

## Trabajo de revisión

---

# Dispositivos de microfluídica basados en papel: orígenes, presente y perspectivas

---

RECIBIDO: 19/09/2106

REVISION: 28/09/2016

ACEPTADO: 09/10/2016

**Berli, C. L. A.**

INTEC (UNL-CONICET), Predio CCT-CONICET Santa Fe, RN 168, 3000, Santa Fe

**RESUMEN:** Los dispositivos de microfluídica denominados laboratorios en chips se han consolidado como la nueva tecnología para ensayos de laboratorio y sus aplicaciones continúan expandiéndose. En este ámbito de permanente innovación, el papel ha emergido recientemente como un sustrato de gran interés, particularmente para fabricar dispositivos portables, autónomos y de bajo costo, con aplicaciones en diagnóstico médico, cuidado personal, control de calidad de alimentos y monitoreo ambiental. Los microdispositivos se acoplan además a teléfonos móviles para realizar el análisis y la transmisión de datos, lo cual potencia enormemente su desempeño. En este trabajo se realiza una breve revisión el tema, destacando algunos avances recientes en la investigación, y se discuten las perspectivas para desarrollar la tecnología en nuestra región.

**PALABRAS CLAVES:** Microfluidica, laboratorios en chips, microdispositivos de análisis, biosensores.

**SUMMARY:** *Microfluidic devices supported on paper: Origins, present and perspectives.*

Microfluidic technologies for laboratory assays constitute a well-established field denominated lab-on-a-chip, and its applications are continuously growing. In this context of innovation, paper substrates have recently emerged as materials of much interest for the manufacture of autonomous, portable, and low cost devices addressed to medical diagnostics, point-of-care, food quality control, and environmental monitoring. The connection of paper-based devices to mobile phones enables data analysis and transmission, which strongly enhances the microsystems performance. The subject is briefly reviewed in this work, where some research advances are highlighted, and the perspectives for technical developments in our country are discussed.

**KEY WORDS:** Microfluidics, lab-on-a-chip, analytical microdevices, biosensors

---

## Introducción

En los últimos 20 años hemos sido testigos del origen y evolución de los dispositivos de análisis denominados laboratorios en chips (*lab-on-a-chip*, LOC), microsistemas de análisis total ( $\mu$ TAS) y dispositivos para diagnóstico en puntos de atención (*point-of-care*, POC) (1-4). Los fundamentos de estos desarrollos subyacen en la microfluídica, disciplina que comprende la ciencia y la tecnología de manipulación de fluidos en dispositivos artificiales, donde los canales, válvulas y orificios tienen diámetros menores al milímetro, y los volúmenes involucrados son menores al microlitro (5-8). Más precisamente, el nacimiento de la microfluídica se puede fechar en 1993, cuando se reportó la generación de un chip de silicio con microcanales y electrodos integrados para realizar electroforesis capilar (9). La prueba de concepto de la nueva tecnología tuvo lugar muy rápidamente, al producir avances notables en los ambiciosos proyectos de genómica: mientras que en 1994 se requerían 2 minutos para analizar una muestra de ADN, en 1998 ya se podían analizar simultáneamente 100 muestras en pocos segundos, con una disminución drástica del volumen de reactivos (10). Luego, análogamente a la evolución de la industria electrónica, donde los circuitos integrados disminuyeron el tamaño y aumentaron enormemente la velocidad de procesamiento, las funciones de varios instrumentos de laboratorio fueron siendo integradas en chips de microfluídica (11,12).

Hoy los microsistemas se diseñan para aplicaciones muy variadas en biotecnología, la industria de fármacos, bioquímica, clínica médica, veterinaria, monitoreo ambiental, sistemas de defensa y seguridad (8,13,14). En el área del diagnóstico clínico, se desa-

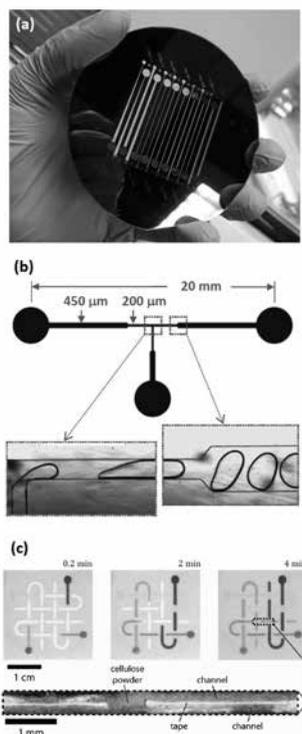
rollan dispositivos para utilizar donde está el paciente, no solamente para el caso de poblaciones aisladas, sino también para emergencias, salas de cirugía, puntos de atención y cuidado personal (15,16). El ejemplo más paradigmático probablemente sea el dispositivo para el manejo integral de la diabetes (17). En este, como en otros desarrollos, el acople a la telefonía móvil agrega las ventajas de conectividad y análisis integral de datos (18), lo que está produciendo un cambio sustancial en la gestión de los sistemas de salud a nivel global (19). En un futuro inmediato, los microsistemas permitirán prevenir diseminación de enfermedades, evaluar resultados de tratamientos y controlar el uso de medicamentos in situ, facilitando considerablemente la asistencia sanitaria.

Si bien LOC,  $\mu$ TAS y POC son la fuerza impulsora y visible del progreso de la microfluídica, se debe notar que en estos 20 años la disciplina ha atravesado con innovaciones a la mayoría de las áreas científicas, y al presente el mercado tecnológico relacionado con la microfluídica crece constantemente (20). Asimismo, los laboratorios de investigación han incrementado enormemente su potencial con la posibilidad de manipular procesos físicos y químicos en sistemas altamente confinados, como reacciones en volúmenes de nano y picolitros (21), células individuales (22), e incluso, moléculas individuales (23). A su vez, estas nuevas facilidades motivan una intensa actividad científica, con la consiguiente generación de nuevos conocimientos, los cuales retroalimentan e impulsan el desarrollo tecnológico de los laboratorios en chips.

En cuanto a los materiales usados como sustrato, inicialmente los chips se fabricaron en silicio (Fig. 1a) y vidrio, utilizando los métodos de la industria de circuitos elec-

trónicos (3,6,24). Un paso importante ocurrió luego con la incorporación de materiales poliméricos (3,6,24), en particular PDMS (Fig. 1b). Esta nueva microfluídica blanda produjo una gran diversificación de aplicaciones, y su uso se expandió a una gran cantidad de laboratorios, debido a que no se requieren salas limpias para su manipulación. La tercera gran ola en la microfluídica, se puede decir, comenzó cuando se publicaron (25-28) los primeros dispositivos fabricados en papel y otros derivados de la celulosa (Fig. 1c). En efecto, estos materiales ofrecen numerosas ventajas: son de gran disponibilidad y bajo costo, facilitan el transporte de fluidos mediante capilaridad,

son compatibles con los sistemas biológicos y permiten la adsorción/desorción de biomoléculas para reacciones enzimáticas, antígeno-anticuerpo y de ácidos nucleicos. La posibilidad de realizar dispositivos autónomos, con lectura mediante teléfonos celulares (18,28), más otras razones que se describen abajo, hicieron que la investigación y desarrollo en el tema se expandan muy rápidamente. Sólo entre octubre 2012 y octubre 2014 se publicaron más de 1000 artículos en revistas indexadas. Trabajos de revisión recientes (29-32) dan detallada cuenta del estado floreciente del área, para el cual se ha acuñado la sigla mPAD (*microfluidic paper-based devices*).



**Figura 1.** Dispositivos de microfluídica en diferentes materiales: (a) Silicio grabado químicamente; cortesía de K. Pierpauli y E. Elizalde. (b) PDMS sobre vidrio, las imágenes destacan la generación y el transporte de microgotas; cortesía de C. Notcovich y C. Ferrari. (c) Papel, construcción en láminas con flujos 3D; Adapted with permission from (26), Copyright (2008) National Academy of Sciences, U.S.A.

### **Microfluídica basada en papel: breve historia**

Probablemente el primer uso del papel en el laboratorio corresponda al tornasol, que se preparaba impregnando un sustrato de celulosa con pigmentos de líquenes (*litmus*); los registros de uso vienen desde más de dos siglos atrás, con usuarios tan notables como el mismísimo Gay-Lussac (1778-1850). Pero el primer registro en forma de artículo científico moderno data de 1866, y corresponde a la detección de ácido úrico que realizó Hugo Schiff sobre papel de filtro impregnado con el reactivo (33). El mismo formato fue usado unos años después para detectar azúcar en la orina, “al lado de la cama del paciente” (34), una idea con unos 150 años de adelanto, en el contexto de lo discutido arriba.

Ya en el siglo XX, en 1937 precisamente, se reporta la demarcación de zonas de reacción mediante parafina (35), y el concepto es usado luego en 1949 para delimitar canales hidrofílicos mediante barreras hidrofóbicas de cera (36); Fig. 2a. En esos años también comenzaba a difundirse en los laboratorios el uso de la cromatografía en papel, y se introducían en el mercado de consumidores las primeras versiones de las tiritas para detectar diabetes (glucosa en orina, más propiamente dicho) (37). Por otra parte, luego de varios hitos de evolución, en 1976 se aprobó en EEUU la comercialización del test de detección temprana de embarazo, lo cual dio un impulso fundamental al desarrollo de los inmunoensayos de flujo lateral (38). Este formato de ensayo es hoy bien conocido por sus ventajas de portabilidad, bajo costo, y simplicidad de uso. No obstante, en esos años no se habían producido mayores progresos en su implementación a otros marcadores, y ello se debe probablemente

al enorme éxito del mercado de los test de embarazo, que concentraba la atención de las empresas del sector, fuertemente protegidas por patentes y derechos de explotación: para tener una mejor idea, en los años 80 se vendía en EEUU un test de embarazo cada 30 segundos. Precisamente, el vencimiento de las patentes en estos últimos años coincide con el incremento de la actividad de investigación y desarrollo en el área, motivados además por la gran demanda de ensayos de bajo costo para programas de salud pública (15,16).

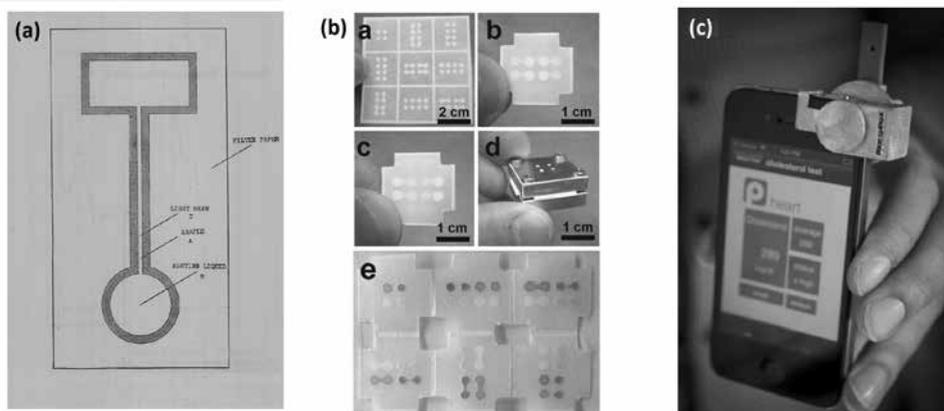
En el siglo XXI, el advenimiento de la microfluídica produjo un renacimiento del tema, pero factores externos también contribuyeron al extraordinario crecimiento que está teniendo el uso de papel y otros derivados de la celulosa como sustrato para microdispositivos de análisis. Una acción de gran influencia tuvo lugar en 2006, cuando la Organización Mundial de la Salud promulgó directivas (39) para desarrollar tecnologías de diagnóstico dirigidas al control y tratamiento en sectores de bajos recursos, que son a su vez las poblaciones mayormente afectadas por las patologías infecciosas. En resumen, el documento instruye que el test de diagnóstico ideal debe ser ASSURED (*affordable, sensitive, specific, user-friendly, rapid, equipment-free, deliverable*). El papel efectivamente cumple con todos estos requisitos, y agrega otros como las facilidades de manipulación y de desecho. Inmediatamente vinieron los primeros dispositivos basados en papel (Fig. 2b), impulsados por la asociación sin fines de lucro *Diagnostics for all* (40). El motor científico de este programa reside en el grupo de George Whitesides de la Universidad de Harvard, uno de los fundadores de la microfluídica, y pioneros en el uso del papel (25-27). Actualmente se repor-

tan balances muy positivos de la puesta en acción de los dispositivos en situaciones reales (41). Cabe mencionar que los requerimientos ASSURED se plantean además para uso en situaciones de emergencia por catástrofes ambientales, meteorológicas, o de conflictos armados, donde se requieren determinaciones en tiempo real y procedimientos muy simplificados.

Otro factor a destacar es la convergencia de estos desarrollos con el área bien establecida de los biosensores (42), con los cuales comparten un objetivo conceptual: dispositivos compactos de análisis que incorporan un elemento de reconocimiento biológico asociado a un sistema de transducción para procesar la señal producida por la interacción con el analito. A lo que se puede agregar la búsqueda de especificidad, alta sensibilidad y corto tiempo de respuesta. Hoy la integración de la microfluídica y los biosensores (43) produce una poderosa sinergia para innovar sobre las

técnicas tradicionales, permitiendo acoplar componentes fluidicos, químicos, biológicos, electrónicos y ópticos en una única plataforma. En cualquier caso, el acople a la telefonía celular parece ser hoy la tendencia dominante (Fig. 2c).

Un aspecto que favorece la difusión de los mPAD es la manufactura relativamente simple de los dispositivos, con procesos que pueden ser llevados a cabo en laboratorios convencionales. Asimismo, los sustratos utilizados son de fácil disponibilidad, como membranas de nitrocelulosa, papeles cromatográficos y de filtro. La arquitectura de los dispositivos puede ser sin embargo bastante compleja, pues la superposición de diferentes láminas permite implementar esquemas en dos y tres dimensiones, rígidos o flexibles, y eventualmente plegables, de modo que se pueden integrar varias operaciones en el mismo dispositivo. Información detallada y comparativa de las técnicas de fabricación se encuentra en trabajos muy recientes (44,45).



**Figura 2.** (a) Primer registro de canales grabados en papel. *Reprinted with permission from (36). Copyright (1949) American Chemical Society.* (b) Ejemplo de mPAD, las letras indican la secuencia de pasos en su operación. *Reprinted with permission from (28). Copyright (2011) American Chemical Society.* (c) Chip basado en papel (rojo) acoplado a un teléfono celular utilizado como lector, analizador y trasmisor de datos (18). *Reproduced by permission of The Royal Society of Chemistry. Copyright © 2014 RSC.*

Finalmente, la combinación de todos estos factores produjo un enorme impulso de la actividad científica en el área, haciendo que la microfluídica basada en papel incremente su potencial y explore sistemas cada vez más diversos, más allá de los dispositivos de diagnóstico. La lista de ejemplos es sorprendente, y va desde la generación de microgotas hasta el cultivo de células; para ello se recomiendan las excelentes recopilaciones disponibles en la literatura (29-32).

### **Modelado y diseño de dispositivos**

La generación de nuevos ensayos implica importantes esfuerzos de desarrollo, dado la necesidad de incorporar nuevos materiales, optimizar esquemas de reacción, mejorar la sensibilidad, acoplar detecciones cuantitativas, y finalmente integrar todos estos aspectos para lograr el rendimiento adecuado del dispositivo. Y el esfuerzo es mayor si las tareas se realizan de modo puramente experimental. Por lo tanto, contar con herramientas de modelado y diseño que permitan reducir los costos de insumos y los tiempos de desarrollo resulta clave para la implementación efectiva de esta tecnología en el país. A continuación se describen algunos avances en este sentido, obtenidos en las líneas de trabajo de nuestro grupo de investigación. Para la descripción se divide el problema de la siguiente manera: el transporte y control de los fluidos, las reacciones de captura del marcador específico, y luego los aspectos ingenieriles del dispositivo completo.

#### *Trasporte de fluidos*

Desde el punto de vista físico, el papel y la nitrocelulosa son medios porosos hidrofílicos, y por lo tanto permiten el transporte de fluidos en su interior mediante capilari-

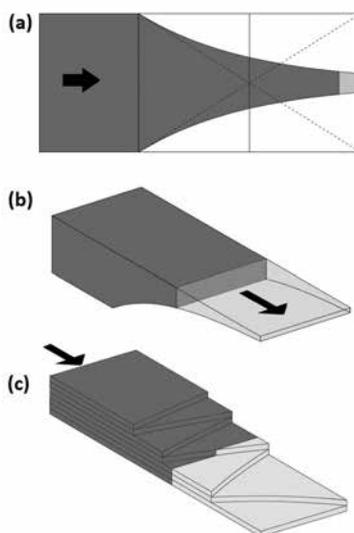
dad. La posibilidad de obtener dispositivos autónomos, que no requieren bombeo externo, es un objetivo altamente deseable en microfluídica. Sin embargo, el beneficio del transporte pasivo plantea un desafío de diseño: el flujo en el dispositivo se debe programar de antemano, teniendo en cuenta los requerimientos de todas las operaciones a realizar en el chip, pues la velocidad no se puede manipular durante ensayo. En efecto, el transporte capilar resulta del balance entre la presión de Laplace generada en la interface líquido-aire dentro de los poros y la resistencia hidrodinámica de la matriz porosa (46). El flujo resultante está regido por tres factores principales: las propiedades fisicoquímicas de las interfaces, las características de la microestructura, y la geometría del dominio de flujo.

Esto da lugar a diferentes estrategias para programar la dinámica de imbibición capilar. Por un lado, para una dada forma geométrica, se utilizan diferentes tipos de reguladores pasivos de la velocidad, los cuales consisten en el agregado de compuestos al papel (47), la incorporación de retardadores (48), o la modificación de la permeabilidad en lugares específicos (49). Algunos sistemas con válvulas activas (eléctricas (50) y magnéticas (51)) han sido también propuestos para ajustar los flujos, pero requieren fuentes de poder y una intervención externa durante la operación.

Por otro lado, para un dado sustrato, se utilizan diferentes geometrías que incluyen formas rectangulares (52), trapezoidales (53), radiales (54), y combinaciones de ellas (52-55). El procedimiento normalmente consiste en definir una forma y luego calcular, o medir, la cinemática de imbibición. El cálculo inverso, es decir, predecir la geometría que confiere una determinada diná-

mica de flujo, involucra un problema matemático más complejo que hemos estudiado últimamente (56). En particular, el cálculo se simplifica bastante en sustratos como el papel, donde la presión capilar no cambia lo largo del dominio flujo. Luego propusimos utilizar el método para el diseño de geometrías con una velocidad de flujo preprogramada (57). Los cálculos se validaron con prototipos experimentales fabricados especialmente. A manera de ejemplo, la Fig. 3 muestra las diferentes formas que

puede tener el sustrato para satisfacer una prescripción simple: que la velocidad del fluido sea constante en el frente de avance. Cabe recordar que si el área transversal del sustrato es uniforme, la velocidad decrece con la inversa de la distancia recorrida por el fluido. El resultado general es que el modelo fluido dinámico desarrollado (57) permite diseñar geometrías con un control preciso de la cinemática de imbibición del fluido, lo cual asegura el manejo y la reproducibilidad de los tiempos de ensayo.



**Figura 3.** Diferentes configuraciones geométricas que puede tener un sustrato para que el frente de imbibición se mueva a velocidad constante. En todos los casos hay un decrecimiento exponencial del área transversal: (a) en el plano, (b) fuera del plano y (c) plegado; cortesía de E. Elizalde

#### *Reacciones en flujo lateral*

Dentro de la gran variedad de dispositivos de microfluídica basados en papel, los ensayos de flujo lateral tienen una gran demanda para la detección de diversos indicadores bioquímicos en el campo de la salud humana y animal (38). Se observa hoy una creciente actividad en el desarrollo de nuevas aplicaciones, más allá de los

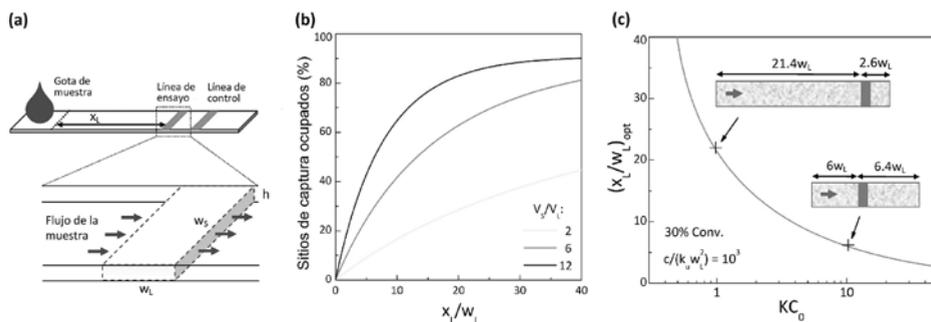
clásicos test de inmunocromatografía. No obstante, muchas cuestiones centrales se exploran aún de manera empírica, como por ejemplo la eficiencia de captura de analitos en función de la velocidad del fluido. Desde luego existen modelos numéricos rigurosos para abordar los problemas de transporte de especies con reacción química en geometrías arbitrarias (58-60), pero su imple-

mentación requiere cálculo computacional y usuarios expertos. En este sentido, hemos trabajado en la elaboración de un modelo matemático relativamente simple, de solución analítica, el cual es capaz de describir cuantitativamente los procesos de transporte y reacción química en dispositivos de análisis basados en flujo lateral (61).

La Fig. 4a muestra el dominio de estudio, el cual corresponde a la zona de detección de un ensayo típico. Allí el analito ingresa a la concentración  $C_0$  y reacciona en sitios de captura fijos en la membrana, donde tiene lugar una reacción de tipo antígeno-anticuerpo con constante de equilibrio  $K$ . La formulación incluye el flujo capilar de la muestra, cuya velocidad en la línea de captura es  $u_L = c/x_L$  ( $c \sim$  de  $1 \text{ mm}^2/\text{s}$  para agua en nitrocelulosa). Las predicciones se validaron con simulaciones numéricas del problema completo (61). A manera de ilustración, la Fig. 4b muestra el nivel de captura de analito en función de la distancia a la que se ubica la línea de detección. Se observa allí la competencia entre las velocidades del flujo y de reacción: si la muestra pasa muy rápido ( $x_L$  pequeño), el analito no tiene sufi-

ciente tiempo para reaccionar; por el contrario, distancias  $x_L$  más largas mejoran la captura, pero insumen mayor volumen de muestra y prolongan el tiempo de ensayo.

Este aspecto es simple pero particularmente importante en el diseño dado que, como se explicó arriba, el flujo capilar no podrá ajustarse una vez que el dispositivo esté construido. Más aún, es posible realizar cálculos de optimización basados en el modelo (62), para predecir por ejemplo cuál es la posición  $x_L$  que asegura un mínimo consumo de muestra para un dado nivel de captura, como muestra la Fig. 4c. Allí se ven resultados que no son intuitivos a priori: en el ensayo con  $KC_0 = 1$ , la mayor parte del volumen de la muestra se requiere para alcanzar la línea de captura y no para pasar a través de ella. En resumen, el modelo describe muy satisfactoriamente la dinámica de la reacción antígeno-anticuerpo en función de los parámetros clave del sistema: velocidad de flujo, velocidad de reacción, volumen de muestra reaccionante y concentración de analito. Se obtiene así una herramienta práctica para el diseño y puesta a punto de nuevos biosensores de microfluídica.

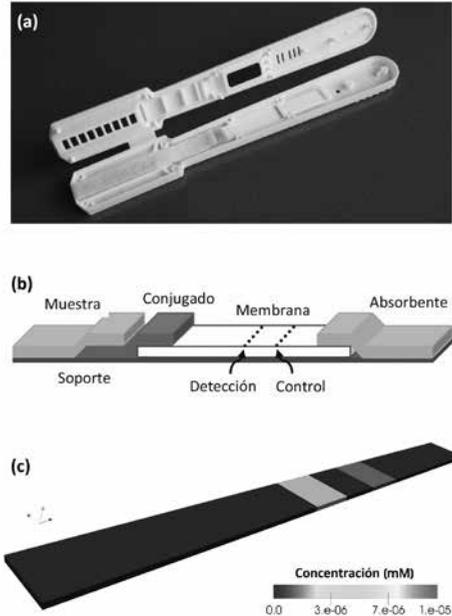


**Figura 4.** (a) Representación esquemática de un ensayo de flujo lateral, destacando la zona de captura del analito. (b) Nivel de captura del analito en función de la distancia de  $x_L$ . (c) Posición óptima de la línea de captura en función de la concentración de analito, ilustrando las dimensiones reales en dos casos particulares.

### Simulación del dispositivo completo

El concepto de prototipo numérico utilizado en simulación computacional (63,64) permite correr ensayos virtuales, donde se pueden evaluar diferentes situaciones operacionales hasta encontrar un resultado óptimo de geometrías, materiales y rendimiento. Esta metodología, propia del desarrollo de las nuevas micro y nanotecnologías, permite un ahorro sustancial de tiempo y recursos, al facilitar el camino que va desde el diseño hasta el prototipo real. En este sentido estamos trabajando en el desarrollo de prototipos numéricos de inmunoensayos de flujo lateral, abarcando el dispositivo completo (Fig. 5a). Se consideran todas las secciones que constituyen un dispositivo típico, como ilustra la Fig. 5b, con las propiedades de los materia-

les y las dimensiones características. Básicamente se trata de la solución simultánea de un modelo fluidodinámico de imbibición capilar, un modelo de transporte de materia, y un modelo de reacciones químicas. El problema completo se resuelve utilizando el método de elementos finitos, en un software de desarrollo local (65). La Fig. 5c muestra un ejemplo de visualización de resultados. Se requieren agregar algunas etapas de cálculo aún, por ejemplo la transducción de concentración de especies químicas en una señal óptica o eléctrica, para simular la integración de dispositivos de lectura. Los resultados preliminares son prometedores, mostrando la factibilidad de ajustar los diferentes parámetros operativos para optimizar la ingeniería global del dispositivo.



**Figura 5.** (a) Típico dispositivo de ensayo basado en flujo lateral: test de embarazo disponible en el mercado local. (b) Esquema de las diferentes secciones que constituyen el dominio de flujo. (c) Simulación computacional del ensayo completo; cortesía de P. Kler.

### **Innovación tecnológica de los dispositivos**

Los dispositivos de microfluídica basados en papel han evolucionado rápidamente hasta ser competitivos con otros sistemas de análisis más sofisticados. No obstante, esta presión de evolución plantea dos requerimientos que pueden atentar con su formato ideal de total autonomía y simplicidad de uso: el incremento de la sensibilidad (para marcadores que se hallan en concentraciones muy bajas) y la incorporación de detecciones cuantitativas (para diagnósticos que dependen del nivel del marcador). La solución más directa para ambos problemas prevé el acople a dispositivos externos, dado que es técnicamente muy desafiante de otro modo, como muestran los varios esfuerzos realizados para incluir determinaciones cuantitativas y al mismo tiempo mantener el formato de lectura “a ojo desnudo” (66).

En cuanto a la sensibilidad (mínima cantidad de moléculas a detectar), más allá de los límites físicos que tienen los mecanismos de transducción de señales, existen límites (bio)químicos asociados a las reacciones de captura. En el caso de las reacciones antígeno-anticuerpo incluidas en el modelo de la sección anterior, el límite de detección viene dado por el producto  $KC_0$ , y los menores valores logrados con ensayos de flujo lateral convencionales son del orden de  $10^{-2}$ . Por esta razón cobra importancia la pre-concentración de la muestra, y diferentes mecanismos de pre-tratamiento están hoy bajo estudio (67). En particular se desea pre-concentrar en línea, es decir, en el propio dispositivo, para lo cual ya se están reportando ejemplos posibles (68). Pero un salto notable lo ha dado recientemente la pre-concentración en

línea mediante isotacoforesis, al mostrar un incremento de la sensibilidad de dos órdenes de magnitud (69). Efectivamente, la incorporación de operaciones actuadas eléctricamente cobra interés, pues la fácil integración de electrodos en papel permite la implementación de técnicas electrofóreticas (70) y fraccionamiento en flujo por campo eléctrico (71), por ejemplo, lo cual amplía aún más el espectro de aplicaciones de los mPAD.

En cuanto a las detecciones cuantitativas, precisamente la posibilidad de incorporar electrodos a los sustratos de papel hace que el sensado electroquímico sea uno de los métodos más desarrollados (72-74). El acople relativamente simple a interfaces portables de lectura externa es un área de convergencia con la tecnología de biosensores, y por lo tanto de gran proyección. El otro método de preferencia es el de detección óptica, que puede realizarse mediante cámaras digitales convencionales, escaners de escritorio, o preferentemente con teléfonos celulares (18,27,75-77). Estos últimos incorporan sistemas ópticos de alto rendimiento, permitiendo a su vez el análisis de datos (78) y la comunicación con las redes de información (18,27,77). Como se mencionó antes, la integración de la telefonía móvil está facilitando a la adopción de la tecnología de microdispositivos de ensayo por parte de la sociedad, pero al mismo tiempo está impulsando formas totalmente nuevas de gestionar las cuestiones sanitarias (19).

### **Perspectivas en nuestra región**

El desarrollo de biosensores y dispositivos de ensayo como los mPAD es cada vez más necesario para diversas demandas de nuestro medio. Por una parte, la región Litoral padece cada vez más enfermedades

infecciosas de transmisión, para lo cual se requieren sistemas portables y capaces de detectar en tiempo real los indicadores bioquímicos correspondientes, como en el caso del dengue. Asimismo, para enfermedades ya endémicas, es preciso desarrollar algunos sistemas de diagnóstico rápidos y sencillos, pero a la vez cuantitativos, como en el caso de la toxoplasmosis en pacientes embarazadas. Por otra parte, nuestra pertenencia a la pampa húmeda hace que la economía dependa principalmente de la agroindustria, donde son también requeridos dispositivos de ensayos para una larga lista de necesidades: principalmente para uso veterinario en salud animal (brucelosis, por ejemplo), pero también para detección de plagas en cultivos, monitoreo de antibióticos en alimentos, o residuos de pesticidas en agua, para mencionar algunos casos típicos.

En línea con estas necesidades, el plan Argentina Innovadora 2020 del MinCyT incluye al desarrollo de dispositivos y técnicas para el diagnóstico de enfermedades infecciosas como uno de los temas estratégicos en el sector salud, y forma parte de las actividades programadas del Plan Operativo: nuevos materiales para desarrollar instrumentos y sistemas que permitan una detección rápida de enfermedades infecciosas, y desarrollo de kits de diagnóstico para enfermedades infecciosas. De modo que es imperioso realizar progresos y motivar el crecimiento de estos desarrollos que pueden dar soluciones a problemas muy sensibles de la comunidad, no sólo para ayudar a satisfacer necesidades básicas de asistencia sanitaria, sino también para mejorar las economías locales, y en definitiva la calidad de vida en nuestra región.

### Agradecimientos

El autor agradece el soporte económico de la UNL y el CONICET. Esta investigación es realizada en el marco de los siguientes proyectos: CAI+D 78-5012011010010-0, UNL; PIP 112-201201-00363, CONICET.

### Referencias

1. Knight J. 2002. Honey, I shrunk the lab. *Nature* **418**, 474.
2. Reyes D.R., Iossifidis D., Auroux P.A., Manz A. 2002. Micro Total Analysis Systems. 1. Introduction, Theory, and Technology. *Anal. Chem.* **74**, 2623.
3. Oosterbroek R., van den Berg A. 2003. "Lab-on-a-Chip: Miniaturized Systems for (BIO) Chemical Analysis and Synthesis". Elsevier (Amsterdam).
4. Walt D.R. 2005. Miniature analytical methods for medical diagnosis. *Science* **308**, 217.
5. Stone H.A., Stroock A.D., Adjari A. 2004. Engineering flows in small devices: microfluidics toward lab-on-a-chip. *Annu. Rev. Fluid Mech.* **36**, 381.
6. Tabeling P. 2005. "Introduction to Microfluidics". Oxford University Press (New York).
7. Squires T.M., Quake S.R. 2005. Microfluidics: fluid physics at the nanoliter scale. *Rev. Modern Phys.* **77**, 977.
8. Whitesides G.M. 2006. The origins and the future of microfluidics. *Nature*, **442**, 367.
9. Harrison D.J., Fluri K., Seiler K., Fan Z., Effenhäuser C., Manz A. 1993. Micromachining a miniaturized capillary electrophoresis-based chemical analysis system on a chip. *Science*, **261**, 895.
10. Freemantle M. 1999. Downsizing Chemistry. *Chem. & Eng. News*, **77**, 27.
11. Thorsen T., Maerkl S.J., Quake S.R. 2002. Microfluidic large-scale integration. *Science* **298**, 580.

12. Pal R., Yang M., Lin R., Johnson B.N., Srivastava N., Razzacki S.Z., Chomistek K.J., Heldsinger D.C., Haque R.M., Ugaz V.M., Thwar P.K., Chen Z., Alfano K., Yim M.B., Krishnan M., Fuller A.O., Larson R.G., Burke D.T., Burns M.A. 2005. An integrated microfluidic device for influenza and other genetic analyses. *Lab Chip* **5**, 1024.
13. Mark D., Haeberle S., Roth G., von Stetten F., Zengerle R. 2010 Microfluidic lab-on-a-chip platforms: requirements, characteristics and applications. *Chem. Soc. Rev.* **39**, 1153.
14. Sackmann E.K., Fulton A.L., Beebe D.J. 2014. The present and future role of microfluidics in biomedical research. *Nature* **507**, 181.
15. Yager P., Edwards T., Fu E., Helton K., Nelson K., Tam M.R., Weigl B.H. 2006. Microfluidic diagnostic technologies for global public health. *Nature* **442**, 412.
16. Chin C.D., Linder V., Sia S.K. 2007. Lab-on-a-chip technology for global health: Past studies and research opportunities. *Lab Chip* **7**, 41.
17. Guy R. 2016. Managing diabetes through the skin. *Nature Nanotechnology* **11**, 423.
18. Erickson D., O'Dell D., Jiang L., Oncescu V., Gumus A., Lee S., Mancuso M., Mehta S. 2014. Smartphone technology can be transformative to the deployment of lab-on-chip diagnostics. *Lab Chip* **14**, 3159.
19. [http://www.who.int/goe/publications/goe\\_mhealth\\_web.pdf](http://www.who.int/goe/publications/goe_mhealth_web.pdf) (2011)
20. <https://www.psmarketresearch.com/press-release/microfluidic-devices-market> (2016)
21. de Mello A. 2006. Control and detection of chemical reactions in microfluidic systems. *Nature* **442**, 394.
22. El-Ali J., Sorger P.K., Jensen K.F. 2006. Cells on chips. *Nature* **442**, 403.
23. Craighead H. 2006 Future lab-on-a-chip technologies for interrogating individual molecules. *Nature* **442**, 387.
24. Hardt S., Schönfeld F. 2007. "Microfluidic Technologies for Miniaturized Analysis Systems". Springer (New York).
25. Martinez A.W., Phillips S.T., Butte M.J., Whitesides G.M. 2007. Patterned paper as a platform for inexpensive, low-volume, portable bioassays. *Angew. Chem. Int. Ed.* **46**, 1318.
26. Martinez A.W., Phillips S.T., Whitesides G.M. 2008. Three-dimensional microfluidic devices fabricated in layered paper and tape. *PNAS* **105**, 19606.
27. Martinez A.W., Phillips S.T., Carrilho E., Thomas III S.W., Sindi H., Whitesides G.M. 2008. Simple Telemedicine for Developing Regions: Camera Phones and Paper-Based Microfluidic Devices for Real-Time, Off-Site Diagnosis. *Anal. Chem.* **80**, 3699.
28. Liu H., Crooks R.M. 2011. Three-Dimensional Paper Microfluidic Devices Assembled Using the Principles of Origami. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 17564.
29. Li X., Ballerini D.R., Shen W. 2012. A perspective on paper-based microfluidics: Current status and future trends. *Biomicrofluidics* **6**, 011301.
30. Yetisen A.K., Akram M.S., Lowe C.R. 2013. Paper-based microfluidic point-of-care diagnostic devices. *Lab Chip* **13**, 2210.
31. Hu J., Wang S.Q., Wang L., Li F., Pingguan-Murphy B., Lu T.J., Xu J. 2014. Advances in paper-based point-of-care diagnostics. *Biosensors and Bioelectronics* **54**, 585
32. D.M. Cate, J.A. Adkins, J. Mettakoonpitak, C.S. Henry (2015) Recent developments in paper-based microfluidic devices. *Anal. Chem.* **87**, 19.
33. Schiff H. 1866. Eine neue Reihe organischer Diamine. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **140**, 92.
34. Oliver G. 1883. On bedside urinary tests: detection of sugar in the urine by means of test papers. *Lancet* **121**, 858.
35. Yagoda H. 1937. Applications of confined spot tests in analytical chemistry. *Anal. Chem.* **9**, 79.
36. Müller R.H., Clegg D.L. 1949. Automatic paper chromatography. *Anal. Chem.* **21**, 1123.
37. Free A.H., Adams E.C., Kercher M.L., Free H.M., Cook M.H. 1957. Simple specific test for

urine glucose. *Clin. Chem.* **3**, 163.

- 38.** Wong R., Tse H. (eds) 2009. "Lateral Flow Immunoassay". Humana Press (New York).
- 39.** [http://www.who.int/std\\_diagnostics](http://www.who.int/std_diagnostics) (2006)
- 40.** <http://dfa.org> (2007)
- 41.** Kumar A.A., Hennek J.W., Smith B.S., Kumar S., Beattie P., Jain S., Rolland J.P., Stossel T.P., Chunda-Liyoka C., Whitesides G.M. 2015. From the Bench to the Field in Low-Cost Diagnostics: Two Case Studies. *Angew. Chem. Int. Ed.* **54**, 5836.
- 42.** Cooper J., Cass T. 2004. "Biosensors". Oxford University Press (New York).
- 43.** Prakash S., Pinti M., Bhushan B. 2012. Theory, fabrication and applications of microfluidic and nanofluidic biosensors. *Phil. Trans. R. Soc. A* **370**, 2269.
- 44.** Xia Y., Sin J., Li Z. 2016. Fabrication techniques for microfluidic paper-based analytical devices and their applications for biological testing: A review. *Biosensors and Bioelectronics* **77**, 774.
- 45.** Jiang X., Fan Z.H. 2016. Fabrication and Operation of Paper-Based Analytical Devices. *Annu. Rev. Anal. Chem.* **9**, 203.
- 46.** Masoodi R., Pillai K.M. (eds) 2012. "Wicking in Porous Materials: Traditional and Modern Modeling Approaches". CRC Press (New York).
- 47.** Lutz B., Liang T., Fu E., Ramachandran S., Kauffmana P., Yager P. 2013. Dissolvable fluidic time delays for programming multi-step assays in instrument-free paper diagnostics. *Lab Chip* **13**, 2840.
- 48.** Toley B.J., MacKenzie B., Liang T., Buser J.R., Yager P., Fu E. 2013. Tunable-delay shunts for paper microfluidic devices. *Anal. Chem.* **85**, 11545.
- 49.** Shin J.H., Park J., Kim S.H., Park J.K. 2014. Programmed sample delivery on a pressurized paper. *Biomicrofluidics* **8**, 054121.
- 50.** Koo C.K.W., He F., Nugen S.R. 2013. An inkjet-printed electrowetting valve for paper-fluidic sensors. *Analyst* **138**, 4998.
- 51.** Li X., Zwanenburga P., Liu X. 2013. Magnetic timing valves for fluid control in paper-based microfluidics. *Lab Chip* **13**, 2609.
- 52.** Fu E., Ramsey S.A., Kauffman P., Lutz B., Yager P. 2011. Transport in two dimensional porous media. *Microfluid Nanofluid* **10**, 29.
- 53.** Mendez S., Fenton E.M., Gallegos G.R., Petsev D.N., Sibbett S.S., Stone H.A., Zhang Y., Lopez G.P. 2010. Imbibition in porous membranes of complex shape: quasi-stationary flow in thin rectangular segments. *Langmuir* **26**, 1380.
- 54.** Wang X., Hagen J.A., Papautsky I. 2013. Paper pump for passive and programmable transport. *Biomicrofluidics* **7**, 014107.
- 55.** Shou D., Ye L., Fan J., Fu K., Mei M., Wang H., Chen Q. 2014. Geometry-induced asymmetric capillary flow. *Langmuir* **30**, 5448.
- 56.** Elizalde E., Urteaga R., Koropecki R.R., Berli C.L.A. 2014. The inverse problem of capillary filling. *Phys. Rev. Lett.* **112**, 134502.
- 57.** Elizalde E., Urteaga R., Berli C.L.A. 2015. Rational design of capillary-driven flows for paper-based microfluidics. *Lab Chip* **15**, 2173
- 58.** Squires T.M., Messinger R.J., Manalis S.R. 2008. Making it stick: convection, reaction and diffusion in surface-based biosensors. *Nature Biotechnology* **26**, 417.
- 59.** Parsa H., Chin C.D., Mongkolwisetwara P., Lee B.W., Wang J.J., Sia S.K. 2008. Effect of volume- and time-based constraints on capture of analytes in microfluidic heterogeneous immunoassays. *Lab Chip* **8**, 2062.
- 60.** Hansen R., Bruus H., Callisen T.H., Hassager O. 2012. Transient convection, diffusion, and adsorption in surface-based biosensors. *Langmuir* **28**, 7557.
- 61.** Berli C.L.A., Kler P.A. 2016. A quantitative model for lateral flow assays, *Microfluid Nanofluid* **20**, 104.
- 62.** Berli C.L.A., Kler P.A. 2016. Model-based design of lateral flow biosensors. mTAS 2016 (The 20th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences),

9-14 October 2016, Dublin, Ireland. En prensa.

- 63.** Erickson D. 2005. Towards numerical prototyping of labs-on-chip: modeling for integrated microfluidic devices. *Microfluid Nanofluid* **1**, 301.
- 64.** Kler P.A., Berli C.L.A., Guarnieri F.A. 2010. Numerical prototyping of microfluidic chips for multidimensional electrophoretic separations. *mTAS 2010 (The 14th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences)*, 3-7 October 2010, Groningen, The Netherlands, pp. 1061-1063
- 65.** Kler P.A., Dalcin L.D., Paz R.R., Tezduyar T.E. 2013. SUPG and discontinuity-capturing methods for coupled fluid mechanics and electrochemical transport problems. *Comput Mech* **51**, 171.
- 66.** Fu E. 2014. Enabling robust quantitative readout in an equipment-free model of device development. *Analyst* **139**, 4750.
- 67.** Tang R.H., Yang H., Choi J.R., Gong Y., Feng S.S., Pingguan-Murphy B., Huang Q.S., Shi J.L., Mei Q.B., Xu F. 2016. Advances in paper-based sample pretreatment for point-of-care testing. *Critical Rev. Biotechnol.* En prensa. DOI: 10.3109/07388551.2016.1164664.
- 68.** Chiu R.Y.T., Jue E., Yip A.T., Berg A.R., Wang S.J., Kivnick A.R., Nguyen P.T., Kamei D.T. 2014. Simultaneous Concentration and Detection of Biomarkers on Paper. *Lab Chip* **14**, 3021.
- 69.** Moghadam B.Y., Connelly K.T., Posner J.D. 2015. Two orders of magnitude improvement in detection limit of lateral flow assays using isotachopheresis. *Anal. Chem.* **87**, 1009.
- 70.** Luo L., Li X., Crooks R.M. 2014. Low-Voltage Origami-Paper-Based Electrophoretic Device for Rapid Protein Separation. *Anal. Chem.* **86**, 12390.
- 71.** Hong S., Kwak R., Kim W. 2016. Paper-Based Flow Fractionation System Applicable to Pre-concentration and Field-Flow Separation. *Anal. Chem.* **88**, 1682.
- 72.** Maxwell E.J., Mazzeo A.D., Whitesides G.M. 2013. Paper-based electroanalytical devices for accessible diagnostic testing. *MRS Bulletin* **38**, 309.
- 73.** Liu B., Du D., Hua X., Yu X.Y., Lin Y. 2014. Paper-Based Electrochemical Biosensors: From Test Strips to Paper-Based Microfluidics. *Electroanalysis* **26**, 1214.
- 74.** Adkins J., Boehle K., Henry C. 2015. Electrochemical paper-based microfluidic devices. *Electrophoresis* **36**, 1811.
- 75.** Shen L., Hagen J.A., Papautsky I. 2012. Point-of-care colorimetric detection with a smartphone. *Lab Chip* **12**, 4240.
- 76.** Christodouleas D.C., Nemiroski A., Kumar A.A., Whitesides G.M. 2015. Broadly Available Imaging Devices Enable High-Quality Low-Cost Photometry. *Anal. Chem.* **87**, 9170.
- 77.** Laksanasopin T., Guo T.W., Nayak S., Sridhara A.A., Xie S., Olowookere O.O., Cadinu P., Meng F., Chee N.H., Kim J., Chin C.D., Munyazesa E., Mugwaneza P., Rai A.J., Mugisha V., Castro A.R., Steinmiller D., Linder V., Justman J.E., Nsanzi- mana S., Sia S.K. 2015. A smartphone dongle for diagnosis of infectious diseases at the point of care. *Science Translational Medicine* **7**, 273.
- 78.** Dell N.L., Venkatachalam S., Stevens D., Yager P., Borriello G. 2011. Towards a Point-of-Care Diagnostic System: Automated Analysis of Immunoassay Test Data on a Cell Phone, *MobiSys'11 (Compilation Proceedings of the 9th International Conference on Mobile Systems, Applications, and Services)*, June 28-July 1, 2011, Bethesda, United States, pp. 3-8.