

Mi experiencia durante y después del Centro de Instrumentos

Dr. Manuel Álvarez-Icaza

Contato Inicial

Si la memoria no me falla, el primer contacto con el Centro de Instrumentos (CI) fue cuando estudiaba la licenciatura en Física, en la Facultad de Ciencias, al tomar una materia optativa sobre el tema de Circuitos Eléctricos. La clase era impartida por el profesor Javier Sierra Vázquez, que ya era parte del Centro de Instrumentos.

A través de Javier conocí a Elfego Ruiz, quien eventualmente nos dio clase de Electrónica 1 como parte de la carrera de Física. Elfego trabajaba en ese entonces en un gran proyecto entre el Instituto de Astronomía y el Centro de Instrumentos, la construcción de un telescopio de 2 m de diámetro, para el Observatorio de San Pedro Mártir. Como estudiantes de licenciatura, proyectos como éste nos parecían impresionantes e importantes.

De un grupo de seis amigos que estudiábamos juntos, cinco empezamos a pasar mas y mas tiempo con el grupo de Electrónica en Astronomía y el CI. Eventualmente, tres de este grupo, Arturo Gamboa, Salvador Cuevas y Armando Solar realizaron su tesis en el Instituto de Astronomía y Gerardo Ávila y yo lo hicimos en el CI. El sexto del grupo, Fernando Alfaro, siguió por el camino de la Biofísica.

Durante esta etapa inicial, Manuel Estévez y Jaime Pimentel llegaron al CI; Manuel después de obtener su maestría en la Universidad de California, en Santa Bárbara y Jaime que pasó un tiempo en Ensenada. Manuel trajo con él un nuevo dispositivo, un micro-controlador (Motorola 6800), con el cual quedamos totalmente impresionados y nos confirmó, al grupo de cinco amigos, las posibilidades para el futuro de la instrumentación electrónica. Jaime Pimentel, por otro lado, nos dio clase de Electrónica 2 y su mensaje fue hacernos pensar en la Electrónica, pero sin olvidar los fundamentos de la Física.

Mi tesis fue sobre transmisión de información usando un láser, no de estado sólido como ahora es muy común, sino un láser de gas He-Ne (Helio-Neón). Javier Sierra me dirigió la tesis y conté con todo el apoyo tanto de él como de todo el CI.

Mi primer empleo

Sin recordar detalles, al graduarme de físico, me incorporé al Centro de Instrumentos como Técnico Académico. Recuerdo, en general, trabajar en proyectos para la educación y la investigación, pero de particular importancia, recuerdo que junto con Jaime Pimentel, nos

interesamos en el área de la instrumentación para fermentaciones. Fuimos motivados por el entusiasmo del Dr. Rodolfo Quintero, investigador entonces del Instituto de Investigaciones Biomédicas.

Mi primera salida

Tratando de moverme hacia una posición mas de frontera en el área de fermentaciones, pronto me di cuenta de la necesidad de ampliar mis conocimientos para su control. Solicité asistir en el Instituto Tecnológico de Massachsetts (MIT) al Departamento de Aeronáutica y Astronáutica, en el área de Instrumentación, Guiado y Control, con la intención de adquirir conocimientos que me permitieran especializarme en el control de fermentaciones.

Después de seguir los cursos requeridos, contacté a Charles Cooney, del Departamento de Ingeniería Química y reconocido experto en el área de Biotecnología, sobre todo en procesos de fermentación. Realicé mi tesis de maestría en su laboratorio; durante su desarrollo entendí lo importante que es para controlar una fermentación, medir y controlar variables como temperatura, pH y nivel de oxígeno disuelto, comúnmente controladas en la mayor parte de los fermentadores comerciales en ese tiempo. Sin embargo, una vez controlados estos parámetros y relativamente fáciles de medir, lo mas importante es controlar el nivel de glucosa y saber la cantidad de biomasa en el fermentador. Ninguna de estas dos variables es fácil de medir, especialmente debido a las condiciones tan agresivas requeridas en la fermentación. El conocimiento de la cantidad de glucosa es particularmente importante, porque si es demasiado baja los microorganismos o mueren o no se reproducen; si es demasiado alta, tampoco se reproducen por un fenómeno llamado represión metabólica, así que para un buen control es necesario mantener la glucosa a un nivel óptimo.

Esto despertó mi interés en medir glucosa, pero durante el desarrollo de mi tesis para lograr el control y la estimación de la glucosa y de la biomasa usamos modelado matemático, junto con medidas de los nutrientes añadidos al fermentador y análisis de los gases de salida, usando un espectrómetro de masas. Aunque el resultado de esta experiencia fue exitoso, era claro que el tipo de instrumentación y computación requeridos no eran de uso común y que básicamente solo podían estar disponibles en instituciones tales como el MIT.

El regreso al Centro de Instrumentos

De regreso en México y en el CI, continuó mi interés en el control de fermentaciones y seguí trabajando en esta área, junto con Jaime Pimentel. Personalmente, yo continué mi interés en medición de glucosa por su importancia en las fermentaciones.

Durante esa época, el Dr. Rodolfo Quintero emigró a la Universidad Autónoma Metropolitana y entonces nuestro principal contacto con respecto a fermentaciones fue el Dr. Enrique Galindo, ahora en el Instituto de Biotecnología, en Cuernavaca.

Para medir glucosa, llegamos a producir un prototipo similar a un medidor de *Yellow Springs Instruments* (YSI), que era el instrumento de referencia en esa época. Tanto este instrumento como el nuestro, eran equipos grandes para usarse sobre un banco de trabajo, pero en ese tiempo apareció en Inglaterra un medidor de glucosa en sangre, del tamaño de un bolígrafo y usando tirillas desechables; el fundamento de la tecnología de este nuevo sistema para medir glucosa es el uso de sustancias denominadas mediadores, que funcionan moviendo electrones del centro activo de las enzimas a electrodos. La nueva tecnología en este dispositivo me pareció con potencial de influenciar fuertemente la forma de medir glucosa,

por lo que investigué como aprender acerca de ella. De esta forma, y nuevamente con el apoyo del CI, acabé como estudiante de doctorado en el Instituto Tecnológico de Cranfield (hoy Universidad de Cranfield, Inglaterra).

Mi segunda salida

Durante mi estancia en Cranfield aprendí acerca de mediadores y su uso y, en general, sobre sensores electroquímicos. También, debido a lo compacto y la portabilidad de los nuevos sensores, surgió en mí la inquietud de desarrollar sensores de glucosa implantables para medir continuamente los niveles de glucosa del cuerpo humano. El número y magnitud de obstáculos para obtener un sensor implantable eran enormes, pero era necesario empezar a resolver una por una; por esta razón mi trabajo de investigación, bajo la dirección de Anthony Turner, fue crear un sensor que pudiera medir durante largo tiempo. La solución se basó en el uso de coulometría, una técnica para consumir toda la glucosa de una muestra y cuantificarla por la integral de la corriente generada electroquímicamente durante el consumo. Logramos medir la glucosa de más de 2 000 muestras sin degradar la respuesta del sensor, pero con el problema de que el mediador debía estar en disolución.

Al terminar el doctorado, aunque mis planes siempre habían sido regresar a México, debido a mejores posibilidades de resolver problemas familiares, fue mejor permanecer en Europa y tuve la suerte de tener un ofrecimiento de incorporarme en un postdoctorado en un instituto de investigación del gobierno de Alemania Federal. Esto también abría la posibilidad de continuar estudiando la forma de solucionar el problema de la pérdida de mediadores debido a su solubilidad.

El Post-Doctorado

El instituto era conocido por las siglas GBF (Gesellschaft für Biotechnologische Forschung), en la ciudad de Braunschweig, Baja Sajonia, donde además de mi interés en el movimiento de electrones del sitio activo de enzimas a electrodos, aprendí sobre ensayos inmunológicos y técnicas de fabricación de la industria electrónica para ser usadas en la fabricación de sensores electroquímicos.

Tuve la suerte de que durante mi estancia en el Instituto, en uno de sus departamentos se logró determinar la estructura molecular de la enzima Glucosa-oxidasa, la enzima más utilizada para sensores electroquímicos de glucosa en esa época.

No me fue posible continuar con esta muy interesante línea de investigación, pues mi estancia en Alemania coincidió con la caída del muro de Berlín y la unificación de las dos Alemanias, por lo que los fondos de investigación del gobierno alemán fueron destinados principalmente a Alemania del Este, limitando el crecimiento de los institutos de investigación en Alemania del Oeste. Afortunadamente, el que fuera director del Centro de Biotecnología de Cranfield, me invitó a participar en una nueva empresa de biotecnología (Enviromed), en Inglaterra, por lo que dejé Alemania después del posdoctorado y me dirigí a Inglaterra nuevamente.

Mi regreso a Gran Bretaña

La llegada a la compañía Enviromed fue muy interesante, no solo desde el punto de vista intelectual, sino también como experiencia laboral. Ahora el mundo académico había quedado atrás y era parte de una pequeña compañía con todas sus peculiaridades, especialmente la responsabilidad en el trabajo, incluyendo muchas áreas y la percepción de la fragilidad financiera.

El principal proyecto era la creación de sensores desechables para la medición de plomo en sangre. Muy interesante no solo por el sensor mismo, sino porque fue mi primer contacto con un producto con la intención de ser comercializado en un área clínica y su fabricación basada en tecnología de impresión de serigrafía.

En esta empresa, participaba también el grupo de personas que hicieron del sensor de glucosa un éxito comercial, lo que me motivó a viajar a Inglaterra. Después de algunos años, este grupo consiguió el apoyo del gobierno escocés para crear una nueva empresa en la ciudad de Inverness, en el norte de Escocia. Tuve la suerte de ser invitado como parte del equipo fundador de esta nueva empresa (*Inverness Medical*).

Inverness Medical de Johnson & Johnson

Esta empresa tenía el objetivo de crear un sensor electroquímico de glucosa en sangre. Nuestro primer reto fue enfrentarnos a tener el primer sistema de medición en producción, aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos, seis meses después de que la compañía comenzó operaciones en Inverness. El sistema salió al mercado bajo el nombre de *Fast Take* y fue comercializado por *LifeScan*, que era parte del grupo de compañías de Johnson & Johnson.

Fast Take fue relativamente exitoso y ayudó a cimentar la relación entre *Inverness Medical* y *LifeScan*, permitiendo que se dieran las condiciones para desarrollar un nuevo sistema de medición más avanzado. Logramos reducir el tiempo de medición a 5 segundos y el tamaño de la muestra de sangre a 1µL. El nuevo sistema se comercializó bajo el nombre de *One Touch Ultra* y resultó un enorme éxito comercial siendo en su tiempo el mejor sistema de medición en el mercado.

Muy importante en este caso, fue no solo que el sistema era lo que se requería en el mercado, sino también fue el entendimiento y el poder de comercialización de *LifeScan* y Johnson & Johnson. En los principales mercados de medición de glucosa en sangre, el modelo de negocio consiste en dar el instrumento de medida sin costo y obtener la ganancia con la venta de las tiritas. Así, para entrar en un mercado, primero hay que dar un gran número de instrumentos a riesgo de que la operación no funcione. La entrega inicial de los instrumentos representa una inversión de varios cientos de millones de dólares, esto es un riesgo que solamente organizaciones del tamaño de Johnson & Johnson puede realizar. Por esta misma razón, el costo del instrumento es sumamente crítico, pues cada incremento de precio se multiplica por cientos de millones.

Otro aspecto crítico de la operación es la producción de las tiritas de medida, pues es muy diferente obtener un sensor que es sensible a una variable en un laboratorio, como es común en el mundo académico, a producir millones de sensores todos ellos iguales. Adicionalmente, cuando el producto es desechable es sumamente difícil analizar los problemas, pues al usar un sensor para probarlo, se destruye y con ello se destruye la evidencia de por qué era diferente.

Sea como fuera, logramos superar todos los retos técnicos y el éxito comercial del *One Touch Ultra* hizo que Johnson & Johnson decidiera

adquirir Inverness Medical, por lo que eventualmente el nombre de la empresa cambio a *LifeScan Scotland*.

Además de la parte técnica, trabajar en una empresa tecnológica de equipo médico trae otras experiencias laborales. Por ejemplo, los aspectos regulatorios en el desarrollo de equipos médicos y la importancia de la propiedad intelectual. Respecto a esto último, es importante notar que el costo de *Inverness Medical* cuando fue adquirido por Johnson & Johnson era de 1,300 millones de dólares, cuando el valor de todo el equipo físico de la compañía era de alrededor de 150 millones de dólares. Siendo esta diferencia el valor del portafolio de patentes de la compañía y el conocimiento y experiencia del personal de la empresa.

El éxito comercial implicó la necesidad de aumentar la eficiencia de la producción, por lo que se cambió a un método de producción continua, similar a los métodos de impresión usados para producir periódicos. Un rollo de material se monta a un extremo de la máquina, pasa por varias estaciones de impresión y secado y se colecta al otro lado de la máquina. Con esto se logró reducción en el costo de producción y aumento en el volumen. Cada lote de producción consistente en dos a cuatro millones de tiritas. En su época de más éxito se llegaron a producir 2 000 millones de tiritas por año, con valor de venta en el mercado de miles de millones de dólares.

Trabajé en esta empresa por 17 años y en 2012 decidí probar nuevas aventuras y trabajar en mis propios proyectos. Así, fundé una compañía con el nombre de *Velofeet*.

Independiente (Velofeet)

Una de las cosas que aprendí durante los muchos años de medir glucosa en sangre, es que esta medida es sumamente valiosa para pacientes padeciendo diabetes tipo 1 y que les permite calcular sus dosis de insulina y mantener niveles de glucosa cercanos a los normales y también llevar una vida cercana a lo normal, además de evitar la hipoglicemia (bajos niveles de glucosa). Por otro lado, más del 90% de las personas sufriendo problemas de control de su glucosa son de tipo 2, no de tipo 1, así que hay una enorme población en el mundo para la que no contamos con las herramientas adecuadas para ayudarles a controlar, de forma natural, sus niveles de glucosa; en gran parte, lo que requieren es ayuda para manejar su alimentación y, en muchos casos, aumentar la cantidad de actividad física.

El problema de la alimentación es muy complejo y aunque en el pasado se trató de reducir de forma simplista a contar calorías, ahora es claro que no todas las calorías son iguales y que ciertos alimentos tienen más consecuencias que otros en nuestra fisiología, por ejemplo, produciendo mayores picos de insulina o bien mayores efectos a nivel neuronal, creando respuestas semejantes a la adicción.

Entonces queda el aumentar la actividad física, pero aquí también parece que la naturaleza no está a nuestro favor. Los humanos tendemos a tratar de realizar todas nuestras actividades utilizando el menor esfuerzo. Entonces, ¿qué se puede hacer para aumentar la actividad física y utilizar las calorías extra que el medio ambiente actual nos proporciona?

En mi opinión, es necesario encontrar algún tipo de gozo en realizar una actividad física. Con el propósito de hacer la actividad física más placentera y accesible en muchas situaciones, he desarrollado un tipo de vehículo propulsado por su usuario que se aproxima en eficiencia a una bicicleta, pero que es mucho más compacto y ligero. El vehículo es controlado por los movimientos naturales del cuerpo al caminar y correr, dejando las manos libres para realizar otras actividades.

Aunque la idea inicial fue ayudar a personas con problemas metabólicos, conforme los prototipos han evolucionado y se han expuesto en diferentes ambientes, ha resultado claro que tiene múltiples aplicaciones para recuperación después de accidentes u operaciones, para asistir a personas con limitaciones al caminar, por ejemplo, por artritis o problemas de circulación en las piernas, así como actividades recreativas. Actualmente, existe una tercera iteración de prototipo, muy cercano a un prototipo de producción y ahora estoy en la búsqueda de formas de empezar una producción piloto.

Influencia del Centro de Instrumentos en mi vida profesional

Quiero terminar este documento reflexionando sobre la influencia del CI y su gente en mi vida profesional.

No me queda duda que le tengo una gran deuda a esta institución por el apoyo que siempre me brindó, como estudiante, tesista, profesional recién egresado, estudiante en el extranjero y profesional de regreso en México. En especial mi agradecimiento a sus directores que guiaron al Centro durante el tiempo que estuve, Héctor del Castillo, Héctor Domínguez y Manuel Estévez.

También el Centro me enseñó una forma de pensar y resolver problemas que he llevado conmigo por muchos años. Resolver los problemas técnicos basado en entenderlos lo más profundamente posible y entenderlos basados en principios básicos, pero a veces usar conocimiento empírico para avanzar con mayor eficiencia. Por lo que no me extraña que ahora sea una institución de investigación y ciencia aplicada.

Me abrió lo ojos para descubrir el poder de la tecnología para resolver problemas y su potencial para el futuro que ahora vemos por todas partes.

También me enseñó a trabajar en lo abstracto y a trabajar con las manos en el mundo físico y no tener miedo a ensuciarse las manos, así como valorar el trabajo de otros más hábiles en el uso de sus manos y herramientas. Desde que dejé el Centro son tantas las veces que he añorado tener acceso a un taller mecánico como el del Centro y la habilidad de aquellos que han trabajado en él, que no podría contarlas.

Ojalá siga formando gente, creando conocimiento y equipos por muchos años.