

LOS LAB_ON_A_CHIP: APLICACIONES EXISTENTES Y DESAFÍOS FUTUROS

Eddy Luz León Torres,
Universidad Nacional Experimental Politécnica “Antonio José de Sucre”

eleon@unexpo.edu.ve

Freddy Torrealba Anzola
Universidad Centroccidental “Lisandro Alvarado”

ftorre@ucla.edu.ve

RESUMEN: Los *lab-on-a-chip* son dispositivos en donde los componentes de los laboratorios convencionales como reactores, mezcladores, sensores, entre otros se integran en miniatura en un simple sistema del tamaño de una estampilla (3 cm²). Esta aplicación de la nanotecnología se ha destacado en áreas del quehacer humano como la salud, farmacéutica y ciencias de la química. Este trabajo tiene como objetivo describir algunas de las aplicaciones existentes de estas unidades con el fin de recrear el estado del arte acerca del tema y conocer cuáles son los desafíos futuros. La metodología empleada fue la documental, basada en artículos, comunicaciones vía correo electrónico con algunos autores y búsquedas en Internet. En los resultados se muestran cuatro aplicaciones básicas: a) *lab-on-a-chip* para manejo de fluidos (microfluídicos), b) manipulación de partículas, c) separación y clasificación de partículas y d) manipulación de células, bacterias y virus. Una de las aplicaciones futuras coincide con la separación de células únicas como las de córnea y retina. Se concluye que las aplicaciones existentes basadas en esta tecnología y los proyectos propuestos, se consideran el resultado del crecimiento de la industria tecnológica y del saber científico del Siglo 21 en pro de la salud del hombre y del entorno ambiental.

Palabras claves: Calidad del servicio, evaluación de la calidad del servicio, información, información en servicios.

THE LAB_ON_A_CHIP: EXISTING APPLICATIONS AND CHALLENGES

ABSTRACT- The *Lab-on-a-chip* are devices in which the components of the conventional laboratories like, reactors, mixers, sensors, among others integrate in miniature in a simple device as large as a stamp (3 cm²). This application of the nanotechnology is outstanding in areas like the health, pharmaceuticals and chemistry. This work has as objective to describe some of the existing applications of these devices with the purpose of to recreate the state-of-the-art about the subject of the *lab-on-a-chip* and to know which are the future challenges. The used methodology was the article documentary one, cradle, communications via email with some authors and searches in Internet. In the results are four basic applications: a) *lab-on-a-chip* for handling of flowed (*microfluidics*), b) particle manipulation, c) separation and classification of particles and d) manipulation of cells, bacteria and virus. One of the future applications goes based on the separation of cells unique such as those of cornea and retina. One concludes that the existing applications based on this technology and the proposed projects; consider the result of the growth of the technological industry and the scientific knowledge of century 21 for the health of the man and his environmental surroundings.

Keywords: *lab-on-a-chip*, microfluidics, nanotechnology, applications and state of the art

Este manuscrito fue recibido en Barquisimeto el 24/03/2010 y aprobado para su publicación 13/05/2010. La MSc. Ing. Eddy Luz León es profesora de categoría agregado del Departamento de Estudios Generales y Básicos de la Universidad Nacional Experimental Politécnica “Antonio José de Sucre”. Actualmente estudiante del Doctorado en Ciencias de la Ingeniería mención Productividad. Teléfono/fax +58-251-4414654. Correo electrónico: elluzleon@gmail.com. El Dr. Freddy Torrealba es profesor de categoría Asociado del Departamento de Física del Decanato de Ciencias y Tecnología de la Universidad Centroccidental “Lisandro Alvarado” (UCLA). Teléfono/fax +58 251 262 26 63. Correo electrónico: ftorre@ucla.edu.ve

1. INTRODUCCIÓN

El hombre, en su afán de mejorar la calidad de vida, ha descubierto que ciertos procesos de la naturaleza humana pueden ser manipulados con el uso de tecnología. Los nuevos hallazgos que a cada instante surgen luego de investigaciones y experimentaciones, tienen la característica de ir hacia la conversión en miniatura de los componentes que requieren los nuevos equipos tecnológicos y este ha sido el desarrollo más importante que la ciencia y la tecnología han tenido en estos tiempos [1]. Desde la invención de los circuitos integrados usando dispositivos a escalas micrométricas hasta nuestros días, el hombre ha querido disminuir costos, tiempo de espera por resultados de análisis, hasta el punto de lograr el adelanto de lo que se conoce como tecnología nanocientífica, conjunto de teorías y de técnicas para el desarrollo de dispositivos electrónicos a escalas nanométricas que operen a nivel atómico y molecular [2].

Los *lab-on-a-chip* son dispositivos complejos fabricados con técnicas de nanoingeniería. De acuerdo con los principales laboratorios que han desarrollado esta tecnología, los *lab-on-a-chip* contendrán millones de nanodispositivos que trabajarán de forma conjunta y coordinada para llevar a cabo su cometido. Los *lab-on-a-chip* son fabricados de manera tal que en áreas de pocos centímetros se tengan las funciones de un laboratorio en un solo chip con canales, cámaras de difusión bombas, válvulas y mucho más, con capacidad de manejar volúmenes de fluidos y muestras pequeños [3-5]. Es por ello que su desarrollo va en aumento [4].

Estas unidades están compuestas por sistemas microfluídicos, micromecánicos y nanosensores. Son diseñados para manipular volúmenes por el orden de los microlitros, nanolitros y hasta picolitros y como interfaces entre la industria médica, la biotecnología, la química y la bioingeniería [6]. Adicionalmente a esta miniaturización, existen otros diseños que son ideales para la manipulación, separación de poblaciones de bacterias, células vivas y virus [2,7].

Desde los años 90, se está pretendiendo reducir los laboratorios, juntamente con los equipos que ejecutan procesos de manipulación de muestras químicas o biológicas, esto con el objetivo de también evitar la movilización de pacientes o muestras corriendo el riesgo de daños y una inadecuada manipulación de los mismos.

Estos y otros desafíos se han presentado por el impacto de la nanociencia en cada aspecto inherente a la sociedad, que ha permitido la evolución de la nanotecnología hasta lograr la fabricación de los nanodispositivos. Se propone a través de este trabajo, presentar algunos resultados de las investigaciones

que se llevan a cabo en distintos laboratorios acerca de los *lab-on-a-chip* y las áreas en que estos pueden tener utilidad y recrear el estado del arte de lo que posiblemente será una investigación que logre presentar una propuesta original relacionada con estos dispositivos en Venezuela. En esta investigación la metodología empleada es la documental. La figura 1 resume en forma esquemática el contenido del trabajo.

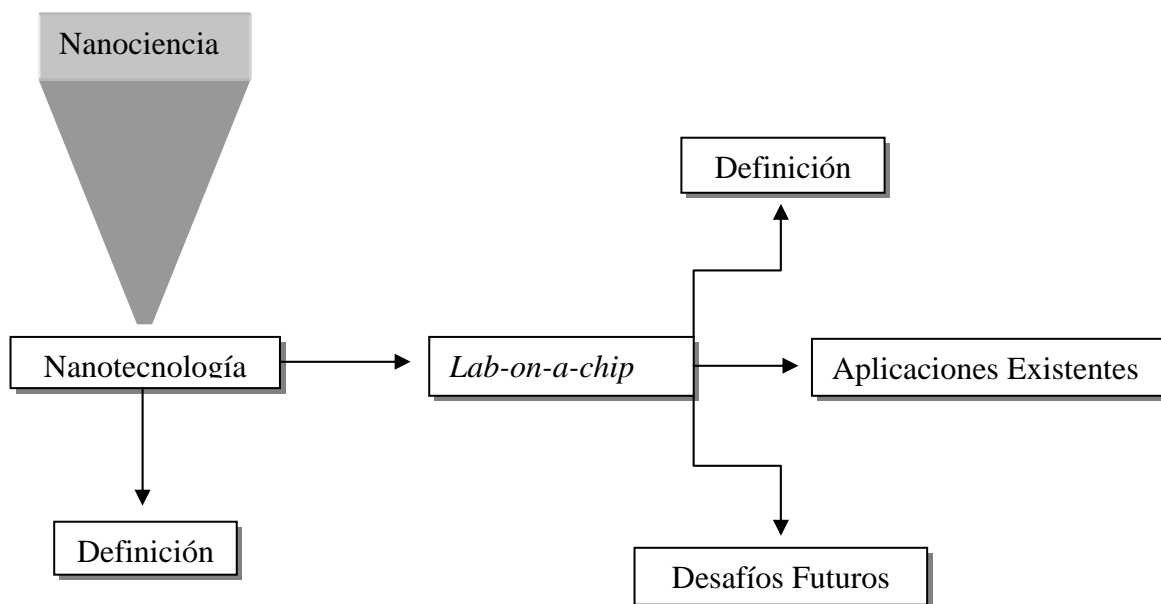


Figura 1. Esquema del trabajo

En primer lugar se definen la nanotecnología y los *lab-on-a-chip*. Luego se describen las actuales aplicaciones existentes de estos dispositivos. Seguidamente se plantean las propuestas de futuras investigaciones para finalmente realizar un análisis de los resultados obtenidos de esta investigación.

2. DESARROLLO

2.1 Metodología

La presente investigación es de tipo documental. La información fue obtenida de diferentes fuentes escritas libros, revistas y artículos. También se consultaron presentaciones realizadas en eventos científicos y videos [8,9]. Otra fuente de consulta fue la comunicación hecha a través del correo electrónico con autores de los documentos escritos.

2.2 Resultados

La nanotecnología y los lab-on-a-chip

La nanotecnología se define como “*el estudio de estructuras de dimensiones nanométricas*” [7]. El nanómetro es la unidad de longitud que equivale a una milmillonésima (10^{-9}) parte de un metro. La importancia del auge de esta nueva tecnología se fundamenta en lograr la reducción del tamaño de los equipos de un laboratorio convencional en mil millones de veces del tamaño actual para manipular muestras tan o más pequeñas que estos [5].

Existen dos técnicas que forman la piedra angular del desarrollo tecnológico en esta era, una ha sido lograr la manipulación con la ayuda de la interacción electromagnética de los objetos (partículas, biopartículas, células) a escalas nanométricas [10], esto incluye, manipulación, estructuración, estudio y separación de cualquier material a nivel molecular. Estas muestras en su mayoría son estructuras moleculares biológicas y químicas que forman parte de la vida del ser vivo o de su entorno. Una segunda ha sido la microfluidificación para el manejo de porciones de líquido miles de veces menor a las utilizadas en análisis tradicionales.

La nanotecnología aporta materiales, dispositivos y sistemas fabricados a partir de la manipulación de materia de tamaño nanométrico. En la figura 2 se puede apreciar la magnitud de las muestras que se manipulan usando nanotecnología.

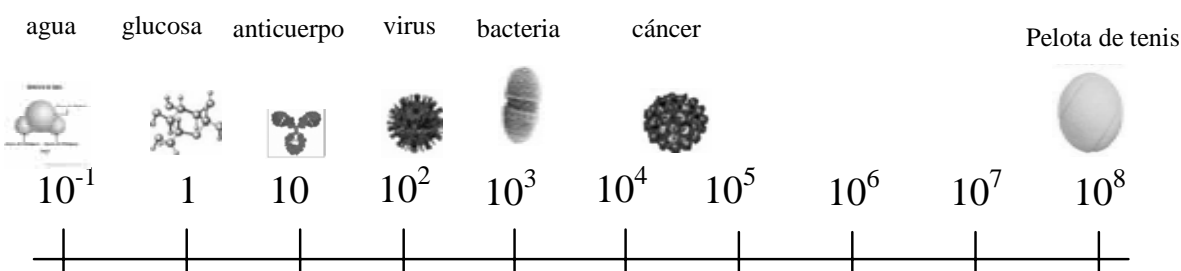
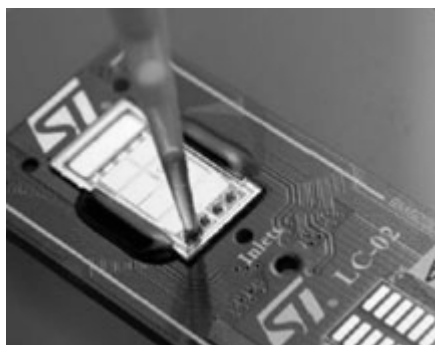


Figura 2. Comparación de escala usando como base el nanómetro

La nanotecnología ha dado lugar a investigaciones en torno a las técnicas ideales para el manejo de microfluidos (dispositivos microfluídicos), la manipulación de partículas y el estudio de los

movimientos, selección y análisis de células. Algunas de estas técnicas han sido estudiadas en los últimos cuarenta años (40) pero recientemente se han aplicado a estas muestras [7]. En revistas especializadas en física, química y biología se encuentran diversas investigaciones en torno a este tema incluyendo las técnicas y estrategias para la fabricación de los dispositivos nanotecnológicos para dichas manipulaciones. Al respecto se presentan los *lab-on-a-chip*.

Tal y como se mencionó anteriormente los *lab-on-a-chip* son sistemas en los que los componentes de los laboratorios convencionales, reactores, calentadores, mezcladores, sondas, bombas, sensores, dispensadores, válvulas, filtros y separadores se integran en miniatura en un simple dispositivo del tamaño de una estampilla o tarjeta de crédito [7] como muestra la figura 3. Esta reducción en el tamaño hace de este tipo de laboratorio, un dispositivo portátil que facilita el proceso *in situ* de análisis de muestras de sangre, como en el caso de las ciencias de la salud [7, 11], como también determinar la causa de infecciones [6]. De igual forma, estos dispositivos pueden ser usados para tratamiento de aguas así como también para el análisis de proteínas y de ADN en el descubrimiento de medicamentos para el tratamiento de enfermedades graves [6, 12, 13].



Fuente: <http://www.madrimasd.org/revista/revista35/tribuna/tribuna2.asp>

Figura 3. Microsistema *lab-on-a-chip*

Los micro sistemas *lab-on-a-chip* ofrecen nuevas opciones para el control y manejo de células [14, 15], pues son sistemas en los que pueden integrarse componentes fluidicos, ópticos, electrónicos y biológicos, dando lugar a la creación de nidos biológicos [15]. Por ello estos dispositivos han encontrado su espacio en diversos campos de la ciencia, evidenciado en la cantidad de trabajos realizados en las áreas de las ciencias de la salud, farmacéutica y la química como desafíos para los equipos de investigación dedicados a este fenómeno [16-17].

El objetivo del diseño de un *lab-on-a-chip* requiere la consideración de algunos aspectos importantes en su fabricación y funcionamiento por lo que pueden presentar desventajas cuando se intenta implementar para otros propósitos. Las técnicas de manipulación de partículas, el diseño de la geometría de los electrodos, las dimensiones de las sondas, el volumen del flujo, el tamaño de la muestra son algunos de estos elementos que se consideran característicos en cada *lab-on-a-chip* diseñado.

Aplicaciones de los lab-on-a-chip

Estos módulos son diseñados con diferentes propósitos y con diferentes técnicas para el manejo de muestras.

El primer *lab-on-a-chip*, un sistema cromatógrafo de gas, fue diseñado en el año 1975 por el investigador S.C. Terry de la Universidad de Stanford. De allí, sólo a finales de los 80 e inicios de los 90, las investigaciones en torno a los *lab-on-a-chip* fueron desarrolladas en Europa enfocándose en la integración de microfluidos para ser analizados por estos sistemas [4].

Las diferentes aplicaciones de los *lab-on-a-chip* se han clasificado de acuerdo a los siguientes criterios:

1. Manejo de fluidos
2. Manipulación de partículas
3. Separación y clasificación de partículas
4. Manipulación de células, bacterias y virus.

Lab-on-a-chip para manejo de fluidos

Los sistemas microfluídicos son dispositivos que manipulan fluidos a escalas del orden de los nanolitros con precisión controlada. Estos sistemas emergen en los años 80 y han sido utilizados en el desarrollo de cabezales de impresión, chips de ADN, micropropulsión, tecnologías microtérmicas y en la tecnología de los *lab-on-a-chip* [18].

Un sistema típico *lab-on-a-chip* microfluídico (fig. 4) consiste:

- dispositivo microfluídico para procesar la muestra
- microsensar detector de la partícula de interés
- Sistema de control y salida

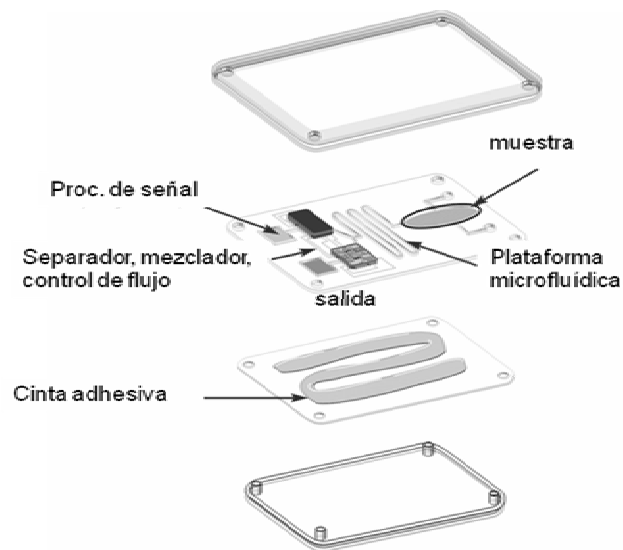


Figura 4. Sistema Microfluídico.

Ref.: [6]

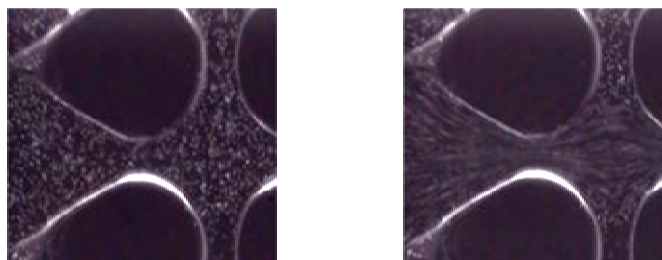
En las ciencias de la salud se han diseñado *lab-on-a-chip* para el análisis de muestras sangre [11], análisis de fluidos con espectroscopía de resonancia magnética nuclear [19] y análisis de fluidos biológicos usando espectrofotometría [20].

La *National Aeronautics and Space Administration (NASA)* ha diseñado un dispositivo de detección de sustancias químicas y biológicas a bordo de una estación espacial, llamado *Lab-on-a-chip Application Development Portable Test System (Locad-PTS)*, el cual ha sido probado en investigaciones simuladas en el manejo de fluidos en un ambiente de gravedad 0, en el monitoreo de la contaminación biológica, en el transporte de formas de vida microbacteriales encontradas en ambientes extremos manteniéndolas en condiciones óptimas para el estudio, y también en la detección de moléculas lípidas y proteínas [21].

De igual forma se han diseñado dispositivos con técnicas perfeccionadas en el manejo de fluidos para determinar la frecuencia de reacciones químicas [22].

Lab-on-a-chip para manipulación de partículas

Otra aplicación del *lab-on-a-chip* ha sido la manipulación partículas inorgánicas, tales como cuentas de poliestireno, polímeros y proteínas [23]. Básicamente los experimentos han consistido en observar el comportamiento de las muestras cuando ha sido aplicado un campo eléctrico no uniforme (dielectroforesis). Esta aplicación puede observarse en la figura 5.



a)

b)

Fuente: Centro de Biotecnología, ITESM, Champús Monterrey.
<http://www.mty.itesm.mx/dia/deptos/iq/Blanca/DEP.htm>

Figura 5. Partículas de poliestireno cuando a) sin aplicación de campo eléctrico b) con aplicación de un campo eléctrico de 300V/cm

Lab-on-a-chip para separación y clasificación de partículas

Los *lab-on-a-chip* han sido también diseñados no sólo para observar el comportamiento de una población de partículas sino para lograr una clasificación de acuerdo a ciertas características mediante una separación binaria, es decir, una población es separada en dos grupos o en fracción de varias poblaciones [7].

Para proveer información cuantitativa en la retención de partículas se ha diseñado un dispositivo que ejecuta una separación sistemática de cuentas de poliestireno y eritrocitos (células de la sangre) [24]. Se han hecho simulaciones de clasificadores de partículas en función de la geometría de los electrodos con la comparación de diferentes configuraciones [25]. Otros trabajos han consistido en proponer un método que inmoviliza partículas en áreas definidas del *lab-on-a-chip*. El número de partículas inmovilizadas se pueden determinar por sus señales de fluorescencia [26].

Lab-on-a-chip para manipulación de células, bacterias y virus

Una vez probados los *lab-on-a-chip* para manipular fluidos o partículas inorgánicas, los investigadores siguen incursionando en probar las técnicas utilizadas sobre biopartículas o células y diseñar los dispositivos para ello. Se han realizado investigaciones donde se ha diseñado un sistema microfluídico capaz de fraccionar una población de células vegetales en suspensión en subpoblaciones usando arreglos de microelectrodos que suministran un campo eléctrico no uniforme [27]. Otro dispositivo diseñado

consiste en un arreglo de microelectrodos que atrapa miles de células sencillas de mamíferos [28]. El efecto de la geometría de los electrodos también ha sido estudiado para comprobar la efectividad en la separación de células [29], según el diseño del dispositivo. Los aisladores son otra propuesta en lugar de arreglos de microelectrodos, por lo que se han diseñado dispositivos basados en ellos para la separación de bacterias vivas y muertas y, de esta manera, concentrar microbios localizados en el agua [30-31]. Otros trabajos se han dedicado a la caracterización de células humanas y bacteriales [15,32].

Dentro de las aplicaciones usando células vivas se destaca el estudio de células de manera individual [16]. Las investigaciones experimentales desarrolladas tienen el propósito de estudiar la dinámica de las redes neuronales como fundamento para explicar el sistema nervioso humano. Para ello es esencial el estudio de las neuronas de manera individual. En este sentido se ha diseñado un arreglo de microelectrodos para emplear dielectroforesis y separar así las neuronas de las células gliales [33-34].

Aplicaciones futuras de los Lab-on-a-chip

La tecnología de *los lab-on-a-chip*, la miniaturización de los instrumentos convertidos en dispositivos nanométricos, junto con las técnicas empleadas para la manipulación de las muestras, promete un amplio espacio de aplicaciones [35-36]. Diferentes compañías fabricantes de los *lab-on-a-chip* esperan incursionar en campos tan novedosos como el espacio [21], la industria petroquímica, la agricultura, el descubrimiento de medicamentos y otras aplicaciones en síntesis químicas [37]. Igualmente se desarrollan dispositivos *lab-on-a-chip* para el monitoreo de nutrientes en aguas para la agricultura y horticultura, el control de la calidad de los alimentos y el control de procesos en la industria química [35,38-39].

En el campo de la salud emerge rápidamente la tecnología de los *lab-on-a-chip*. Las investigaciones recientes están orientadas al desarrollo de estos dispositivos para lograr la prevención de enfermedades y el diagnóstico a tiempo real de estas. En la actualidad, especialmente en los países menos desarrollados, hay ciertas demandas insatisfechas en lo que a salud se refiere: como los diagnósticos tardíos que imposibilitan o retrasan las medidas preventivas, los altos costos en tratamientos y los efectos secundarios [40]. Se espera entonces desarrollar esta tecnología con el propósito de prestar un servicio de salud más efectivo a estos países, a bajo costo y con resultados confiables [41].

Las posibilidades de realizar diagnósticos con estos dispositivos se le conoce como nanodiagnósticos; este puede generar ciertas ventajas como también algunas desventajas, resumidas en la Tabla 1.

El cáncer, enfermedad temida por el hombre y cuyo diagnóstico es en ocasiones imposible de dar antes de que este ocurra, ha sido un desafío a la ciencia de la salud y para ello están en proceso de implementación dispositivos *lab-on-a-chip* para el diagnóstico del cáncer oral [42-43].

Tabla 1. Los lab-on-a-chip en el nanodiagnóstico. Algunas ventajas y desventajas. Datos tomados de: Las posibilidades de aplicación de las nanotecnologías al diagnóstico *in vitro*. Juan E. Riese Jordá.2006.

<i>VENTAJAS</i>	<i>DESVENTAJAS</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Control de la salud en tiempo real • Diagnóstico antes de los síntomas • Monitorización continua • Mejora de la esperanza y calidad de vida • Incremento del mercado del diagnóstico • Medicina personalizada 	<ul style="list-style-type: none"> • Sociedad impaciente • El derecho a no saber • ¿Control del individuo? • Esperanzas insatisfechas • Inversiones arriesgadas • Utilización inadecuada

Las evidentes ventajas del nanodiagnostico no se discuten pero algunos aspectos éticos pudieran estarse violando al implementar esta tecnología. El derecho del paciente a saber o no, la privacidad y consentimiento informado son algunas consideraciones éticas que deben respetarse [44].

Existe un claro beneficio al diagnosticar una enfermedad mucho antes de presentarse los síntomas. Mediante el estudio de la carga genética del individuo, esto puede ser posible. Sin embargo se pudiera estar violando el derecho del paciente a no enterarse de lo que posiblemente padecerá. De igual forma prometer una mejor calidad de vida pudiera ser subjetivo y no lograr satisfacer las esperanzas del paciente. Las desventajas del nanodiagnóstico están sujetas al cumplimiento o no de las condiciones éticas que deberían respetarse una vez que estos avances tecnológicos se den.

Los desafíos en esta materia son enfrentados en diversos centros de investigación a nivel mundial. En Venezuela, un equipo de investigación está interesado en la asociación de la metrología óptica a tecnología del silicio (tecnología aplicada para la fabricación de los *lab-on-a-chip*) para el análisis de sistemas vivos. Para ello se concibe un *lab-on-a-chip* constituido de una plataforma de silicio adaptable para tratar de resolver el problema de cuantificar y separar células vivas, en este caso células oculares (de cornea y de retina) y, adicionalmente, se lograría también un reconocimiento morfológico. La separación de estas células sería un logro mediante técnicas de dielectroforéticas [7].

La construcción de un microsistema para las células de la cornea tiene como objetivo estudiar las características biológicas, que puedan inferir su calidad al momento requerido de realizar un trasplante. Para el caso de las células de retina, el interés está centrado en separar los subtipos celulares que la conforman, y al mismo tiempo, cuantificarlas con el fin de estudiarlas por separado. De igual manera se desarrolla un software de interface para el reconocimiento de forma y cuantificación el cual será validado en el Departamento de Optica “P. M. Duffieux” de la UFR-ST de la Universidad de Franché-Comté en Besançon-Francia [45].

La experticia en metrología óptica y la tecnología de silicio del Laboratorio de Óptica “P.M. Duffieux” de la UFR-ST de la Universidad de Franché-Comté, la experiencia en el cultivo de células de retina de la Unidad de Investigación de Fisiología del Decanato de Medicina de la UCLA y el aporte de la Unidad de Investigación en Ciencias Matemáticas en lo referente al desarrollo de sistemas de reconocimiento de imágenes y simulación de campos electromagnéticos, son elementos unidos para diseñar, simular y validar un *lab-on-a-chip* constituido por un microtrasladador de células para el análisis por fluorescencia [45].

3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El impacto que tiene la nueva tecnología del silicio, no sólo ha quedado en descubrimientos novedosos dentro de los laboratorios en los que se han llevado a cabo estas investigaciones, sino que se evidencia también el propósito de hacerlo sentir en cada aspecto de la vida del hombre.

Cada uno de los trabajos realizados demuestra una dedicación exclusiva a seguir con el desarrollo de tecnología bajo las leyes de la ciencia. Esto ha permitido la simbiosis entre la biología, física, química, las ciencias médicas y la ingeniería en una nueva corriente disciplinaria e investigativa enfocada a proveer de modelos, principios físicos y herramientas tecnológicas a las ciencias de la salud y la industria las cuales se nutren del trabajo multidisciplinario de especialistas en diversas áreas del saber científico y tecnológico.

Otro elemento importante que se destaca es el paso del desarrollo de microdispositivos *lab-on-a-chip* para el estudio sobre muestras inorgánicas, al desarrollo de *lab-on-a-chip* para el empleo de las mismas técnicas sobre muestras orgánicas en forma individual como las células humanas [46].

El proyecto propuesto para Venezuela, referente al diseño de un *lab-on-a-chip* para el tratamiento de células oculares, surge de la iniciativa de un equipo multidisciplinario de investigadores quienes se

proponen emplear la dielectroforesis como técnica de manipulación de biopartículas, puesto que su principal aplicación ha sido desde hace unas cuatro décadas, el estudio y la separación de partículas por el orden de los micrómetros (10^{-6} y 10^{-3} m) y particularmente en el estudio de células biológicas [7].

Los resultados descritos no son obra de la casualidad. El hombre se ha dedicado desde tiempos a buscar soluciones a los problemas personales y de su entorno [47]. La nanotecnología cautivó la atención de la sociedad en 1986, y en 1974 se había definido el término e incluso el laureado premio nóbél Feynman en 1960, consideró la idea de la fabricación de dispositivos en miniatura, como réplicas de los grandes sistemas [7]. De acuerdo con Tropini [47], la miniaturización es una faceta importante en nuestras vidas.

Hacia allá nos lleva la ciencia y la tecnología, y uno de los últimos desarrollos resaltan los *lab-on-a-chip*. Y aunque su concepción, diseño y fabricación sea un trabajo multidisciplinario de especialistas, el objetivo indiscutible es obtener una herramienta simple, fácil de usar, a bajo costo y con beneficios de manejo y traslado [1,7,47]. Quizás, en un futuro próximo, podremos tener uno de ellos en nuestras casas, así, si estuviéramos enfermos, sabremos que nos sucede simplemente tomando una muestra de saliva y colocándolo en el *lab-on-a-chip*.

4. CONCLUSIONES

Las aplicaciones existentes basadas en esta tecnología y los proyectos propuestos se consideran como el resultado del crecimiento de la industria tecnológica y del saber científico del siglo XXI en pro de la salud de la humanidad y del entorno ambiental. Cada propuesta es el resultado de la búsqueda exhaustiva de respuestas a las interrogantes que el hombre se ha hecho en relación a la constitución de su cuerpo, su funcionamiento, como le afecta su entorno y las enfermedades crónicas que hasta ahora no ha podido vencer.

Las claras ventajas en cuanto a rapidez del análisis, pequeño tamaño, bajo consumo, fácil transporte y reducción de costos gracias a la producción en masa, son los principales motores del desarrollo de esta tecnología. No cabe la menor duda que estos avances en la tecnología nos depara una mejor calidad de vida.

En cada aplicación se describen varios elementos importantes que intervienen en el diseño e implementación de los *lab-on-a-chip*, tales como técnicas de manipulación de partículas, caracterización de las muestras, cálculo de la fuerza dielectroforética, cálculos de fuerzas y campos externos para

manipular fluidos, influencia geométrica, química y mecánica para el diseño del control de flujo, tecnología de fabricación, entre otros.

Como perspectiva futura resultaría interesante ampliar el tema de los *lab-on-a-chip* en estos aspectos, así como también analizar, desde la teoría de la medida borrosa, específicamente la teoría de la evidencia, el conjunto de las diferentes estrategias dielectroforéticas de separación de partículas para los sistemas *lab-on-a-chip* considerando la información suministrada por expertos en relación a la efectividad de las mismas en diversos escenarios.

5. REFERENCIAS

- [1] Anna J. Tüdős, Geert A. J. Besselink and Richard B. M. SchasfoortG. **“Lab on a chip: Trends in miniaturized total analysis systems for point-of-care testing in clinical chemistry”**. *Lab on a chip*, 2001, Vol I, No 2, pp 83–95. Disponible en Línea: <http://www.rsc.org/Publishing/Journals/LC/article.asp?doi=b106958f>
- [2] R. Durán, A. Ramirez, A. Zehe. **“La aplicación de efectos electrocinéticos como herramienta nanobioelectrónica”**. Internet Electronic Journal. Nanociencia et Moletrónica. Octubre 2003, Vol 1, N° 1, pp 20-34
- [3] Mathias Schulenburg, Cologne. **“La nanotecnología. Innovaciones para el mundo de mañana”**. COMISIÓN EUROPEA, DG Investigación. 2004, pp. 29-45. Disponible en línea: <http://www.bmbf.de/de/nanotechnologie.php>.
- [4] **Lab-on-a-chip**. Disponible en línea: <http://en.wikipedia.org/wiki/Lab-on-a-chip>
- [5] Chien-Chong Hong, Suresh Murugesan, Sanghyo Kim, Gregory Beaucage, Jin-Woo Choi and Chong H. Ahn. **“A functional on-chip pressure generator using solid chemical propellant for disposable lab-on-a-chip”**. *Lab on a Chip*, vol 3, pp 281 – 286, 2003. Disponible en Línea: <http://www.rsc.org/Publishing/Journals/LC/article.asp?doi=b306116g>
- [6] Yonggang Zhu. **“Manufacturing & Materials Technology. Project Leader for Microfluidics”**. Presentación en power point. Disponible en Línea: [http://www.dpi.vic.gov.au/DPI/nrensr.nsf/9e58661e880ba9e44a256c640023eb2e/7c7043e7a3935094ca2573210002449c/\\$FILE/CSIRO_Microfluidics.pdf](http://www.dpi.vic.gov.au/DPI/nrensr.nsf/9e58661e880ba9e44a256c640023eb2e/7c7043e7a3935094ca2573210002449c/$FILE/CSIRO_Microfluidics.pdf)
- [7] Hughes, Michael P. **“Strategies for dielectrophoretic separation in laboratory-on-a-chip systems”**. *Electrophoresis*, 23, pp 2569-2582, 2002.
- [8] L. Cázares, M. Christen, E. Jaramillo, L. Villaseñor y L.E. Zamudio. **“Técnicas actuales de investigación documental”**. México, Editorial Trillas, 2003, pp 18.
- [9] J.L- Massón Guerra. **“INTELIGENCIA COMPETITIVA BASES TEÓRICAS Y REVISIÓN DE LITERATURA”**. Ensayo. Doctorado en Creación, Gestión y Estrategias de Empresas. Universitat Autònoma de Barcelona. 2005
- [10] Hughes, Michael P. **“Nanoelectromechanics in Engineering and Biology”**. UK, CRC PRESS. 2002, pp 1-5.

- [11] Yu-Chong Tai and Siyang Zheng. “**Blood test lab-on-a-chip**”. *Electrónica TFOT The future of things*. 2004. Disponible en Línea: <http://www.tfot.info/articles/39/Blood-Test-Lab-on-a-Chip.html>.
- [12] A. Schoth, R. Jurischka, C. Blatter, I. Tahhan and H. Reinecke (Mayo 2006) “**The evolution of Lab-on-a-chip: Ther Micro-Tele-Biochip**”. *Electrónica Medical Device Technology*.. Disponible en Línea: <http://www.devicelink.com/mdt/archive/06/05/002.html>.
- [13] Dr. Cowen, S and Dr. Legge, C. “**The “lab on a chip” and its impact on drugs discovery**”. Presentado en la Revista Drug Discovery World Fall 2001, pp 51-56. Disponible en Línea: <http://www.ddw-online.com/data/pdfs/the%20lab%20on%20a%20chip.pdf>.
- [14] Jamil El-Ali, Peter K. Sorger and Klavs F. Jensen. “**Cells on chips**”. *Nature. International Weekly Journal of Science*, Nature 442, pp 403-411, Julio 2006 . Disponible en Línea: <http://www.nature.com/nature/journal/v442/n7101/abs/nature05063.html#a1>
- [15] Peter. Ertl. “**Development of Lab-on-a-chip for characterization of human cells**”. Conferencia presentada en el Lab-on-a-chip World Congress 2007, Edinburgh, Mayo 2007.
- [16] H. Craighead. “**Future lab-on-a-chip technologies for interrogating individual molecules.**” *Nature. International Weekly Journal of Science*, Nature 442, pp 387-393, Julio 2006. Disponible en Línea: <http://www.nature.com/nature/journal/v442/n7101/abs/nature05061.html#a1>
- [17] A. van den Berg. “**Profile Albert van den Berg**”. Professor of BIOS, The lab-on-a-chip Group MESA, University of Twente, The Netherlands. *Lab on a chip*. Vol 4, pp 4N-7N, 2004. Disponible en Línea: <http://www.rsc.org/Publishing/Journals/LC/article.asp?doi=b400106k>.
- [18] **Microfluidics**. Disponible en línea: <http://en.wikipedia.org/wiki/Microfluidics>
- [19] H. Wensenk, F. B. López, D. Hermes, W. Verboom, H. Gardenics, D. Reinhoudt and A. van den Berg. “**Measuring reaction kinetics in a lab-on-a-chip by microoil NMR**”. *Lab on a chip*. Vol 5, pp 280-284, 2005. Disponible en Línea: <http://www.rsc.org/Publishing/Journals/LC/article.asp?doi=b414832k>
- [20] G Minas, R.F. Wolffenbittel and J.H Correia. “**A lab-on-a-chip for spectrophotometric análisis of biological fluids**”. *Lab-on-a-chip*. Vol 5, pp 1303-1309, 2005.
- [21] N. R. Wainwright, Ch. River Endosafe and L. Monaco. “**Lab-on-a-Chip Application Development-Portable Test System (LOCAD-PTS)**”. Disponible en Línea: http://www.nasa.gov/mission_pages/station/science/experiments/LOCAD-PTS.html#publications.
- [22] A. Ajdari, N. Bontoux and H. Stone. “Hydrodynamic Dispersion in Shallow Microchannels: the Effect of Cross-Sectional Shape”. *Annals of the New York Academy of Science*. Vol 2, pp 387-392, 2006.
- [23] B. Lapizco Encinas. “**Dielectroforesis de biopartículas utilizando arreglos de estructuras aisladores en microdispositivos.**” Proyecto de investigación. Consultado el 03 de Julio de 2007. Disponible en línea : <http://www.mty.itesm.mx/dia/deptos/iq/Blanca/DEP.htm>.
- [24] J. Auerswald, H. Knapp. “Quantitative assesment of dielectrophoresis as a micro fluidic retention and separation technique for beads and human blood erythrocytes”. *Microelectronic Engineering*. Vol 67-68, pp 879-886, 2003.

- [22] J.H. Nieuwenhuis, M.J. Vellekoop. **“Simulation study of dielectrophoretic particle sorters”**. *Sensors and Actuators B: Chemical*. Vol 103, Sept 2004, pp 331-338. Disponible en Línea: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6THH-4CHJ82K-D&_user=10&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=e368a722f49ea2b9e4f36d12ccf4f647
- [23] J. Auerswald, D. Widmer, N. de Rooij, A. Sigrist, T. Staubli, T. Stökli and H. Knapp. **“Fast immobilization of probe beads by dielectrophoresis-controlled adhesion in a versatile microfluidic platform for affinity assay”**. *Electrophoresis*. Vol 26, pp 3697-3705, 2005.
- [24] Y. Li, K. Kaler. **“Dielectrophoretic fluidic cell fractionation system”**. *Analytica Chimica Acta*. Vol 507, pp 151-161.
- [25] D. Gray, J. Tan, J. Voldman, C. Chen. **“Dielectrophoretic registration of living cells to a microelectrode array”**. *Biosensors and Bioelectronics*. Vol 19, pp 1765-1774, 2004.
- [26] Y. Wakizaka, M. Hakoda, N. Shiragami. **“Effect of electrode geometry on dielectrophoretic separation of cells”**. *Biochemical Engineering Journal*. Vol 20, pp 13-19, 2004.
- [27] B. Lapizco, B. Simmons, E. Cummings, Y. Fintschenko. **“Dielectrophoretic concentration and separation of live and dead bacteria in array of insulators”**. *Annals of the New York Academy of Science*. Vol 76, pp 1571-1579, 2004.
- [28] [31] B. Lapizco, R. Davalos, B. Simmons, E. Cummings, Y. Fintschenko. **“An insulator-based (electrodeless) dielectrophoretic concentrator for microbes in water”**. *Journal of Microbiological Methods*. Vol 62, pp 317-326, 2005.
- [29] A. Sanchis, A.P. Brown, M. Sancho, G. Martinez, J.L. Sebastian, S. Muñoz, J.M. Miranda. **“Dielectric characterization of bacterial cells using dielectrophoresis”**. *Bioelectromagnetics* 28:393-401, 2007. © 2007 Wiley-Liss, Inc.
- [30] S. Prasad, X. Zhang, M. Yang, Y. Ni, V. Parpura, C. Ozcan, M. Ozcan. **“Separation of individual neurons using dielectrophoretic alternative current fields”**. *Journal of Neuroscience Methods*. Vol 135, pp 79-88, 2004.
- [31] S. Prasad, X. Zhang, M. Yang, C. Ozcan, M. Ozcan. **“Neurons as sensors: individual and cascaded chemical sensing”**. *Biosensors and Bioelectronics*. Vol 19, pp 1599-1610, 2004.
- [32] J. Do and Ch. H. Ahn. **“A polymer lab-on-a-chip for magnetic immunoassay with on-chip sampling and detection capabilities”** *Lab on a Chip*. Vol 8, pp 542 – 549, 2008. Disponible en Línea: <http://www.rsc.org/Publishing/Journals/LC/article.asp?doi=10.1039/b715569g>
- [33] R. Irawan, C. Meng Tay, S. Chuan Tjin and C. Yaw Fu. **“Compact fluorescence detection using in-fiber microchannels—its potential for lab-on-a-chip applications”**. *Lab on a Chip*. Vol 6, pp 1095 – 1098, 2006. Disponible en Línea: [http://www.rsc.org/Publishing/Journals/LC/article.asp?](http://www.rsc.org/Publishing/Journals/LC/article.asp?doi=10.1039/b607834f)
- [34] [doi=10.1039/b607834f](http://www.rsc.org/Publishing/Journals/LC/article.asp?doi=10.1039/b607834f).
- [35] A. R. Kopf-Sill. **“Successes and challenges of lab-on-a-chip”**. *Lab on a Chip*. Vol 2, pp 42N–47N, 2002. Disponible en Línea: <http://www.rsc.org/Publishing/Journals/LC/article.asp?doi=10.1039/b206777n>.

- [36] J. G. E. Gardeniers and A. van den Berg. **“Lab-on-a-chip systems for biomedical and environmental monitoring”**. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. Vol 7, 378, pp 1700-1703, 2004.
- [37] H.A. Stone, A.D Stroke, and A. Ajdari. **“Engineering flows and small devices: Microfluidics toward a lab-on-a-chip”**. *Annual Review of Fluid Mechanics*. Vol 36, pp 381-411, 2004.
- [38] Juan E. Riese Jordá. **“Las posibilidades de aplicación de las nanotecnologías al diagnóstico *in vitro*”**. Presentación realizada en el Seminario Nanomedicinas y medicinas innovadoras. Santander, del 14 al 18 de Agosto de 2006. España.
- [39] Curtis D. Chin, Vincent Linder and Samuel K. Sia. **“Lab-on-a-chip devices for global health: Past studies and future opportunities”**. *Lab on a Chip*. Vol 7, pp 41 – 57, 2007. Disponible en Línea: [http://www.rsc.org/Publishing/Journals/LC/article.asp?doi= 10.1039/b611455e](http://www.rsc.org/Publishing/Journals/LC/article.asp?doi=10.1039/b611455e)
- [40] Mauk. MG, Ziober BL, Chen Z, Thompson J, and Bau HH. **“Lab-on-a-chip technologies for oral based cancer screening and diagnostics: capabilities, issues and prospects”**. *Annals of the New York Academy of Science*. pp 467-475, 2007. Disponible en línea: [http://www.nyu.edu/projects/mod/manuscripts/NYAS%20Manuscripts/Mauk,CancerChip\(2007\)nyas_OBD_025.pdf](http://www.nyu.edu/projects/mod/manuscripts/NYAS%20Manuscripts/Mauk,CancerChip(2007)nyas_OBD_025.pdf).
- [41] Ziober B, Mauk MG, Falls EM, Chen Z, Ziober AF and Bau HH. **“Lab-on-a-chip for oral cancer screening and diagnosis”**. *Head and Neck*. pp 111-121, 2008.
- [42] E. Martínez **“Aplicaciones de las nanotecnologías al cáncer”**. Presentación realizada en el Seminario Nanomedicinas y medicinas innovadoras. Santander, del 14 al 18 de Agosto de 2006. España.
- [43] F. Torrealba Anzola, E. León Torres. **“Diseño de un lab-on-a-chip para tratamiento de células oculares”**. Anteproyecto de Tesis Doctoral. Doctorado en Ciencias de la Ingeniería mención Productividad. UNEXPO. Venezuela. 2007
- [44] N. Bontoux, L. Dauphinot, T. Vitalis, V. Studer, Y. Chen, J. Rossier and M. Potier. **“Integrating whole transcriptome assays on a lab-on-a-chip for single cell gene profiling”**. *Lab on a chip*. Vol1, pp 443-450, 2008.
- [45] C. Tropini. **“Living la vida loc(a): A brief insight into the world of “lab-on-a-chip” and microfluidics”**. The Science Creative Quarterly. N° 3, Sept 07- Apr 08. Disponible en línea: <http://www.scq.ubc.ca/living-la-vida-loca-a-brief-insight-into-the-world-of-lab-on-a-chip-and-microfluidics/>.