

Universidad Europea de Valencia

Curso 2024-2025

FACULTAD DE STEAM

FUNDAMENTOS DE LA MICROFLUÍDICA
Y MODELIZACIÓN DE UN MICROCHIP
PARA LA DETECCIÓN DEL CÁNCER DE
MAMA



Grado en Física

Autora:

M^aAmparo Ruiz Chenoll

Tutor:

Miguel Galiana Martínez

Resumen

El presente Trabajo de Final de Grado estudia las bases de la microfluídica y sus aplicaciones, en concreto en la fabricación de microchips para detección de enfermedades. Para ello se ha realizado un revisión sistemática de los distintos tipos de microchips existentes y, a partir de estos, se ha planteado un diseño original. Éste incorpora una serie de mejoras respecto a los anteriores y se emplearía para la detección del cáncer de mama. Para el diseño del prototipo se ha empleado un software de modelización llamado Blender y para la maquetación uno llamado ideaMaker.

Palabras clave: Cáncer, microchip, biomarcadores, modelización, polímeros.

Abstract

This Final Degree Project studies the basis of microfluidics and its applications, specifically in the manufacture of microchips for disease detection. For this purpose, a systematic review of the different types of existing microchips has been carried out and, based on these, an original design has been proposed. This incorporates a number of improvements over the previous ones and would be used for breast cancer detection. For the design of the prototype we have used a modeling software called Blender and for the layout one called ideaMaker.

Keywords: Cancer, microchip, biomarkers, modeling, polymers.

Índice General

1. Introducción	12
1.1. Objetivos	12
2. Estado del arte	13
3. Fundamento teórico	19
3.1. Fuentes de energía para dispositivos LoC.	29
3.1.1. Celdas de combustible	32
3.1.2. Celdas de combustible microfluídicas	33
3.1.3. Celdas de Combustible Microfluídicas Tipo Air-Breathing. . .	33
3.2. Materiales para la fabricación de los chips	34
3.3. Propiedades	35
4. Aplicaciones	39
4.1. Cáncer	41
4.2. VIH	43
4.3. Tuberculosis	44
4.4. Secuenciación del ADN	45
4.5. Análisis del microbioma	47
4.6. Seguridad alimentaria	48
5. Modelización del microchip	49
5.1. Materiales	50
6. Conclusiones	60
7. Propuestas de mejora y futuras líneas de investigación	62
8. Agradecimientos	63
9. Bibliografía	63

Índice de tablas

3.1. Caracterización de número de Reynolds [9]. (Fuente: Elaboración propia)	19
3.2. Relaciones entre λ , L y K_n (Fuente: Elaboración propia.)	25
3.3. Comparación de fuentes de energía. (Fuente: Elaboración propia) . .	31
3.4. Ventajas y desventajas de los principales materiales empleados en microchips microfluídicos (Fuente: Elaboración Propia)	35

Índice de figuras

2.1. Muestra de cómo funciona la fotolitografía (Fuente: Un poco de ciencia, por favor. Artículo: Fotolitografía, el cuello de botella de la fabricación de chips)	15
2.2. Feynmann en la conferencia en la que planteó la primera pregunta sobre la microfluídica (Fuente: Las Clases de Feynman, 1: Ciencia, conocimiento y entendimiento.)	16
3.3. Visualización de la trayectoria de un trazador dentro de un tubo en diferentes regímenes de flujo: (a) Laminar, (b) Transición, (c) Turbulento (Fuente: Ansys, Inc.)	20
3.4. Flujo alrededor de un cilindro (Fuente: Puc Rio)	21
3.5. Bomba de jeringa (Fuente: Parafarmic)	22
3.6. Gráfica del flujo de una bomba de jeringa. (Fuente: Bombas de infusión externas, documento técnico. Rosaura Toribio Felipe.)	22
3.7. Mezclador de burbujas real. (Fuente: Mezclador de líquidos Microfluidics 7125-20. Exapro)	26
3.8. Esquema del funcionamiento de un mezclador de burbujas. (Fuente: Tecnologías innovadoras para generación de nanoburbujas, Acniti.)	27
3.9. Esquema de difusión de un sensor “T” (Fuente: A. Hatch, E. Garcia and P. Yager, Proc.IEEE 92, 126 139 (2004).)	28
3.10. Categorías de los dispositivos LoC: a) power-free, bioensayos en papel [13], b) dispositivos basados en teléfonos inteligentes, LoC con dispositivo para detección de fluorescencia acoplado a un smartphone [14], (c) dispositivos con batería, dispositivo LoC con bomba para manejar la entrada de líquidos con batería externa [15]. (Fuente: Centro de investigación y desarrollo tecnológico en electroquímica)	31

3.11. Esquema de una celda de combustible. [16]. (Fuente: Centro de investigación y desarrollo tecnológico en electroquímica.)	32
3.12. Estructura de microcelda con flujo laminar. b) los dos fluidos son una membrana separándolos. c) fluidos mezclados [17]. (Fuente: Centro de investigación y desarrollo tecnológico en electroquímica.)	33
3.13. Imagen de la rarefacción. (Fuente: Biblioteca digital del ILCE)	36
3.14. Representación de los tipos de mojabilidad de un sistema roca/aceite/agua. (Fuente: Banco de imágenes de la Universidad Nacional Autónoma de México.)	37
3.15. Representación de la adsorción. (Fuente: Carbotécnica.)	38
4.16. Esquema de un LoC. (Fuente: https://www.profesionalreview.com/2022/10/09/microfluidos-cpu-son-el-futuro-de-la-informatica/)	40
4.17. Pasos a seguir de una muestra de sangre en un LoC. (Fuente: Professional review.)	41
4.18. Ejemplo del funcionamiento de un microarray. (Fuente: Sagar Aryal, created using biorender.com.)	46
5.19. Configuración de los reservorios del microchip. (Fuente: Dispositivo microfluídico modular. [33])	49
5.20. Partes de un microchip a escala x1200. (Fuente: Elaboración propia.)	50
5.21. Modelo 2D del microchip final diseñado (Fuente: Elaboración Propia)	52
5.22. Prisma rectangular de partida e iconos del modificador (Fuente: Elaboración Propia)	52
5.23. Menú listo para subdividir el prisma (Fuente: Elaboración Propia) . .	53
5.24. Subdivisiones del volumen (Fuente: Elaboración Propia)	53
5.25. Comparación de las divisiones en cada paso; la imagen a) muestra la divisiones cuando el total eran 100, la imagen b) muestra el segundo paso cuando se han aumentado 3 más. (Fuente: Elaboración Propia) .	54
5.26. Texturización del microchip (Fuente: Elaboración Propia)	54
5.27. Microchip final (Fuente: Elaboración Propia)	54

5.28. Caracterización de la aplicación ideaMaker para la impresora empleada (Fuente: Elaboración Propia)	55
5.29. Microchip escalado (Fuente: Elaboración Propia)	56
5.30. Laminado final a escala x500(Fuente: Elaboración Propia)	56
5.31. Laminado final a escala x100 (Fuente: Elaboración Propia)	56
5.32. Microchip laminado y listo para exportar (Fuente: Elaboración Propia) 57	
5.33. Tiempo y coste del microchip a escala real (Fuente: Elaboración Propia) 57	
5.34. Imagen del chip de muestra (Fuente: Elaboración Propia)	58
5.35. Imagen del prototipo del microchip (Fuente: Elaboración Propia) . .	58
5.36. Comparación a tamaño de los chips. (Fuente: Elaboración Propia) . .	59

Índice de siglas

1. COVID

- *Inglés*: Coronavirus Disease
- *Español*: Enfermedad por Coronavirus
- **Explicación**: Enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, conocida por desencadenar la pandemia de 2020.

2. TFG

- *Español*: Trabajo de Fin de Grado
- *Inglés (equivalente)*: Bachelor's Thesis o Final Degree Project
- **Explicación**: Proyecto académico desarrollado al final de una carrera universitaria.

3. APOLO

- *Inglés (posible)*: Advanced Process Optimization and Learning for Operations
- *Español (posible)*: Optimización Avanzada de Procesos y Aprendizaje Operacional
- **Explicación**: Nombre comúnmente usado para programas o proyectos relacionados con la optimización avanzada.

4. ADN

- *Inglés*: DNA (Deoxyribonucleic Acid)
- *Español*: Ácido Desoxirribonucleico
- **Explicación**: Molécula que contiene la información genética necesaria para el desarrollo y funcionamiento de los organismos vivos.

5. PCR

- *Inglés*: Polymerase Chain Reaction
- *Español*: Reacción en Cadena de la Polimerasa
- **Explicación**: Técnica de laboratorio usada para amplificar fragmentos específicos de ADN.

6. POC

- *Inglés*: Point-of-Care
- *Español*: Punto de Atención
- **Explicación**: Tecnologías diseñadas para realizar diagnósticos rápidos en el lugar donde se encuentra el paciente.

7. ELISA

- *Inglés*: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
- *Español*: Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas
- **Explicación**: Método utilizado para detectar y cuantificar proteínas, anticuerpos o antígenos en muestras biológicas.

8. LoC

- *Inglés*: Lab-on-a-Chip
- *Español*: Laboratorio en un Chip
- **Explicación**: Dispositivos miniaturizados que integran funciones de laboratorio en un solo chip para análisis químicos o biológicos.

9. ARN

- *Inglés:* RNA (Ribonucleic Acid)
- *Español:* Ácido Ribonucleico
- **Explicación:** Molécula encargada de la síntesis de proteínas y la transferencia de información genética en células.

10. ILCE

- Instituto Latinoamericano de la Comunicación Educativa.

11. VIH

- *Inglés:* Human Immunodeficiency Virus
- *Español:* Virus de la Inmunodeficiencia Humana
- **Explicación:** Virus que ataca el sistema inmunológico del cuerpo, debilitando las defensas contra infecciones y enfermedades.

12. SIDA

- *Inglés:* Acquired Immunodeficiency Syndrome
- *Español:* Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
- **Explicación:** Conjunto de síntomas y enfermedades que resultan de la etapa avanzada de la infección por VIH.

13. MTB

- *Inglés:* Mycobacterium tuberculosis
- *Español:* Mycobacterium tuberculosis
- **Explicación:** Bacteria responsable de causar la tuberculosis, una enfermedad infecciosa que afecta principalmente a los pulmones, pero que puede propagarse a otras partes del cuerpo.

14. **IMBIBE**

- *Inglés*: Bioelectronic System Technology
- *Español*: Sistema de Tecnología Bioeléctrica
- **Explicación**: Tecnología centrada en el desarrollo de sistemas bioelectrónicos para aplicaciones en biomedicina, que combina electrónica y biología para mejorar el diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

15. **ODS**

- *Español*: Objetivos de desarrollo sostenible
- **Explicación**: Conjunto de 17 objetivos globales adoptados por la Asamblea General de las Naciones Unidas en 2015.

1. Introducción

En el presente trabajo se abordan las principales herramientas de las que dispone la microfluídica como la ciencia que estudia la mecánica de fluidos, en canales de tamaño micro (μ , 10^{-6}m) o nano (n , 10^{-9}m). Este tema cobra especial relevancia hoy en día porque “los chips microfluídicos, principal fuente de información en esta aplicación, facilitan la monitorización del paciente en casa, como por ejemplo se hace hoy en día con el tests de COVID, el test de embarazo o los medidores de glucosa.” [1]

Además, “muchas aplicaciones tecnológicas involucran la presencia y el control de fluidos, ya que las pequeñas escalas permiten funciones que no son posibles a grandes escalas, además de ofrecer economía en reactivos y la posibilidad de hacer varios procesos simultáneamente” [2]. La elección de este tema se justifica por el notable interés que despierta en la física médica y por su contribución al avance de esta disciplina, así como de otras ciencias que han permitido el desarrollo de la medicina tal como se conoce en la actualidad. El trabajo se estructurará en varios capítulos con el fin de facilitar la exposición de la información.

1.1. Objetivos

El objetivo principal del presente trabajo consiste en realizar una revisión sistemática del estado del arte de la microfluídica. Así como recopilar los beneficios que la microfluídica presenta, explicando sus aplicaciones en el laboratorio.

El objetivo específico va dirigido hacia la modelización y producción de un microchip a escala. Para ello, se toma como base diseños existentes; radicando la originalidad del presente trabajo en la incorporación de nuevas características para conseguir microchips más eficientes.

2. Estado del arte

Para introducir al lector en el tema, se podría decir de manera simplificada que la microfluídica comprende todos aquellos procesos y cualidades que se dan cuando se hace circular pequeñas cantidades de líquido a través de canales muy estrechos.

Los primeros trabajos en microfluídica comenzaron en 1846 con las investigaciones de Poiseuille. El médico fisiólogo llegó a emplear en sus experimentos tubos de entre 30 y 50 μm demostrando así ecuaciones y comportamientos de gasto másico y caída de presión en este ámbito en particular. Se define gasto másico como la “cantidad de masa que pasa por una sección transversal por unidad de tiempo” [3]. Así fue como se llegó a definir una de las variables más importantes en el campo de la mecánica de fluidos: la viscosidad. Se denomina fluido viscoso a aquél que muestra una resistencia al fluir y sufrir deformaciones. Algunos de los experimentos de Poiseuille fueron:

- Estudio del flujo laminar en tubos cilíndricos: al estudiar el comportamiento del flujo a través de estos tubos, observó que mediante un flujo laminar la máxima velocidad se daba en la región central del canal mientras que en las paredes el fluido se ralentizaba.
- Ley de Poiseuille: establece que: “El caudal Q de un flujo viscoso que fluye a través de un tubo cilíndrico es proporcional a la cuarta potencia del radio del tubo y a la diferencia de presión entre extremos del tubo, además, es inversamente proporcional a la viscosidad del fluido y su longitud” [4]. Es decir:

$$Q = \frac{\pi \cdot r^4 (P_1 - P_2)}{8L\eta} \quad (2.1)$$

A día de hoy, esta ley es crucial en la microfluídica para diseñar dispositivos

que controlen el flujo de fluidos en estas escalas tan pequeñas.

- Experimentos de viscosidad: Poiseulle realizó diversos experimentos para comprobar que la viscosidad depende de la temperatura y de las propiedades particulares del fluido. Algunos de estos se pueden replicar de forma casera como el experimento de “Caudal de un fluido viscoso - ecuación de Hagen-Poiseuille” [5]
- Estudio de la inercia y la viscosidad: estudió la relación que hay entre fuerzas inerciales y viscosas.

Por otra parte, hubo más experimentos que marcaron el inicio de la microfluídica, destacando el programa APOLO en Estados Unidos. Este programa ayudó a que los avances de la microfluídica comenzaran a expandirse globalmente. Este país realizó una gran inversión económica (miles de millones de dólares), para la miniaturización de calculadoras para su uso en el espacio. En los años cincuenta, los investigadores adaptaron tecnologías fotográficas para desarrollar la fotolitografía, una ciencia que “utiliza la luz para producir películas finas con patrones precisos sobre sustratos” [6] lo que permitió fabricar transistores a escala micro y dio origen a la microtecnología y la microfabricación. A continuación se muestra una imagen para el mejor entendimiento de esta práctica. Aunque este programa no estaba relacionado directamente con los fluidos, impulsó avances tecnológicos que facilitaron la investigación posterior en microfluídica.

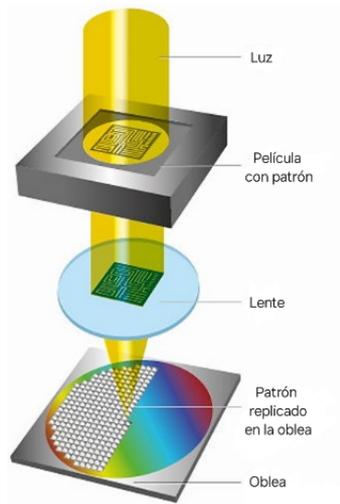


Figura 2.1: Muestra de cómo funciona la fotolitografía (Fuente: Un poco de ciencia, por favor. Artículo: Fotolitografía, el cuello de botella de la fabricación de chips)

Si bien es cierto que se desconoce el origen exacto de esta ciencia, en sus inicios fue crucial una ponencia impartida por Richard Feynman en diciembre de 1959. Este físico teórico estadounidense empleó su conferencia cómo motor para conseguir que más gente se interesara en este nuevo campo de la física; remarcando la importancia en el control de objetos y sustancias a muy pequeña escala. Para ello, lanzó la siguiente pregunta: ¿por qué no escribir los 24 tomos de la enciclopedia británica en la cabeza de un alfiler? Esta charla iba dirigida a los preuniversitarios de la rama, futuros científicos en potencia, capaces de idear nuevos equipos de investigación basados en estos principios. Incluso ofreció un premio económico a aquellos que consiguieran realizar alguna aportación a cualquiera de las investigaciones que estaba llevando acabo, por ejemplo: miniaturizar el contenido de la página de un libro y leerla en un microscopio electrónico o construir un motor eléctrico de $0,256 \text{ cm}^3$.



Figura 2.2: Feynmann en la conferencia en la que planteó la primera pregunta sobre la microfluídica (Fuente: Las Clases de Feynman, 1: Ciencia, conocimiento y entendimiento.)

Los primeros avances se produjeron gracias a los ingenieros electrónicos y mecánicos quienes trabajaron para hacer posible la construcción de dispositivos microfluídicos. Poco tiempo después, los expertos en mecánica de fluidos sintieron curiosidad por saber qué fenómenos podrían ser estudiados a muy pequeña escala haciendo así que tanto matemáticos como programadores tuvieran multitud de modelos que demostrar y programar.

La primera vez que se desarrolló un dispositivo lab-on-a-chip (dispositivos a pequeña escala capaces de hacer análisis típicos de laboratorio) fue en 1979, en la Universidad de Standford, concretamente para su uso en la cromatografía de gases. Se trata de “una técnica analítica común que se utiliza para separar y analizar compuestos volátiles y semivolátiles de una mezcla” [7]. Simultáneamente, aparecieron los primeros trabajos relacionados con la transferencia térmica en microcanales, en los cuales se identificaron grandes divergencias entre trabajos de distintos autores. De manera general se distinguen 2 tipos:

- Gases: donde debe vigilarse el efecto de la refracción y el material utilizado, ya que puede producir un deslizamiento en las paredes debido al número Knudsen (Kn). Éste caracteriza las condiciones de compresibilidad, el calentamiento viscoso y la crepitación térmica.[8]
- Líquidos: cuando no es posible obtener modelos continuos, se debe analizar desde la perspectiva atomística, ya que pueden haber deslizamientos igual que

con los gases, solo que, además hay que tener en cuenta la mojabilidad, la hidrofobicidad e hidrofiliidad, la adsorción y la electrocinética.

Independientemente de cada sistema, también se debe considerar la deformación de los canales a causa del flujo, su variación de temperatura o las propiedades de la sustancia empleada. De este modo, a finales de los años 80, se pudieron ver avances en estudios sobre estas nuevas características y se empezó a desarrollar la microfluídica tal y como la conocemos; dando lugar a la producción de chips poliméricos. Esta adaptación, conocida como litografía blanda, permitió trabajar con polímeros en lugar de silicio, la base de la microelectrónica, que aunque eficiente, exigía inversiones altas y conocimientos técnicos especializados. Haciendo ver así que los chips poliméricos son más accesibles lo que conllevó a que la investigación en este campo se siguiera desarrolland; sumado al creciente interés por la producción de dispositivos a microescala.

Actualmente, gracias a los avances tecnológicos entre ellos las impresoras 3D, se pueden fabricar este tipo de dispositivos evitando los inconvenientes de años anteriores.

Todos estos modelos pueden llevarse a cabo a nivel físico, o a nivel sistema. Si se interpreta a nivel físico se busca un comportamiento real en 3D de un continuo a partir de la discretización del dominio a tratar, mientras que si se estudia a nivel sistema se tiene el comportamiento conjunto de fluidos y canales.

Siguiendo con la revisión en la década de 1990, la microfluídica siguió ganando protagonismo. Se investigó y trabajó en la miniaturización de operaciones bioquímicas, como la PCR (Polimerasa Chain Reaction, reacción en cadena de la polimerasa). Debido a que los microcanales de estos dispositivos tienen dimensiones similares a las de las células, también se orientó toda esta investigación hacia la biología celular integrando en un único chip todas las fases del proceso, desde la recolección de

muestras hasta el análisis final.

En la actualidad, se están explorando las posibles aplicaciones de los sistemas lab-on-a-chip. Para ciertos usos, esta tecnología no solo destaca por su capacidad de integración y paralelismo, sino también por ofrecer un rendimiento superior en comparación con las tecnologías tradicionales.

Por otro lado, la microfluídica sigue en continua evolución y está impulsada por avances tecnológicos y una creciente demanda en sectores como la salud, la biotecnología y la investigación ambiental. Algunos de los campos en los que más se está invirtiendo son los siguientes:

- **Diagnóstico Médico:** la microfluídica se utiliza cada vez más en diagnósticos rápidos y portátiles en el punto de atención (POC, Point Of Center), mediante dispositivos en chip que analizan muestras complejas, especialmente útiles en enfermedades infecciosas y crónicas. Estas tecnologías fueron clave durante la pandemia de COVID-19.
- **Avances en Impresión 3D:** la impresión 3D de bajo costo ha impulsado el avance en la fabricación de dispositivos microfluídicos, permitiendo el desarrollo rápido y personalizado de chips ELISA, mezcladores y válvulas para análisis clínicos.
- **Nuevos Materiales y Fabricación:** los materiales poliméricos son los más empleados en microfluídica por su versatilidad y bajo costo, siendo ideales para diagnósticos y aplicaciones en biotecnología.

En definitiva, el impacto de la microfluídica en el campo de la Medicina incluye la mejora en la rapidez y precisión de diagnósticos, la personalización de tratamientos y un aumento en la accesibilidad de tecnologías médicas. Esto la posiciona como un motor clave para la innovación en biotecnología y medicina a nivel global.

3. Fundamento teórico

La microfluídica implica el estudio de los fluidos a una escala microscópica lo que conlleva un comportamiento especial al pasar por conductos y canales de dimensiones muy pequeñas. En estos casos el flujo es de tipo laminar. Para determinar el tipo de flujo se hace uso de una medida adimensional llamada “número de Reynolds” (Re), definido como:

$$Re = \frac{L \cdot v \cdot \rho}{\mu} \tag{3.2}$$

Donde L es la distancia característica, μ es la viscosidad, ρ es la densidad y v es la velocidad promedio de flujo del fluido.

Esta magnitud caracteriza cómo se desplaza el fluido y su valor indica que tipo de movimiento tiene lugar: laminar, de transición o turbulento. Su caracterización la encontramos en la siguiente tabla:

Laminar	Transición	Turbulento
<1000	1000-3000	>3000

Tabla 3.1: Caracterización de número de Reynolds [9]. (Fuente: Elaboración propia)

Debido a las reducidas dimensiones características de los microcanales, el parámetro L adquiere valores considerablemente bajos. Como consecuencia, el número de Reynolds en este tipo de sistemas generalmente se mantiene por debajo de 100, e incluso, se sitúa por debajo de la unidad. Bajo estas condiciones, el régimen de flujo es completamente laminar, sin que se produzcan fenómenos de turbulencia.

En régimen laminar las partículas se mueven de manera ordenada, describiendo trayectorias paralelas y suaves; de manera que las distintas capas del fluido no se mezclan, siguiendo caminos predecibles y uniformes. Este tipo de flujo es habitual

cuando la velocidad del fluido es baja o su viscosidad es alta.

En el régimen en el que el flujo está transicionando, aquel con un Re [1000, 3000] hay algunas fluctuaciones intermitentes del fluido en un flujo laminar, aunque no es suficiente para caracterizar el flujo turbulento.

Por otro lado, el régimen de flujo turbulento, se caracteriza por un movimiento caótico de las partículas, siguiendo caminos entrecruzados e irregulares con zonas de remolinos. Esto genera un mezclado constante del fluido, siendo trayectorias difícilmente predecibles. La modelización de este comportamiento es mucho más compleja, dada la aleatoriedad de las trayectorias. La siguiente figura muestra el flujo de cada régimen.

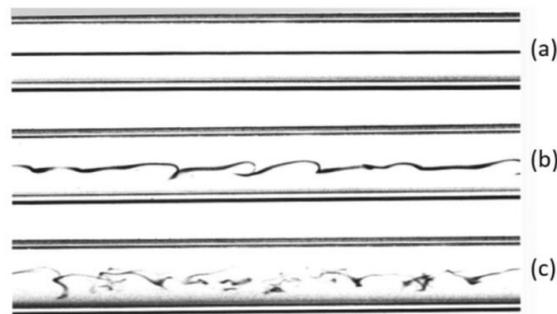


Figura 3.3: Visualización de la trayectoria de un trazador dentro de un tubo en diferentes regímenes de flujo: (a) Laminar, (b) Transición, (c) Turbulento (Fuente: Ansys, Inc.)

De esta forma, el número de Reynolds constituye un parámetro adimensional que expresa la relación entre las fuerzas inerciales y las fuerzas viscosas presentes en un flujo. Las fuerzas inerciales, situadas en el numerador de la expresión, representan la tendencia del fluido a mantener su movimiento, mientras que las fuerzas viscosas, ubicadas en el denominador, corresponden a los efectos de fricción interna generados entre las distintas capas del fluido debido a su viscosidad. De este modo, se establece que las fuerzas inerciales están asociadas principalmente a la velocidad del flujo, ya que esta facilita el movimiento de las partículas, mientras que las fuerzas viscosas actúan en sentido opuesto, limitando dicho desplazamiento en función de

la viscosidad del fluido.

En contraste, cuando las fuerzas inerciales predominan sobre las fuerzas viscosas, el número de Reynolds adquiere valores elevados. En estas circunstancias, la viscosidad del fluido resulta insuficiente para disipar las perturbaciones generadas en el flujo, lo que da lugar a un movimiento caótico caracterizado por la presencia de remolinos y fluctuaciones irregulares. En este régimen, el flujo se considera turbulento.

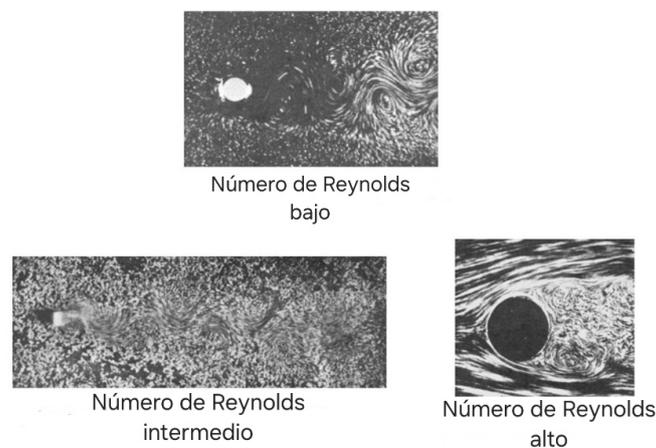


Figura 3.4: Flujo alrededor de un cilindro
(Fuente: Puc Rio)

Por tanto, “en microfluídica la física clásica sigue siendo válida pero el comportamiento de los objetos microscópicos no es el mismo que el de los macroscópicos. La importancia relativa de las distintas fuerzas cambia al reducir la escala” [10] lo que quiere decir que en microfluídica se debe de tener en cuenta que algunas características físicas universales a tamaño real no se comportan igual que cuando el tamaño es diminuto. Este es el caso de la gravedad y la inercia las cuales en este tipo de contextos, no tienen mucha relevancia; sin embargo, la tensión superficial, viscosidad y las fuerzas electrostáticas sí la tienen.

En los sistemas microfluídicos, existen principalmente dos métodos ampliamente utilizados para inducir el movimiento del fluido a lo largo de los microcanales: el flujo impulsado por presión y el flujo electroosmótico.

- Flujo impulsado por presión: éste método consiste en la propulsión del fluido a través del microdispositivo mediante bombas de desplazamiento, siendo las bombas de jeringa una de las opciones más comunes. La máquina usada para tal acción puede verse en la siguiente figura.



Figura 3.5: Bomba de jeringa (Fuente: Parafarmic)

El uso de este sistema da lugar a un perfil de velocidades característico en el interior del microcanal, lo cual puede influir de manera significativa en la distribución espacial de las partículas suspendidas en el fluido. A continuación se muestra una figura del tipo de gráfica que estas bombas generan. Como se puede observar, el número 1 indica que el flujo aumenta, esto equivale a que la jeringa está inyectando el líquido en el volumen. El número 2 y 4 equivalen al mismo movimiento pero en sentido contrario, siendo el 2 cuando a la bomba le queda poco líquido y los últimos mililitros no tienen tan buena precisión. Cuando la jeringuilla está llegando al tope de su capacidad y hace un pequeño rebote. Finalmente, el punto 3 indica un estado de transición con pequeñas fluctuaciones.



Figura 3.6: Gráfica del flujo de una bomba de jeringa. (Fuente: Bombas de infusión externas, documento técnico. Rosaura Toribio Felipe.)

A pesar de esta característica, el flujo por presión representa una solución rentable, eficiente y fácilmente reproducible para el bombeo de fluidos en dis-

positivos microfluídicos.

- Flujo electroosmótico: la electroósmosis se define como: “fenómeno mediante el cual se produce el movimiento de las moléculas de agua gracias a la inducción de un campo eléctrico en un medio poroso” [11] y es utilizado en numerosos microsistemas. Existen numerosos materiales que al entrar en contacto con una solución acuosa, reaccionan químicamente al instante y la superficie del material adquiere carga eléctrica (como el óxido de aluminio). Si un material de este tipo es utilizado para la fabricación de un microdispositivo, las paredes de un microcanal tendrán carga eléctrica y una doble capa eléctrica de iones se formará sobre las paredes.

Durante la década de los años ochenta y hasta mediados de los noventa, la estrategia principal en el campo de la microfluídica consistía en la miniaturización de equipos convencionales para el control y bombeo de fluidos, tales como bombas, válvulas y sensores, sin considerar las modificaciones en las propiedades físicas que este cambio de escala implicaba. En esta etapa, el silicio fue el material más utilizado debido a la amplia experiencia en técnicas de maquinado y fabricación desarrolladas en la industria microelectrónica. Asimismo, al reducir las dimensiones de los microdispositivos, la relación superficie/volumen se incrementa notablemente. Esta circunstancia provoca que las fuerzas viscosas adquieran una mayor influencia, dificultando que bombas o actuadores mecánicos convencionales puedan desempeñar las mismas funciones que en sistemas a mayor escala. Frente a esta problemática, y con el fin de satisfacer la creciente demanda de aplicaciones biológicas, se comenzaron a investigar nuevos materiales para la fabricación de microdispositivos, como siliconas y plásticos compatibles con sistemas biológicos, así como nuevas modalidades de funcionamiento, haciendo necesario el uso de materiales moldeables.

De este modo, se inició el estudio de sistemas de bombeo no mecánicos, caracterizados por la ausencia de partes móviles, así como del tradicional gradiente de presión generado a partir de chorros, microcanales o fuerzas cortantes, como ocurre

en dispositivos basados en acelerómetros. En estos sistemas, las pérdidas principales de energía no se atribuyen a vibraciones o fatigas térmicas, sino a la fricción. Asimismo, comenzó a emplearse el bombeo electrocinético, que incluye fenómenos como la electroósmosis; la dielectroforesis, definida como el movimiento de una interfaz, por ejemplo, una partícula cargada, bajo la influencia de un campo eléctrico; y la electromojabilidad, que consiste en la variación de la tensión superficial al aplicar un campo eléctrico o magnético. Estos mecanismos se encuentran condicionados por fuerzas de tensión o mojabilidad, así como por fuerzas centrífugas, acústicas, entre otras.

No obstante, en el caso de los flujos de gases, existen fenómenos que no pueden ser descritos mediante las ecuaciones clásicas de la dinámica de fluidos, ni es posible aplicar las condiciones de frontera convencionales, como la imposición de velocidad nula en las paredes. Esto se debe a que las moléculas de los gases presentan un recorrido libre medio $\lambda[m]$ considerablemente mayor que el de los líquidos. Por esta razón, se utiliza un número adimensional diferente que permite clasificar los regímenes de flujo y determinar la transición en el comportamiento del fluido, desde un modelo continuo hasta uno molecular. Este parámetro, conocido como número de Knudsen, se define como la relación entre el recorrido libre medio λ y una longitud característica del sistema, como puede ser el ancho o el largo del canal L :

$$K_n = \frac{\lambda}{L} \quad (3.3)$$

Esta expresión relaciona el recorrido libre medio λ y la longitud característica L del sistema, indicando si se puede aplicar o no la hipótesis del continuo. “La hipótesis del continuo es una idea en la teoría de conjuntos que explora los tamaños de los conjuntos infinitos. Parte de la observación de que los números naturales (\aleph_0 , el infinito más pequeño) y los números reales (el continuo, un infinito más grande) tienen tamaños diferentes. La hipótesis plantea que no hay ningún conjunto infinito cuyo tamaño esté entre estos dos, es decir, que el siguiente tamaño infinito después

de (\aleph_0) es el del conjunto de los números reales.” [12]

Por otro lado, recordemos que el camino libre medio es la longitud que puede recorrer una molécula antes de encontrarse con un evento de colisión con una segunda molécula. Si la escala de longitud del sistema fluídico está en el mismo rango que el camino libre medio, es decir, $Kn = 1$, el fluido no puede ser tratado como un continuo.

Así pues, el número de Knudsen es de especial interés cuando se evalúa el límite de los flujos de fluidos. En el caso del flujo en la frontera de un campo de flujo, las paredes del canal están fijas en el espacio y se considera que el líquido directamente en contacto no se mueve. Esto se denomina condición de frontera sin deslizamiento, es decir, no hay movimiento relativo (deslizamiento) entre la pared y la capa de fluido en contacto directo con la pared. Éste es el caso en que la longitud característica del sistema fluido es significativamente mayor que el camino libre medio. El valor umbral asumido suele ser $Kn < 0.001$. Si la dimensión característica del sistema fluídico se reduce a un valor cercano al recorrido libre medio, se producirá un movimiento relativo entre la pared y la capa de fluido directamente en contacto. El rango característico para el número de Knudsen es $0.001 < Kn < 0.1$. En este caso, se asume la condición límite de deslizamiento. Para números de Knudsen superiores a 0.1, no existe un continuo y la mayor parte del flujo debe caracterizarse mediante métodos estadísticos. Se muestra una tabla resumen a continuación

λ	L	K_n
↓	↑	$< 0,001$
=	=	1
↑	↓	$0,001 < K_n < 0,1$

Tabla 3.2: Relaciones entre λ , L y K_n (Fuente: Elaboración propia.)

En aplicaciones de fluidos en conductos con dimensiones convencionales, como por ejemplo en sistemas de aire acondicionado, el valor del número de Knudsen es cercano a cero. Sin embargo, al disminuir el diámetro del conducto, las moléculas

pueden atravesar el microcanal sin interactuar entre sí ni con las paredes del conducto.

Dado que la relación superficie/volumen aumenta conforme disminuyen las dimensiones de los canales, se vuelve sumamente difícil realizar procesos comunes como la mezcla o dispersión de dos sustancias, principalmente debido a la acción predominante de las fuerzas viscosas que dificultan la interacción entre ellas. En consecuencia, se han diseñado diversos tipos de mezcladores destinados a mejorar la eficiencia del mezclado. Entre estos se encuentran los mezcladores de burbujas, así como otros que incorporan modificaciones en las superficies de los canales, generando flujos tridimensionales con características complejas. A continuación se muestra una imagen de un mezclador de burbujas y un esquema de su funcionamiento. Estos dispositivos crean una gran presión alrededor de la burbuja hasta hacerla explotar.

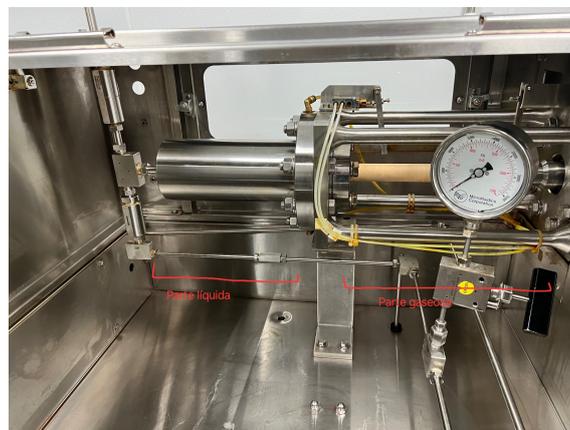


Figura 3.7: Mezclador de burbujas real. (Fuente: Mezclador de líquidos Microfluidics 7125-20. Exapro)

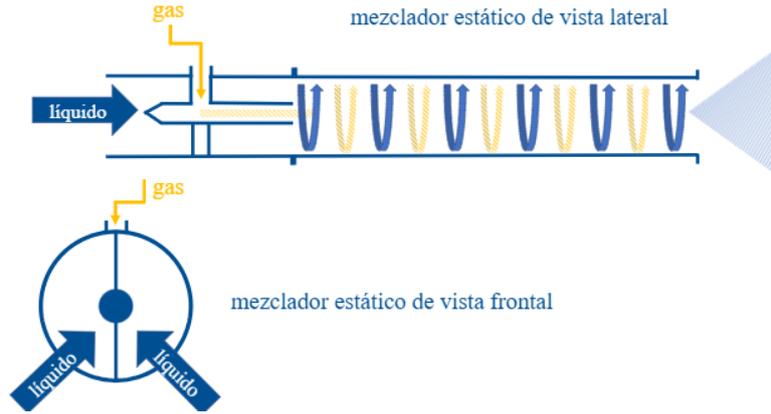


Figura 3.8: Esquema del funcionamiento de un mezclador de burbujas. (Fuente: Tecnologías innovadoras para generación de nanoburbujas, Acniti.)

Por otra parte, para caracterizar la relación entre el transporte convectivo, mecanismo físico mediante el cual se trasladan propiedades como el calor, el momento lineal o la humedad a través del movimiento de la masa que compone un fluido (agua o aire), y la difusión molecular, se utiliza el número adimensional de Peclet, definido como:

$$P_e = \frac{u \cdot L}{D_m} \quad (3.4)$$

Aquí D_m es el coeficiente de difusión molecular con un valor de $[10^{-7}, 10^{-5}]$ donde los valores menores corresponden a las macromoléculas, como las proteínas cm^2/s . Típicamente $u = [0,1, 1]cm/s$, y corresponde a la velocidad. L representa la longitud característica de nuestro sistema y se mide en m . Así P_e oscila entre $[10, 10^5]$. Esta expresión también está relacionada con el estudio de reacciones químicas como el cambio de pH, e incluso para la realización de análisis de inmunoensayos.

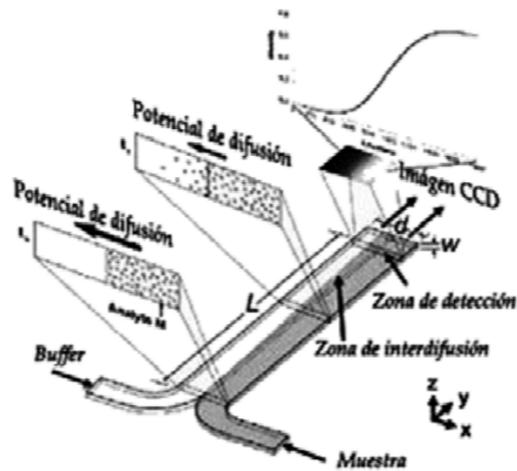


Figura 3.9: Esquema de difusión de un sensor “T” (Fuente: A. Hatch, E. Garcia and P. Yager, Proc.IEEE 92, 126 139 (2004).)

Entre las aplicaciones más investigadas y utilizadas en los últimos años se encuentran los dispositivos tipo lab-on-a-chip (LoC). Estos sistemas integran en miniatura los componentes habituales de un laboratorio convencional, como reactores, calentadores, mezcladores, sondas, bombas, sensores, dispensadores, válvulas, filtros y separadores, en un único dispositivo del tamaño de una estampilla o tarjeta de crédito. Esta significativa reducción de tamaño convierte a estos laboratorios en dispositivos portátiles, facilitando el análisis inmediato de muestras, por ejemplo, en el ámbito de las Ciencias de la Salud.

Recientemente, las técnicas de detección electroquímica, tales como la amperometría, voltamperometría y medición de conductividad, han despertado un gran interés como métodos de detección en dispositivos LoC, debido a su compatibilidad con electrónica de bajo costo y bajo consumo energético (del orden de μW a mW). En este contexto, la miniaturización y las fuentes de energía representan un desafío para lograr la portabilidad efectiva de estos dispositivos.

3.1. Fuentes de energía para dispositivos LoC.

Actualmente, los dispositivos lab-on-a-chip (LoC) son alimentados principalmente mediante electricidad doméstica y baterías comerciales. No obstante, se han propuesto nuevos enfoques conceptuales para el suministro energético, que abren la posibilidad de desarrollar diagnósticos LoC más portátiles, con fuentes de energía adecuadas incluso para entornos con recursos limitados. Los LoC se clasifican generalmente en tres categorías, según las técnicas de alimentación y su dependencia energética:

1. Power-free (dispositivos pasivos, como los basados en papel)

Estos dispositivos no requieren una fuente externa de energía, ya que se basan en fenómenos naturales, como la capilaridad o reacciones químicas que ocurren en materiales porosos como el papel. Estos sistemas son económicos, portátiles y fáciles de usar, especialmente en entornos con pocos recursos. Entre ellos se encuentran:

- Dispositivos microfluídicos de papel para diagnóstico: usan materiales como papel o textiles tratados con reactivos específicos. Por ejemplo: dispositivos de diagnóstico rápidos (como los test de glucosa o las pruebas de embarazo).
- Dispositivos de análisis de agua: utilizan papel para poder detectar tipos de contaminantes en el agua mediante reacciones químicas.
- Test rápidos de enfermedades infecciosas: usan reacciones químicas en un dispositivo de papel para detectar la presencia de virus, bacterias o parásitos sin necesidad de energía externa.

2. Dispositivos con batería (dispositivos autónomos alimentados por batería)

Estos dispositivos tienen una fuente de energía interna, normalmente una batería, que alimenta componentes como bombas, sensores o elementos de calentamiento. Son más sofisticados y permiten una mayor precisión en el manejo de

fluidos y la detección de biomoléculas. Se citan a continuación varios ejemplos:

- Dispositivos portátiles de PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa): estos dispositivos permiten la amplificación de ADN o ARN para identificar patógenos como bacterias o virus (por ejemplo, COVID-19). Necesitan una batería para generar el calor necesario para la reacción.
- Sistemas microfluídicos de análisis de sangre: pueden analizar diferentes parámetros de la sangre, como los niveles de glucosa, pH o concentración de iones, mediante un chip que se alimenta con una batería.
- Biosensores portátiles: utilizados para monitorizar continuamente la glucosa en pacientes diabéticos, alimentados por una pequeña batería.

3. Dispositivos basados en teléfonos inteligentes

Estos dispositivos utilizan los recursos de los teléfonos inteligentes como fuente de energía y procesamiento. Usan la cámara, el procesador y las capacidades de conectividad del teléfono para capturar y analizar datos de la muestra en el chip. Ejemplos:

- Espectrómetros portátiles: dispositivos microfluídicos que analizan muestras de fluidos (sangre, saliva, etc.) acoplados a la cámara de un teléfono inteligente para interpretar resultados a través de algoritmos de imagen.
- Pruebas rápidas de diagnóstico conectadas a teléfonos inteligentes: se usan para el análisis de muestras biológicas como orina o saliva. El teléfono analiza el cambio de color de los reactivos en el chip, y proporciona un diagnóstico.
- Microscopios de smartphone: usan la cámara del teléfono para analizar muestras microscópicas con LoC. Por ejemplo, dispositivos que permiten detectar parásitos en sangre o muestras de agua.

A continuación se muestra una tabla resumen con la información más relevante de cada tipo de dispositivo:

Dispositivo	Ventaja	Desventaja
Energy free	No necesitan energía externa Bajo costo Fácil de usar	Menor precisión Menor control sobre el fluido
Batería	Mayor control sobre el fluido Más precisión	Mayor costo Depende de la duración de la batería
Basados en teléfonos inteligentes	Alta capacidad de procesamiento Conectividad Integración con aplicaciones móviles	Depende de la disponibilidad del teléfono Puede requerir cableado o adaptadores

Tabla 3.3: Comparación de fuentes de energía.
(Fuente: Elaboración propia)

Todos estos dispositivos se muestran visualmente en la siguiente figura:

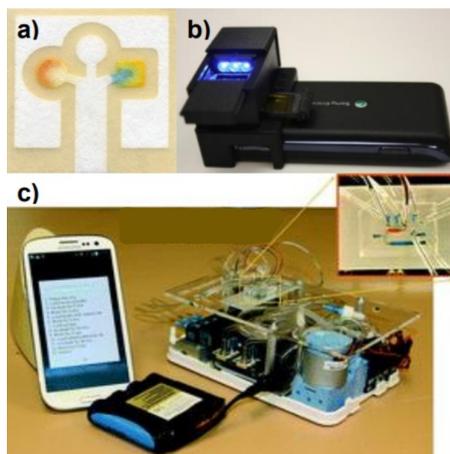


Figura 3.10: Categorías de los dispositivos LoC: a) power-free, bioensayos en papel [13], b) dispositivos basados en teléfonos inteligentes, LoC con dispositivo para detección de fluorescencia acoplado a un smartphone [14], (c) dispositivos con batería, dispositivo LoC con bomba para manejar la entrada de líquidos con batería externa [15]. (Fuente: Centro de investigación y desarrollo tecnológico en electroquímica)

Entre las alternativas para el suministro de energía en estos dispositivos, se encuentra el uso de celdas de combustible microfluídicas, las cuales resultan compatibles con las técnicas de fabricación y con la capacidad de miniaturización de los dispositivos LoC. Estas celdas pueden diseñarse para acoplarse y generar energía

en momentos específicos, desconectándose posteriormente, o bien integrarse desde el inicio en el diseño del dispositivo.

3.1.1. Celdas de combustible

Una celda de combustible o pila, es un dispositivo electroquímico que transforma la energía química en energía eléctrica. Está formada por dos electrodos, un ánodo y un cátodo. Las partes de una pila son:

- **Ánodo:** es la parte de la pila donde ocurre la oxidación, es decir, se pierden electrones; de manera que el electrodo se queda cargado negativamente.
- **Cátodo:** es la parte de la pila donde ocurre la reducción, es decir, se ganan electrones. Este electrodo es positivo y atraerá los electrones hacia él.
- **Anolito:** es el líquido que rodea al ánodo y contiene iones del elemento que se esté oxidando.
- **Catolito:** es la solución que rodea el cátodo y en este caso contiene iones del elemento que se esté reduciendo.

El anolito y el catolito hacen que los electrones empiecen a desplazarse del ánodo al cátodo. Cuando el elemento del ánodo se oxida los iones se mueven hasta el anolito dejando así libres los electrones para moverse hasta el cátodo.

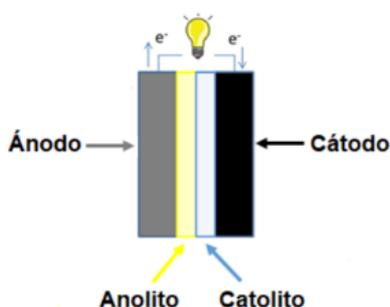


Figura 3.11: Esquema de una celda de combustible. [16]. (Fuente: Centro de investigación y desarrollo tecnológico en electroquímica.)

En cuanto a la fabricación de microchips, hay dos tipos de pilas que se utilizan con mayor frecuencia. Se describen a continuación.

3.1.2. Celdas de combustible microfluídicas

En las celdas de combustible microfluídicas, las dos soluciones, anolito y catolito, circulan de manera continua a través del dispositivo, tal como se ilustra en la figura correspondiente.

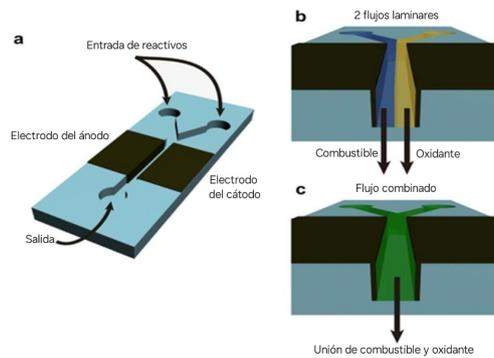


Figura 3.12: Estructura de microcelda con flujo laminar. b) los dos fluidos son una membrana separándolos. c) fluidos mezclados [17]. (Fuente: Centro de investigación y desarrollo tecnológico en electroquímica.)

Esta configuración corresponde a un flujo co-laminar, lo que implica que las soluciones del ánodo y del cátodo no se mezclan, a pesar de la ausencia de una barrera o membrana que las separe.

La celda de combustible microfluídica se analiza como un sistema tridimensional con múltiples interfaces: sólido-líquido (entre electrodos y reactantes) y líquido-líquido (entre los reactantes). Opera en régimen laminar con bajo número de Reynolds, donde predominan las fuerzas viscosas, lo que permite calcular con precisión la velocidad del flujo en microfluidos newtonianos.

3.1.3. Celdas de Combustible Microfluídicas Tipo Air-Breathing.

En este tipo de pilas, la reacción de reducción de oxígeno limita el desempeño de las celdas de combustible, debido a que el oxígeno se difunde más lentamente en agua que en aire (coeficiente de difusión en aire: $0,2 \text{ cm}^2/\text{s}$; en agua: $2 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$).

Las celdas tipo air-breathing permiten la entrada directa de oxígeno del aire, mejorando su rendimiento. Según la naturaleza de sus electrodos, las celdas de combustible se clasifican en:

- Inorgánicas: ambos electrodos son inorgánicos.
- Bioceldas: microbiológicas (microorganismos catalizan reacciones, para baja corriente y mayor tamaño) y enzimáticas (usan enzimas y son aptas para dispositivos pequeños).
- Híbridas: un electrodo biológico y otro inorgánico.

3.2. Materiales para la fabricación de los chips

Los chips microfluídicos suelen estar hechos de vidrio, silicona, silicio y plástico, aunque pueden tener componentes de papel como por ejemplo en medidores de pH. Sin embargo, para el presente trabajo se ha utilizado plástico, concretamente el que emplea una impresora 3D. El objetivo consiste en diseñar y producir un prototipo de manera económica y con un bajo consumo energético. A continuación se describen las principales ventajas y desventajas de cada material.

- **Vidrio:** se usa en microchips microfluídicos por su alta transparencia, permitiendo observación óptica. Es químicamente inerte, resistente a la mayoría de los reactivos y ofrece una excelente estabilidad térmica. Sin embargo es frágil, costoso de fabricar y más difícil de modificar que cualquier otro.
- **Silicona:** se utiliza por su flexibilidad, bajo costo y facilidad de moldeo. Aún así se han encontrado inconvenientes como: puede absorber compuestos orgánicos, deformarse con el tiempo y es menos resistente químicamente.
- **Silicio:** se emplea especialmente en aplicaciones que requieren alta precisión y compatibilidad con semiconductores. Su principal ventaja es su rigidez, estabilidad térmica y posibilidad de integrar sensores y electrónica, aunque es opaco, frágil y costoso de procesar.

La siguiente tabla muestra de manera resumida la comparativa entre materiales:

Material	Ventajas	Desventajas
Vidrio	Alta transparencia para observación óptica; químicamente inerte; resistente a la mayoría de reactivos; excelente estabilidad térmica.	Frágil; costoso de fabricar; difícil de modificar.
Silicona	Flexible; bajo costo; fácil de moldear.	Absorbe compuestos orgánicos; se deforma con el tiempo; menos resistente químicamente.
Silicio	Alta precisión; compatible con semiconductores; rigidez; estabilidad térmica; posibilidad de integrar sensores y electrónica.	Opaco; frágil; costoso de procesar.

Tabla 3.4: Ventajas y desventajas de los principales materiales empleados en microchips microfluídicos (Fuente: Elaboración Propia)

3.3. Propiedades

En el presente epígrafe se describen en detalle las propiedades más importantes que afectan a las celdas descritas en el apartado anterior.

- Rarefracción

La rarefacción [18], es el proceso por el cual un gas pierde densidad, provocando su expansión y ocupando mayor espacio. Se transmite mediante ondas expansivas y longitudinales, como las del sonido, que combinan rarefacción y compresión. Un ejemplo claro es la atmósfera terrestre, donde el aire en las capas altas está más rarificado debido a la gravedad. El término puede referirse a la disminución de densidad en el espacio o en un momento específico.

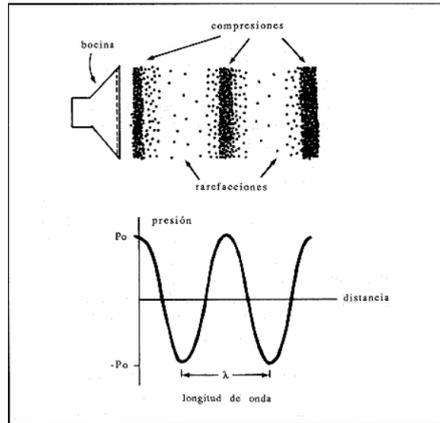


Figura 3.13: Imagen de la rarefacción.
(Fuente: Biblioteca digital del ILCE)

- Crepitación térmica

La crepitación térmica [19], en gases es la expansión y contracción brusca de burbujas gaseosas por cambios rápidos de temperatura. Este fenómeno, relevante en sistemas térmicos y microfluídicos, genera vibraciones útiles para manipular fluidos o formar microburbujas. En canales microfluídicos, puede influir en la estabilidad del flujo y facilitar el movimiento de fluidos mediante fuerzas generadas por las variaciones térmicas.

- Mojabilidad

La mojabilidad [20], se define como la tendencia de un fluido a extenderse o adherirse a una superficie sólida en presencia de otros fluidos inmiscibles. Por ejemplo, en un sistema roca/aceite/salmuera (sal con agua), la mojabilidad es una medida de la preferencia que la roca tiene por el aceite o por el agua. Es un factor importante en el control de la ubicación, flujo y distribución de fluidos. Por ejemplo: en ingeniería petrolera, la mojabilidad se refiere a la medida de preferencia que tienen las superficies porosas de la roca del yacimiento por la fase salmuera o por la fase hidrocarburo; no describe el estado de saturación, sino la preferencia de la roca a ser mojada por un cierto fluido en presencia de otro inmisible.

Así pues, un material puede presentar diferentes grados de mojabilidad:

- **Mojabilidad por agua:** un sistema roca/aceite/agua se considera mojado por agua cuando el agua ocupa los poros más pequeños y forma una película que cubre toda la superficie de la roca, mientras que el aceite se aloja en los poros más grandes como gotas sobre la película de agua. Así, el agua forma una fase continua y el aceite una fase discontinua.
- **Mojabilidad mixta:** ocurre cuando los poros pequeños están mojados por agua y saturados con ésta, pero los poros grandes están mojados por aceite. El aceite forma una trayectoria continua a lo largo de la roca.
- **Mojabilidad por aceite:** en este caso, el aceite ocupa los poros pequeños y el agua permanece en los poros más grandes. El agua, como fase no mojante, puede formar una fase continua en alta saturación, pero al inyectarse más aceite y disminuir la saturación de agua, esta pierde continuidad y queda en forma de glóbulos rodeados por aceite.

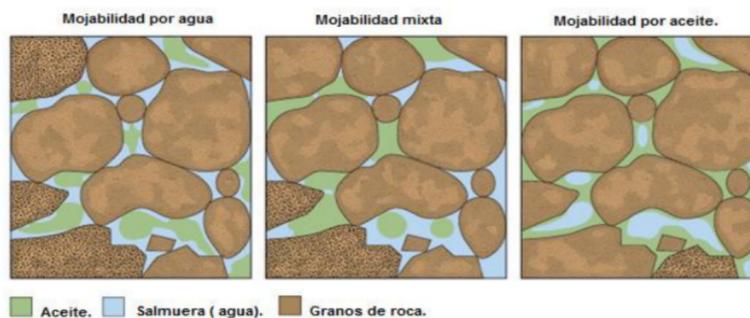


Figura 3.14: Representación de los tipos de mojabilidad de un sistema roca/aceite/agua. (Fuente: Banco de imágenes de la Universidad Nacional Autónoma de México.)

■ Adsorción

La adsorción es un fenómeno físico en el que un compuesto en fase líquida o gaseosa entra en contacto con un sólido adsorbente y se adhiere a su superficie mediante fuerzas físicas, sin intercambio de electrones, lo que lo hace un proceso reversible. Es ampliamente utilizada para la purificación de gases y líquidos. En la industria, es común el uso de columnas empacadas por donde fluye el líquido o gas

a tratar.

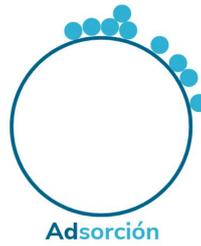


Figura 3.15: Representación de la adsorción.(Fuente: Carbotécnica.)

- Electrocinética

La electrocinética [21], es la rama de la física que estudia los fenómenos que produce la electricidad en movimiento en los mismos conductores. Involucra el estudio de fenómenos en los que se utilizan campos eléctricos para manipular el movimiento de fluidos y partículas. Las aplicaciones de la electrocinética se encuentran en diversos campos, como la microfluídica, la biotecnología y las ciencias medioambientales, donde el control preciso del flujo de fluidos y el transporte de partículas es esencial para realizar experimentos o desarrollar nuevas tecnologías.

4. Aplicaciones

Las distintas aplicaciones de los chips microfluídicos dependen de una serie de normas que regulan sus propiedades. [22]

- **Propiedades mecánicas:** equilibrio entre rigidez para estabilidad y flexibilidad para adaptarse al flujo de líquidos.
- **Baja reactividad química:** evitar interacción o absorción del fluido para garantizar precisión.
- **Resistencia a disolventes:** materiales que soporten disolventes químicos fuertes sin degradarse.
- **Modificaciones superficiales estables:** permitir control directo de líquidos y fijación de receptores biológicos.
- **Fabricación eficiente:** procesos rápidos y económicos para facilitar escalabilidad.
- **Diseño tridimensional:** capacidad para gestionar múltiples fluidos en estructuras 3D con interconexiones.

Estas características se combinan de distintas maneras según la aplicación, especialmente en diagnóstico médico.

Todas estas características se reúnen en un chip LoC, que recordemos es un mecanismo en miniatura capaz de integrar trabajos de laboratorio en una única plataforma a microescala. Es portátil y práctico, y se utiliza habitualmente para diagnósticos médicos, pruebas en el punto de atención e incluso para el control ambiental. El esquema de funcionamiento de los LoC se muestra en la siguiente figura:

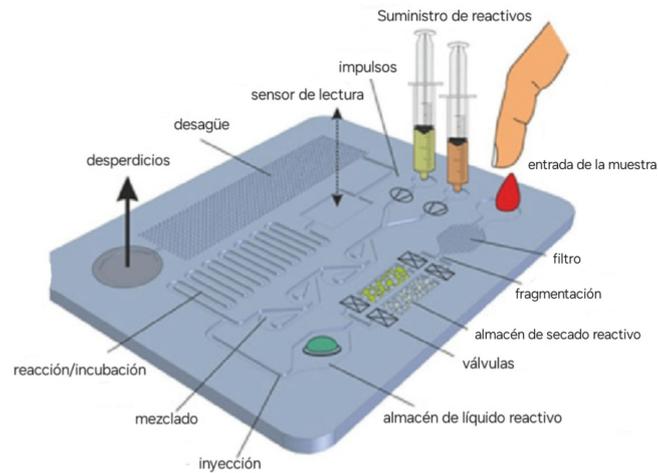


Figura 4.16: Esquema de un LoC. (Fuente: <https://www.profesionalreview.com/2022/10/09/microfluidos-cpu-son-el-futuro-de-la-informatica/>)

El primer paso en el análisis mediante Lab-on-a-Chip es la preparación de la muestra. Ésta se introduce en el dispositivo y posteriormente se somete a diversas reacciones bioquímicas. Tras la preparación, se aplica un método de detección para su análisis. En este proceso, los electrodos juegan un papel fundamental al suministrar la corriente eléctrica necesaria para la detección. Además, dependiendo de la aplicación, las válvulas pueden activarse para transportar la muestra entre distintas secciones del dispositivo. El líquido discurre a través de un circuito interaccionando con los reactivos. Estos son los que proporcionarán la información en función de si ha tenido lugar o no alguna reacción. Todo este proceso requiere de energía tanto para la obtención de la información final como para transportar el líquido a través del circuito. Es en este punto donde el presente trabajo propone una de las mejoras de diseño: eliminar el uso de energía relacionado con el transporte del fluido. En vez de depender de las celdas de combustible o de diferencias de voltaje para hacer que el fluido discurra por gravedad.

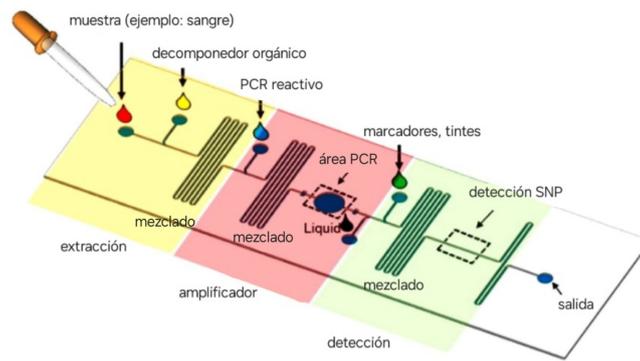


Figura 4.17: Pasos a seguir de una muestra de sangre en un LoC. (Fuente: Profesional review.)

A continuación, se presenta una descripción de la utilidad de diferentes dispositivos Lab-on-a-Chip especializados en tratamientos concretos:

- **Diagnóstico de enfermedades infecciosas:** dispositivos lab-on-a-chip que permiten cuantificar la carga viral para monitorear infecciones crónicas.
- **Secuenciación del ADN:** alternativa económica y sencilla para identificar mutaciones genéticas mediante dispositivos lab-on-a-chip.
- **Análisis del microbioma:** estudio de la comunidad microbiana en el cuerpo humano, que supera en número de la población celular.
- **Seguridad alimentaria:** detección rápida y económica de patógenos como salmonela en alimentos mediante dispositivos lab-on-a-chip.

A continuación se describen las principales aplicaciones de estos dispositivos por su relevancia a día de hoy:

4.1. Cáncer

Dícese del cáncer como: “una enfermedad por la que algunas células del cuerpo se multiplican sin control y se diseminan a otras partes del cuerpo.” [23]

Gracias a los microchips, su fácil transporte y bajo precio no solo se consigue la detección de signos tempranos de cáncer sino que, además, se desarrollan tratamientos personalizados. Esto se consigue “aislando algunas células y exponiéndolas a medicamentos candidatos, así se predice la respuesta del paciente” según Ilescu, investigador del Instituto Nacional de Investigación y Desarrollo en Microtecnologías IMT en Bucarest, Rumania [24]. El dispositivo analiza sangre, saliva u orina para detectar células, proteínas o tejidos tumorales que pueden diseminarse en el cuerpo. Esta tecnología es poco invasiva, reduce molestias y permite examinar tumores de difícil acceso, como en fetos no nacidos. La biopsia líquida ofrece una visión genómica integral del cáncer, incluyendo su origen y posibles diseminaciones.

Existe una gran diversidad de cánceres, lo que implica la presencia de más de 1000 biomarcadores para su detección. Inicialmente, estos biomarcadores se han clasificado en cuatro categorías para facilitar su uso, con miras a la personalización del tratamiento para cada paciente. Estas categorías son:

1. **Biomarcadores diagnósticos:** permiten detectar la presencia de cáncer o diferenciar entre distintos tipos de tumores.
2. **Biomarcadores pronósticos:** predicen la evolución natural de la enfermedad sin tratamiento, como la agresividad del tumor o el riesgo de recaída.
3. **Biomarcadores predictivos:** permiten anticipar la respuesta del paciente a un tratamiento específico.
4. **Biomarcadores de seguimiento:** sirven para monitorear la eficacia del tratamiento o detectar recidivas del cáncer.

Al usar el microchip se puede combinar más de un método de detección aunque en detrimento de la velocidad. Por otro lado, la sensibilidad se puede mejorar cultivando biomarcadores para aumentar su concentración. Un objetivo ambicioso a largo plazo sería poder controlar los cánceres más comunes gracias a estos LoC.

4.2. VIH

“El VIH ataca y destruye las células CD4 (linfocitos CD4) del sistema inmunitario que combaten las infecciones.” [25] La pérdida de linfocitos CD4 dificulta la lucha del cuerpo contra las infecciones y ciertos tipos de cáncer. Sin tratamiento, el VIH puede gradualmente destruir el sistema inmunitario, lo que causa deterioro de la salud y la aparición del SIDA, que es la fase más avanzada de la infección por el VIH. Con tratamiento, el sistema inmunitario se puede recuperar pero esta enfermedad es de carácter crónico.

Para supervisar la eficacia del tratamiento del VIH se mide la carga viral en el torrente sanguíneo, ya que un aumento puede indicar fracaso o resistencia al medicamento, señalando la necesidad de cambiar el fármaco. Este monitoreo es costoso en términos de recursos humanos y tecnológicos. Para ello, los chips microfluídicos permiten controlar la carga viral de forma más económica y sencilla. Ésta se mide mediante PCR digital, una técnica que divide la muestra en numerosos pocillos, cada uno con capacidad de una molécula. Al amplificar el material genético, se obtiene una señal binaria en cada pozo (presencia o ausencia de la molécula). Esto es complejo ya que la carga viral puede variar ampliamente, desde 50 hasta un millón de moléculas por mililitro, por lo que la prueba debe ser muy sensible y capaz de manejar diferentes concentraciones. Para lograrlo, la muestra se divide en pozos de distintos tamaños calibrados para detectar rangos específicos de concentración. Así, cada volumen es sensible a un rango particular y el conjunto de todos los volúmenes proporciona una medición precisa y más completa que si se usara un solo tamaño de pozo.

Este chip en concreto se llama SlipChip y es un dispositivo de microfluidos desarrollado por Ismagilov [26]. Funciona mediante 2 placas de cristal o plástico superpuestas en las cuales se inyecta una muestra de fluido, después se agita suavemente

para separar el fluido entre los pozos y se añade un movimiento de rotación para que determinados pozos entren en contacto y tengan lugar una serie de reacciones químicas.

4.3. Tuberculosis

Esta enfermedad afecta a más de 3 millones de personas al año; por ello se creó un dispositivo de diagnóstico [27], que utiliza tecnología basada en chip y dielectroforesis que hace posible la detección de la tuberculosis y la atención al paciente en regiones desfavorecidas.

El equipo de investigación de tuberculosis de la universidad de George de Londres y QuantumMDx, en Reino Unido, crearon un prototipo de sistema de laboratorio en un chip de microfluidos llamado CAPTURE-XT [28] para analizar muestras de esputo de personas con sospecha de tuberculosis. El sistema puede procesar esputo solubilizado, aislar bacterias MTB para el examen visual sustituyendo así la microscopía de frotis y también ofrecer una muestra purificada para confirmación molecular a través de PCR cuantitativo y para el análisis genotípico de susceptibilidad a fármacos. CAPTURE-XT funciona según el principio de electroforesis, una técnica que puede calibrar el dispositivo usado para atraer o repeler selectivamente partículas o células específicas en función de sus propiedades dieléctricas. La técnica captura y concentra específicamente la bacteria MTB mientras se eliminan otros componentes del esputo que no se quieren analizar.

Este dispositivo ha demostrado una concordancia completa con el diagnóstico de cultivo a muestras con frotis negativo y una concordancia del 87% para muestras con frotis positivo (presencia de células tuberculosas).

4.4. Secuenciación del ADN

“La secuenciación genética es una tecnología que permite conocer y descifrar el código genético que poseen todos los seres vivos. Se trata de ‘leer’ ese código, que contiene información imprescindible para su desarrollo y funcionamiento, como si de un libro de instrucciones genéticas se tratase” [29]. Estas señas de identidad, que definen las características y la ‘firma genética’ de los organismos biológicos, vienen inscritas en moléculas llamadas ácidos nucleicos, formadas por nucleótidos.

Un ejemplo reciente lo encontramos en 2020, año en que se secuenciaron miles de genomas completos del coronavirus SARS-CoV-2 a partir de muestras de pacientes con COVID-19. Esta secuenciación fue clave para identificar el virus, entender su origen, transmisión y facilitar el desarrollo de tratamientos y vacunas. Se utilizó tecnología de microarrays, que permite monitorear simultáneamente la expresión de miles de genes en células. Aunque esta tecnología existe desde los años 90, genera grandes volúmenes de datos altamente variables, lo que requiere análisis estadísticos rigurosos y un diseño experimental cuidadoso. Un microarray funciona depositando pequeñas cantidades de ADN (dianas) en una base de cristal mediante robots de precisión, permitiendo estudiar la hibridación entre moléculas complementarias del ADN. Un microarray típico de $2 \times 2\text{cm}^2$ puede contener más de 10,000 dianas organizadas en pequeños puntos.

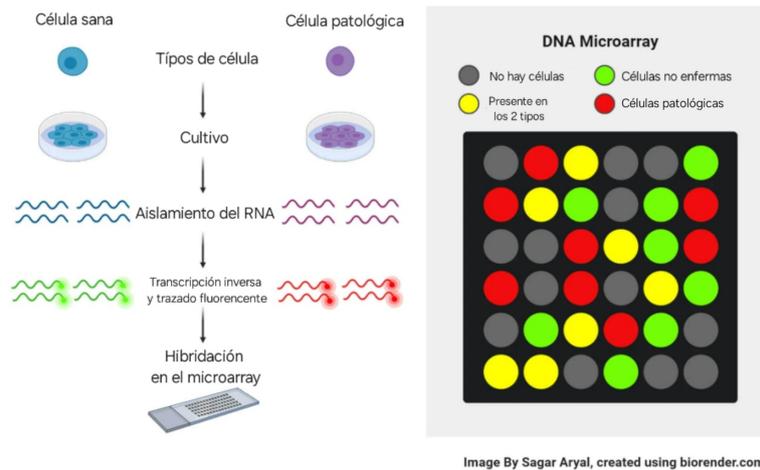


Figura 4.18: Ejemplo del funcionamiento de un microarray. (Fuente: Sagar Aryal, created using biorender.com.)

De las células de las que se desea medir su expresión, se obtiene una muestra de ARN que se convertirá en ADN complementario y se marcará con una molécula fluorescente que se denomina sonda. A continuación se enfrentarán a las dianas anteriormente mencionadas. Cada molécula de ADN complementario marcada de la sonda se moverá por difusión hacia la diana que contenga su molécula complementaria para hibridarse con ella y quedar fija allí. Transcurrido un determinado tiempo para que todas las moléculas hayan hecho estos pasos, el microarray se lava y se hace una medición relativa de la cantidad de ADN de la sonda, el complementario, que se ha quedado fijado en cada diana.

Existen 3 áreas en las que los microarrays son muy útiles:

1. **Análisis del nivel de expresión génica:** permite obtener datos sobre el nivel de expresión de miles de genes con los que poder realizar estudios de diagnóstico y caracterización de tumores o tejidos identificando los genes que modifican su expresión tras la administración de fármacos.
2. **Genotipificación:** detecta mutaciones de genes de interés o variante genética y sirve para la detección de riesgo o para pacientes propensos a presentar enfermedades.

3. **Detección del número de copias del ADN:** detecta ganancias o pérdidas alélicas en miles de secuencias lo que permite obtener mapas cromosómicos mucho más detallados. Esta técnica tiene interés en el estudio del pronóstico de tumores ya que está asociada al daño genómico y puede ser útil para detectar oncogenes y genes supresores de tumores.

El diseño experimental de estos microarrays constaría del ADN complementario que analiza simultáneamente dos muestras. Esto limita el tipo de estudios que se pueden hacer, además, esta tecnología es cara. De hecho, ya hay algunas técnicas que pueden identificar genes que expresen de manera diferente en 2 tejidos a partir de un solo array.

4.5. Análisis del microbioma

El intestino es un órgano complejo con una microbiota diversa que colabora con las células intestinales para digerir alimentos y medicamentos. Alteraciones en esta microbiota están vinculadas a muchas enfermedades, como inflamatorias intestinales, obesidad, asma y cáncer. Para estudiar mejor su función, la Universidad de California desarrolló microdispositivos llamados Organ-on-a-chip, que reproducen el ambiente intestinal mediante pequeños microcanales donde células y tejidos interactúan con nutrientes controlados [30]. Sin embargo, modelar la microbiota intestinal es muy complejo debido a las condiciones ambientales únicas de cada individuo. “El cultivo de células intestinales en este entorno hace que se asemejen más a la biología humana en comparación con los cultivos celulares de laboratorio estándar” explica el portavoz de este grupo de investigación Amin Valiel [31].

Además, en el IMBIBE (“Bioelectronic System Technology, Sistema de Tecnología Bioeléctrica”) han podido reproducir componentes del eje microbioma-intestino-cerebro. El proyecto pretende explorar cómo una barrera epitelial intacta, completa incluso con su capa de mucosidad, es fundamental para que los microbios benefi-

ciosos habiliten el intestino sin desencadenar el sistema inmunitario del hospedador [32]. El equilibrio del intestino se basa en una barrera mucosa semipermeable en el tubo gastrointestinal que permite el paso de nutrientes y moléculas esenciales a la vez que impide la entrada de microorganismos patógenos y toxinas. La alteración de este equilibrio genera una barrera permeable.

Mediante múltiples tipos de células humanas se ha desarrollado un modelo de Organ-on-a-chip del epitelio intestinal y la neurovascular para medir electrónicamente la permeabilidad de la barrera tisular. Para ello, se construyeron matrices porosas tridimensionales con polímeros conductores líquidos capaces de alojar y controlar eléctricamente las células. Además se plantaron células del estroma de la matriz porosa con células epiteliales o endoteliales superpuestas para formar la barrera gastrointestinal creando así una resistencia eléctrica adicional a medida que se diferenciaban. El crecimiento y la adhesión de las células a la matriz se registraron mediante cambios en la conductividad del polímero medidos mediante espectroscopía de impedancia eléctrica. Una vez estudiado este procedimiento se pudo estandarizar y producir estos microchips, gracias a los cuales se pueden interpretar los resultados desde el propio domicilio, sin necesidad de acudir a un centro médico.

4.6. Seguridad alimentaria

Los microchips también se utilizan para controlar la salud animal, así como su ubicación. Generalmente se colocan en la oreja o en el estómago de los animales. Estos chips funcionan con radiofrecuencia y sensores que registran datos, los cuales son analizados por inteligencia artificial para ofrecer recomendaciones al ganadero. Entre sus beneficios destacan el seguimiento en tiempo real para prevenir robos, el monitoreo de salud y vacunación, y la gestión de la trazabilidad en la cadena alimentaria, garantizando la seguridad y facilitando el rastreo en caso de brotes o problemas con los productos.

5. Modelización del microchip

Una vez analizada toda la información anterior, la autora del presente TFG plantea la modelización de un microchip original. La principal novedad radica en la mejora energética que se espera obtener y su objetivo es poder hacer extensiva esta ventaja a otros tipos de microchips. A continuación se describe en detalle el proceso de diseño y modelización.

En primer lugar, se propone que el microchip tenga más de dos orificios conectados entre sí para poder hacer mayor número de reacciones simultáneamente o poder variar las cantidades de muestras. Se diseña inicialmente una configuración con una cavidad central que se une a otras cavidades situadas en las esquinas de una base cuadrada tal y como se muestra.

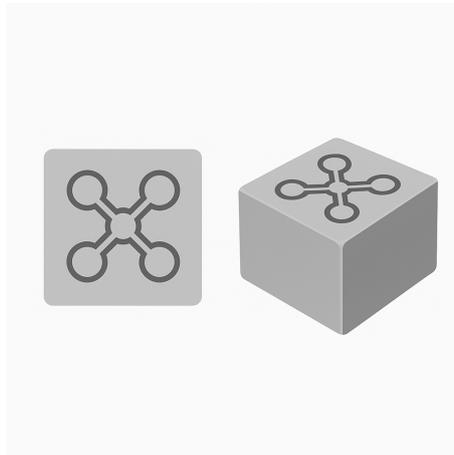


Figura 5.19: Configuración de los reservorios del microchip. (Fuente: Dispositivo microfluídico modular. [33])

A continuación se enumeran las partes del prototipo y se explican brevemente.

1. La base del conjunto. La cual no influye en la detección del flujo puesto que únicamente aporta estabilidad al modelo.
2. La pared. Es la parte del diseño en la que se ubicarán los pozos de detección.

3. Pozos de detección. La muestra discurrirá a través de ellos.
4. Tapa. Sirve de tope a la pared y evita que la muestra sobresalga de los pozos.

En la siguiente imagen se pueden observar las distintas partes del modelo, a falta de la tapa que no se imprimió para poder ver la sección interna del diseño.



Figura 5.20: Partes de un microchip a escala x1200. (Fuente: Elaboración propia.)

Este prototipo se ha diseñado a una escala mayor (x1200) por facilidad de maquetación en la impresora 3D.

5.1. Materiales

A continuación se describen los materiales empleados para el diseño e impresión del prototipo.

- Ordenador portátil para el uso de los softwares. Cualquier dispositivo computacional con un sistema Intel Core i5 es adecuado.
- Impresora 3D RAISE3D Pro2 Plus. A disposición en las instalaciones de la universidad.
- Bobinas de filamento de la marca RAISE3D. Se trata de bobinas de plástico reciclado que sirven de material para la impresión del prototipo.
- Software Blender. Es una aplicación muy útil para crear gráficos 3D, que permite modelar, texturizar, simular, renderizar en un entorno completo. Dado

que los conocimientos de esta aplicación eran muy básicos se consultaron diferentes fuentes de información como tutoriales en internet que ayudaron con el código. Puesto que el diseño está dirigido a la detección del cáncer de mama, se dispusieron tantos pozos de detección como biomarcadores requiere este tipo de cáncer, en concreto 7:

- **Receptor de estrógeno (ER):** éste indica si las células dependen del estrógeno, una hormona que se ha comprobado que influye en el crecimiento de algunos tipos de cáncer.
- **Receptores de progesterona (PR):** igual que el anterior pero para la hormona progesterona.
- **HER2/neu (ERBB2):** esta proteína ayuda al crecimiento celular, si se pone en el microchip las células de ese tumor crecen, en ese caso la muestra está contaminada.
- **Ki-67:** marca la tasa de proliferación celular
- **p53:** gen supresor celular involucrado en el control del ciclo celular. Éste ayuda a reducir la tasa celular maligna en un cáncer de mama, y si el biomarcador actúa correctamente en el microchip actuará de igual manera con el paciente.
- **BRCA1 y BRCA2:** estos dos genes son del tipo recuperadores de ADN, se usan porque las mutaciones que cause el cáncer pueden tener carácter hereditario, causando así más problemas en el paciente y en sus futuras generaciones. Si estos genes reaccionan significa que la quimioterapia o el tratamiento propio, dependiendo del estadio del cáncer, puede emplear estos genes para mejorar la salud genética futura.
- **Genotipo de expresión multigenética:** evalúa la expresión de varios genes relacionados con recurrencia y el beneficio de la quimioterapia.

A continuación se muestra una sección transversal (2D) del diseño del prototipo, en el que se han incluido los 7 pozos descritos anteriormente.

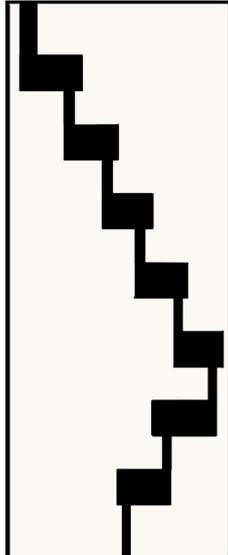


Figura 5.21: Modelo 2D del microchip final diseñado (Fuente: Elaboración Propia)

Posteriormente, este diseño en 2D se transformó en uno en 3D mediante de software Blender. Las siguientes figuras muestran varias etapas durante la fase de diseño.

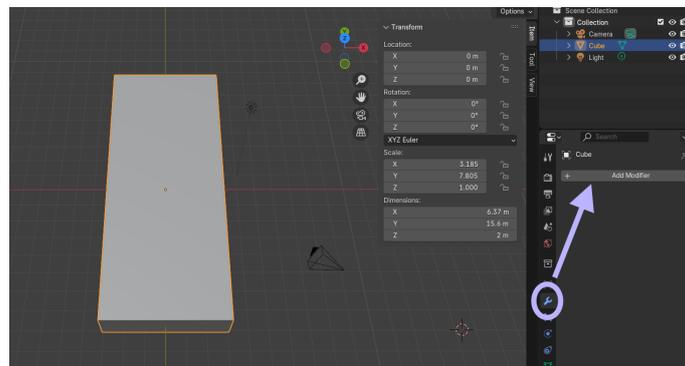


Figura 5.22: Prisma rectangular de partida e iconos del modificador (Fuente: Elaboración Propia)

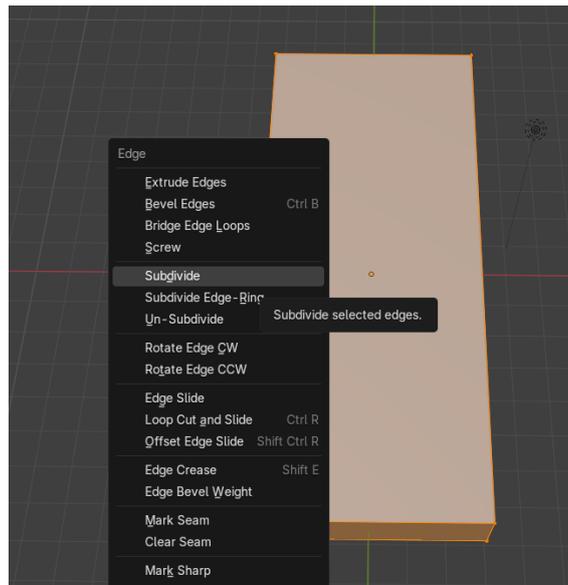


Figura 5.23: Menú listo para subdividir el prisma (Fuente: Elaboración Propia)

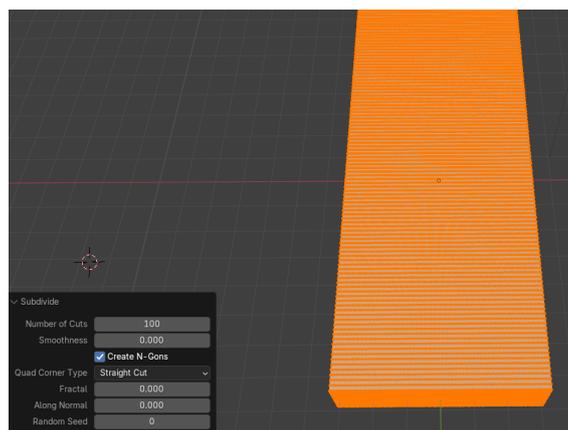


Figura 5.24: Subdivisiones del volumen (Fuente: Elaboración Propia)

A mayor número de subdivisiones, mayor será la resolución del prototipo final. Sin embargo, esto provoca que el archivo cueste más renderizar. Por ello, se hace necesario encontrar un equilibrio entre ambos parámetros. La siguiente figura muestra este criterio de decisión:

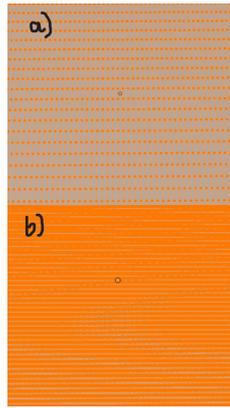


Figura 5.25: Comparación de las divisiones en cada paso; la imagen a) muestra la divisiones cuando el total eran 100, la imagen b) muestra el segundo paso cuando se han aumentado 3 más.(Fuente: Elaboración Propia)

El siguiente paso consiste en añadir textura al prototipo:

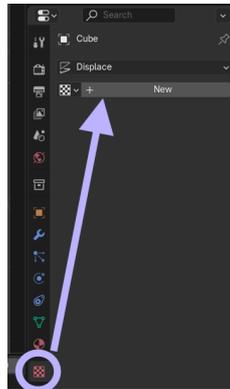


Figura 5.26: Texturización del microchip (Fuente: Elaboración Propia)

El resultado final se muestra en la siguiente fotografía:

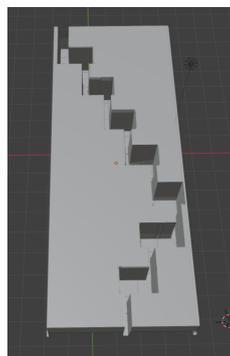


Figura 5.27: Microchip final (Fuente: Elaboración Propia)

A continuación, este archivo (.blend) hay que exportarlo a un software laminador (guardándolo como .stl) para poder utilizar la impresora 3D. Este

programa (ideaMaker) se describe en el siguiente apartado.

- Software ideaMaker 5.2.3. Es un software de laminado (slicer) desarrollado por Raise3D que convierte modelos 3D en instrucciones G-code para impresoras 3D, permitiendo configurar parámetros como velocidad, temperatura y soportes de impresión. Esta aplicación pudo ser utilizada gracias a los conocimientos de un profesor experto en este campo. Dado que cada impresora tiene una configuración de partida distinta en función de sus características, esta aplicación se tuvo que particularizar para la impresora que se empleó en el presente trabajo.

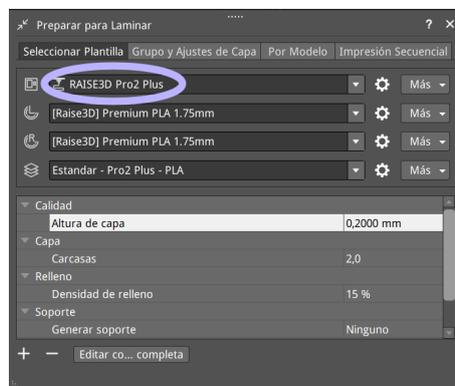


Figura 5.28: Caracterización de la aplicación ideaMaker para la impresora empleada (Fuente: Elaboración Propia)

Puesto que las dimensiones reales del microchip son diminutas, el siguiente paso consistió en aumentar el factor de escala del prototipo. Se probaron diferentes factores de escala y finalmente se decidió emplear un factor 500, como prueba para ver si los pozos salían bien, uno de 100, para imprimir el microchip a tamaño real, y 1200, para el microchip de muestra. El factor de escala se edita en el siguiente apartado.

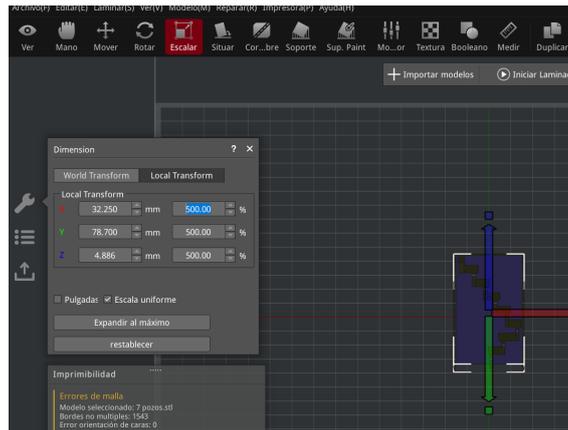


Figura 5.29: Microchip escalado (Fuente: Elaboración Propia)

A continuación se procede al laminado del prototipo.



Figura 5.30: Laminado final a escala x500(Fuente: Elaboración Propia)

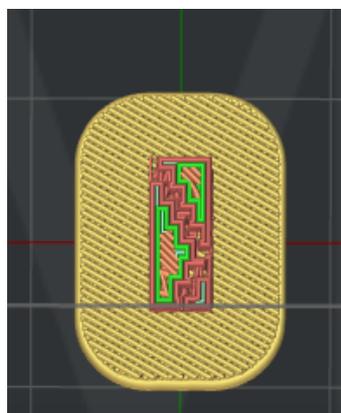


Figura 5.31: Laminado final a escala x100 (Fuente: Elaboración Propia)

Por último, se guarda el archivo en un formato compatible con la impresora 3D y se pasa a la fase de impresión.

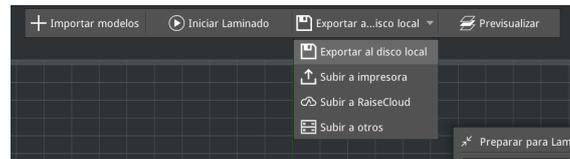


Figura 5.32: Microchip laminado y listo para exportar (Fuente: Elaboración Propia)

El software también proporciona información sobre el coste, peso del prototipo y tiempo de impresión. Para ello, se hizo una simulación con las dimensiones reales que tendría el microchip y resultó un diseño de 0,4 gramos a coste de 1 céntimo y con un tiempo de impresión de 2 minutos y 26 segundos.

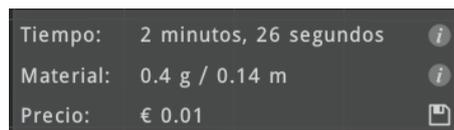


Figura 5.33: Tiempo y coste del microchip a escala real (Fuente: Elaboración Propia)

Finalmente se muestra el prototipo que se imprimió a escala para el presente trabajo. Se trata de un microchip especializado en la detección del cáncer de mama junto a uno pequeño del tamaño que debe tener un microchip como prototipo final y una imagen comparativa de ambos.



Figura 5.34: Imagen del chip de muestra (Fuente: Elaboración Propia)



Figura 5.35: Imagen del prototipo del microchip (Fuente: Elaboración Propia)

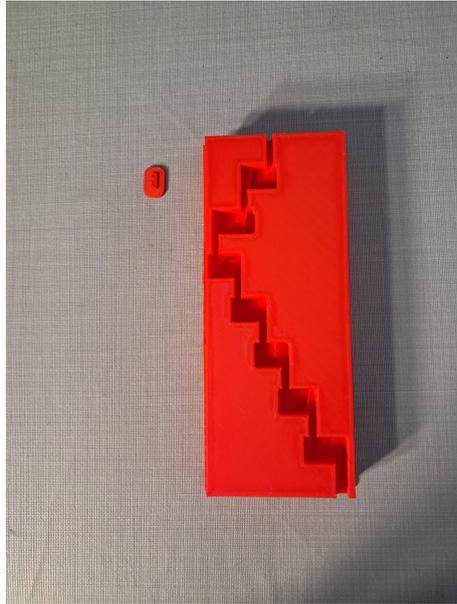


Figura 5.36: Comparación a tamaño de los chips. (Fuente: Elaboración Propia)

6. Conclusiones

En esta investigación se han expuesto las bases de la microfluídica y se han empleado para el diseño de un microchip especializado en la detección del cáncer de mama.

Como se ha descrito en apartados anteriores, el diseño propuesto en el presente trabajo aporta ventajas competitivas sobre otros ya existentes; por lo que se considera que se ha alcanzado el objetivo planteado inicialmente.

Tras explicar en detalle todo el proceso que se ha seguido para diseñar el microchip, se han conseguido unos resultados muy favorables: bajo coste, poco tiempo de impresión y ligereza del modelo. Estas 3 características son las que se buscan cuando se trabaja con una gran tasa de pacientes. Además, este microchip no requiere de energía para transportar el líquido como otros ejemplos que se han comentado. Esto se consigue gracias a que su diseño permite introducir la muestra líquida en el microchip a través de un orificio superior y su sistema de canales verticales hace que la gravedad ayude a que el líquido pase por todos los pozos.

Durante el desarrollo de este trabajo, también se han tenido en cuenta los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS): utilizar menor cantidad de material implica menor contaminación, y además el filamento empleado está hecho de plástico reciclado. El ODS número 3: salud y bienestar; promueve una vida sana para todas las edades. Todos los microchips contribuyen a esta causa puesto que su rápida fabricación implica entregar al paciente más rápido el microchip y con este el diagnóstico, permitiendo avanzar con más rapidez. El ODS 9: Industria, innovación e infraestructuras; el cual impulsa la creación de ideas tecnológicas. Estos microchips representan

un avance en la innovación científica y tecnológica. La producción y comercialización de estos fomentan la industrialización sostenible al emplear plástico reciclado para su construcción. El ODS 10: Reducción de las desigualdades; trata sobre las brechas sociales entre colectivos. Los microchips portátiles y de bajo coste facilitan el acceso a diagnósticos en zonas con recursos limitados ayudando a tratar a personas en situaciones vulnerables.

Por todo ello, se considera que el microchip planteado en la presente investigación aporta mejoras que pueden ayudar a la sociedad en su conjunto, siendo además, una propuesta sostenible.

7. Propuestas de mejora y futuras líneas de investigación

A partir del análisis realizado se identificaron diversas áreas que presentan oportunidades de mejora entre las cuales destaca el tamaño del prototipo . Éste es demasiado grande, aunque la idea fundamental era mostrar su funcionamiento. Sin embargo, habría que estudiar la factibilidad de la modelización a escala real.

Tras terminar el modelo final se observó que el microchip podía hacerse más delgado. Puesto que el diseño de los pozos es vertical, el microchip solo requiere ser un poco más ancho que los pozos, lo que nos permitiría optimizar su diseño y ahorrar material.

Por otro lado, si se quisiera hacer funcional el microchip a tamaño real, los biomarcadores deberían de añadirse antes de la impresión 3D. El chip a escala mayorada sí tiene el tamaño suficiente para realizar unos orificios con láser, introducir los detectores y hacerlo de esta manera funcional. Sin embargo, este uso no estaría destinado al ámbito médico por la gran cantidad de muestra que sería necesaria. En cambio, si se podría emplear para el análisis de ríos y océanos. El carácter sumergible del chip lo hace adecuado para este uso, pudiendo detectar bacterias y otros tipos de microorganismos.

8. Agradecimientos

Gracias a todos y todas las que habéis estado presente durante este trabajo.

Gracias Miguel por darme tranquilidad durante todos estos meses, no puedes hacerte una idea de lo bien que sienta tener tan buen profesor y, a efectos prácticos, un mentor. Cuando sea profesora pondré tus ejemplos, usaré tus truquitos y ten por seguro que cuando diga en clase 'un buen profesor mio dijo...' estaré hablando de ti.

Gracias tía Hermi, por estar siempre pendiente de mí, por no hacerme más de 3 preguntas porque me agobio y por ayudarme cada vez que me meto en un plan de los míos.

A mi madre, la más inteligente, la más paciente y la que nunca me ha dicho que no. A ti te doy las gracias por confiar en mí aún cuando ni yo lo hago, por animarme a escoger la opción difícil si esa es la que me gusta de verdad y por ayudarme a darme cuenta de que desde un principio, si podía hacerlo. Por sonreír cuando sonrío y por llorar cuando lloro, por abrazarme cuando algo me sale bien y por seguir haciéndolo aunque no. Te quiero, te quiero y te quiero.

A mí misma, porque al fin y al cabo, yo he hecho este trabajo y merezco un poquito de mención. Cuando vuelva a leer esto quiero recordar todos los conocimientos que he plasmado en este trabajo, pero sobretodo, todo lo que he aprendido de nuevas sin tener ni idea de donde me estaba metiendo en realidad. En una vida paralela he hecho el TFG sobre la sonorización de una sala de conciertos, pero en este me he metido de lleno en el pozo.

9. Bibliografía

- [1] La tecnología microfluídica, Jakiunde - Zientzia, Arte eta Letren Akademia, 2022.
- [2] La microfluídica puede permitir grandes avances en la Medicina y otras áreas, Eugenia Corvera, 2024.
- [3] https://www.quimica.es/enciclopedia/Gasto_msico.html
- [4] Mecánica de fluidos, I. Martín, R. Salcedo, R. Font, 2011.
- [5] <https://www.uv.es/uvweb/fisica/es/demonstraciones-experimentales-fisica-aula/catalogo-demos/fluidos/caudal-fluido-viscoso-ecuacion-hagen-poiseuille-1286111772406/DemoExp.html?id=1286111054116>
- [6] <https://www.platypustech.com/es/advantages-and-disadvantages-of-photolithography>: :text
- [7] <https://www.sigmaaldrich.com/ES/es/applications/analytical-chemistry/gas-chromatography>
- [8] <https://diccionario-nuevo.raing.es/es/lema/número-de-knudsen>
- [9] Diseño y caracterización de chips de microfluídica para aplicaciones de cultivo celular, Jorge López Racaj, 2012.
- [10] Microfluidics-based devices: New tools for studying cancer and cancer stem cell migration. 1Department of Biomedical Engineering, University of Wisconsin-Madison, Madison, Wisconsin 53705, USA. 2011
- [11] <https://www.lemara.es/funciona-electroosmosis/>
- [12] Fluidos. Ingeniería agrónoma grado en hortofruticultura y jardinería, Jorge Ce-rezo Martínez, 2024.

- [13] Fabricación y caracterización de recubrimientos nanoestructurados transparentes superhidrofóbicos y autolimpiables para aplicaciones en energías renovables y en la industria automotriz, Emma Carolina Gómez Camas, 2018.
- [14] Vaz Domínguez, C., (2009), Inmovilización covalente y orientada de enzima lacasa sobre distintas superficies para su uso como cátodo en pilas de combustible.
- [15] Rodríguez Sánchez.(2006). Caracterización molecular de lacasas de *Pleurotus eryngii*: expresión heteróloga de estas enzimas y aplicaciones en la degradación de contaminantes aromáticos.p-24,25g.
- [16] “Desarrollo de un sistema Lab-on-a-Chip microfluídico y autosuficiente con aplicación en el monitoreo de glucosa en sangre”. BERENICE LÓPEZ GONZÁLEZ. 2019
- [17] Cuevas-Muñiz, F.M., M. Guerra-Balcázar, F. Castaneda, J. Ledesma-García, L.G. Arriaga, Performance of Au and AuAg nanoparticles supported on Vulcan in a glucose laminar membraneless microfuel cell, 2011, J. Power Sources 196, 5853.
- [18] <https://definicion.de/rarefaccion/>
- [19] <https://dle.rae.es/crepitación>
- [20] Mojabilidad: medición del ángulo de contacto por el método de la gota cautiva., Cesar Gonzalez Barrera, 2014.
- [21] <https://dle.rae.es/electrocinetica>
- [22] Nielsen, J..B., Hanson, R..L., Almughamsi, H..M., Pang, C., Fish, T..R. Woolley, A..T. (2019). Microfluidics: Innovations in Materials and Their Fabrication and Functionalization. *Analytical Chemistry*, 92(1), 150–168.
- [23] <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es> :text=
- [24] <https://www.cidob.org/lider-politico/ion-iliescu>

- [25] <https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/fact-sheets/vih-y-el-sida-conceptos-basicos>: :text=
- [26] <https://ismagilovlab.caltech.edu/research/diagnostics-for-global-health/slipchip-movies>
- [27] <https://www.quantumdx.com/products-solutions/platforms-assays/capture-xt/>
- [28] <https://www.quantumdx.com/products-solutions/platforms-assays/capture-xt/>
- [29] <https://www.conprueba.es/secuenciacion-genetica-que-es-y-para-que-sirve>
- [30] <https://emulatebio.com/press/emulate-applauds-fdas-roadmap-to-reduce-animal-testing-and-embrace-organ-chip-technologies/>
- [31] Valiei, A., Aminian-Dehkordi, J., Mofrad, M..R..K. (2023). Gut-on-a-chip models for dissecting the gut microbiology and physiology. *APL Bioeng*, 7(1), 011502.
- [32] Brzozowski, Z..L., et al. (2021). Advances in modelling the human microbiome–gut–brain axis in vitro. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 731567.
- [33] Dispositivo microfluídico modular. Lab-on-a-chip, Pedro Juárez Jiménez , ilustración 18