode array to monitor the bioelectric activity of cultured cells" en *Experimental Cell Research*, p. 6. <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0014482772904818>>.

Yeung, Chi-Kong et al. (2008). "The Use of Microelectrode Array (MEA) to Study Rat Peritoneal Mast Cell Activation" en *Journal of Pharmacological Science*. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18566523>>.

DISCUSIÓN

Desde el inicio de esta década se ha buscado que los microelectrodos sean funcionales y fiables, que su tiempo de vida sea únicamente el adecuado y justo para los estudios que se necesitan hacer. De igual forma, hacerlos más que desechables, los trabajos se enfocaron para hacerlos biodegradables y absorbibles dentro del cuerpo, toda vez que se dominan las técnicas de fabricación a

grosores ultradelgados que, al momento de ser implantados, no tengan que ser extraídos. Por esta misma razón, y por las cantidades minúsculas necesarias para fabricar un dispositivo, se están desarrollando tecnologías que, al tiempo que se degradan, sean eliminadas del sistema, sin causar secuelas durante el proceso de entregar la información buscada.



Kevin Ordaz Santamaría es Ingeniero Biomédico por la Universidad de las Américas de Puebla. Actualmente estudia la Maestría de Ciencias Biomédicas que imparte el Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica.



María Arantxa Hernández Castilla es Ingeniera en Instrumentación Electrónica con conocimientos en Microelectrónica por la Universidad Veracruzana. Actualmente estudia la Maestría de Ciencias Biomédicas que imparte el Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica.