



Trabajo Fin de Grado

Título del trabajo:

Métodos dip&read: del papel indicador al test de embarazo

English tittle:

Dip&read methods: from the indicator paper to the pegnancy test

Autor/es

Mónica Ramírez García

Director/es

Jose María Mir Marin

FACULTAD DE CIENCIAS

Convocatoria de Diciembre

Curso 2016/2017

1.	Resu	sumen	3
2.	Obj	jetivos	4
3.	Intr	roducción	5
	1.1	Tendencias actuales de la Química analítica	5
	1.2	Métodos analíticos. Métodos de Screening	6
	1.3	Química seca: posibilidades, ventajas e inconvenientes	9
4.	Quíi	ímica seca	11
	2.1.	Fundamento	11
	2.2	Sistemas reactivos	13
	2.2.1	1 Tiras reactivas	14
	2.2.2	2 Películas multicapa o "slide"	17
	2.3	Medida - Sistemas de detección	19
	2.3.1	1 Reflectancia o espectrofotometría de reflectancia	19
	2.3.2	2 Reflectómetro o espectrofotómetro de reflectancia	20
	2.4	Analizadores	20
3.	Apli	licaciones	22
	3.1	Test de embarazo	24
	3.2	Test de sangre oculta en heces (TSOH)	25
	3.3	Test para detectar el cáncer de próstata	26
4.	Con	nclusiones	27
5.	Bibl	liografía	28

1. Resumen

La química analítica es una rama de la ciencia muy presente en el desarrollo científico. Su versatilidad se extiende a infinidad de campos en los que la búsqueda de un análisis rápido y suficientemente sensible y selectivo es lo que prima. A principios del siglo pasado se creía que la única forma de llevar a cabo un análisis era poniendo a reaccionar dos analitos por vía húmeda, pero el desarrollo de la química seca alrededor de los años 50 fue la clave para el descubrimiento de una metodología analítica muy necesaria y eficaz. La química seca entró en los laboratorios como una nueva forma de analizar parámetros mucho más rápido que lo habitual y a día de hoy es una vía, tanto para el especialista como para el paciente, de uso cotidiano. Esta tecnología de análisis pone a reaccionar los analitos en seco sobre un soporte que ya presenta todo lo necesario para que se produzca la reacción; para ello se han desarrollado dos sistemas reactivos que cumplen con lo esperado: las tiras reactivas y las películas multicapa o "slides". Tanto si el análisis se realiza en un laboratorio especializado como si es el propio paciente el que utiliza alguno de estos sistemas reactivos para un control rutinario, las muestras principales de análisis son la orina y la sangre y/o plasma, detectando parámetros como glucosa en sangre, cambios en el pH o presencia de nitritos en orina. La forma de lectura sobre estos reactivos es la reflectancia haciendo uso de un reflectómetro, que el fin y al cabo consiste en un analizador encargado de transformar los valores leídos en el reactivo por valores de concentración. Las principales aplicaciones de la química seca son el test de embarazo o el test de sangre oculta en heces (TSOH).

Abstract

Analytical chemistry is a branch of science very present in scientific development. Its versatility extends to several fields in which the search for a quick and sufficiently sensitive and selective analysis is what matters. At the beginning of the last century, it was believed that the only way to conduct an analysis was wet reaction of two analytes, but the development of dry chemistry around the 50s was the key to the discovery of an necessary and effective analytical methodology. Dry chemistry entered laboratories as a new way of analyzing parameters much faster than usual and today is an everyday use path, both for the specialist and for the patient. This analytical technology is based on a dry reaction in a medium that already has everything necessary for it to occur; two reactive systems have been developed to meet this goal: reactive strips and multilayer films or slides. Whether the analysis is performed in a specialized laboratory or is the patient who uses one of these reactive systems for routine monitoring, the main samples of analysis are urine and blood and / or plasma, detecting parameters such as glucose in blood, changes in pH or presence of nitrites in urine. The reading form on these reagents is the reflectance making use of a reflectometer, which in the end consists of an analyzer in charge of transforming the values read in the reagent into concentration values. The main applications of dry chemistry are the pregnancy test or the fecal occult blood test (FOBT).

2. Objetivos

El objetivo principal de este trabajo fin de grado es realizar un trabajo bibliográfico original y crítico basado en la búsqueda de información en fuentes contrastadas acerca de la química seca.

Sobre este objetivo principal se constituyen otros objetivos tales como:

- 1- Realización de búsqueda bibliográfica de los conceptos fundamentales del tema a realizar el trabajo siguiendo unos criterios de búsqueda basados en los conocimientos de química analítica.
- 2- Comparación y contraste de las fuentes encontradas y la información obtenida en ellas, aplicando un cribado de todo aquello que sea o no susceptible de ser determinado por análisis químico.
- 3- Desarrollo de un tema poco conocido para, con ello, profundizar en las partes que se conocen y destacar aquellas que aún quedan por conocer, dando lugar así a preguntas que den pie a conocer nuevos campos de la química.
- 4- Realización de un trabajo que en sí mismo constituye la forma de poner de manifiesto los conocimientos adquiridos a lo largo del grado.

3. Introducción

1.1 Tendencias actuales de la Química analítica

En la primera mitad del siglo XX, la Química analítica se centraba principalmente en los métodos analíticos clásicos basados en equilibrios en disolución, introducción de reactivos volumétricos desarrollo del microanálisis, métodos electrogravimetría, extracciones con disolvente, cambio iónico, etc. 1 Tras la segunda guerra mundial se entró en un período que se podría calificar de Ciencia Metrológica, es decir una ciencia que asegura un alto nivel de exactitud (trazabilidad) en los resultados generados con el deseado nivel de incertidumbre², destacando la utilización de instrumentación cada vez más sofisticados (cromatografía, espectroscopia, espectrometría, electroanálisis).³ En respuesta a las demandas de información analítica cada vez más exigentes en el siglo XXI, se ha continuado con el desarrollo de esta ciencia, caracterizado por los avances en otras áreas, con la aparición de nuevas herramientas y recursos analíticos como es el caso de la tecnología láser, la automatización, los sensores, la miniaturización, la especiación, la quimiometría, el control de procesos y de calidad, la utilización de robots, etc., así como la creciente importancia que han tomado en el proceso de análisis factores como el tiempo, el esfuerzo personal, el riesgo o el coste de los materiales y del análisis o la información analítica obtenida fuera del laboratorio. Sin embargo, a pesar de los grandes avances, sigue siendo necesario mejorar el desarrollo de esta disciplina en otros aspectos (Tabla 1). Entre los principales objetivos de la química analítica moderna destacan aquellos que se centran en la determinación selectiva de analitos a bajos niveles de concentración y en presencia de sustancias interferentes y los métodos centrados en mejorar la estabilidad de la muestra.^{5,6}

Tabla 1. Desarrollo de nuevos campos analíticos derivados de los problemas actuales.⁷

Situaciones a mejorar	Problema	Posibles soluciones
Muestreo	Representatividad Necesidad de adquisición rápida de la información.	Muestreo en el momento Técnicas de screening
Almacenamiento de la muestra	Contaminación o pérdida del analito. Modificación del medio en el que se encuentra el analito.	Desarrollo de nuevos sensores
Preparación previa de la muestra	Importantes pérdidas de tiempo debido a los pasos de extracción y disolución	Técnica de X-Ray para los sólidos Análisis directo de la muestra
Determinación	Sensibilidad Selectividad	Preconcentración

El desarrollo de estos conceptos ha dado lugar a conocer la química analítica como una ciencia multidisciplinar erigida sobre tres finalidades fundamentales:

- a) Obtener información química sobre los sistemas materiales: composición, estructura, distribución, etc.
- b) Desarrollar métodos de medida (métodos, técnicas y procedimientos analíticos) que permiten la obtención de información.
- c) Construir modelos que justifiquen la aplicación generalizada de los métodos de medida.⁶

Sin embargo, y a pesar del desarrollo por igual en cada una de las diferentes disciplinas de análisis, es en el área de medio ambiente y salud pública donde la química analítica juega un papel fundamental, ya que está muy desarrollada en ámbitos tales como el control de dopaje en el deporte, el análisis toxicológico o el análisis forense, entre otros. La parte de la química analítica destinada al análisis de estos campos está muy desarrollada en el tipo de análisis "target", enfocado al análisis cualitativo. Sin embargo, esta disciplina sigue siendo insuficiente, dejando aún mucho que desarrollar en lo que se conoce como métodos de screening.

Pero, aunque pueda parecer que es en estos campos donde esta rama de la ciencia está en su máximo desarrollo, sigue habiendo carencias, pues no existen métodos universales de análisis capaces de detectar todo tipo de compuestos en todo tipo de muestras.⁸

1.2 Métodos analíticos. Métodos de Screening.

La química analítica contemporánea enfrenta el gran desafío de determinar de forma sensible, precisa y selectiva los compuestos de interés o analitos en muestras complejas, (métodos cuantitativos, ¿cuánto hay?) así como de encontrar métodos que permitan confirmar la presencia de determinados analitos en muestras de modo rápido y eficiente (métodos cualitativos, ¿qué hay?).

En el ámbito en el que se mueve la química analítica, son los métodos de análisis cuantitativo en química húmeda los que están más desarrollados, es decir, su versatilidad es mucho mayor que en los demás tipos de análisis. Sin embargo, los métodos cualitativos, y más concretamente, los métodos cualitativos que se llevan a cabo en el ámbito de la química seca, también están presentes en el día a día de cualquier investigador o profesional, aunque no estén tan desarrollados. Así, por ejemplo, en medicina, el diagnóstico precoz se considera una de las metas más importantes, pudiendo, tras la realización del cribado, proceder con el pertinente diagnóstico completo.⁹

Los métodos o procesos de análisis cualitativos se basan en la introducción de sistemas de medida de respuesta rápida que suele ser binaria del tipo SI/NO y responde a distintas situaciones: presencia/ausencia de un determinado analito en una muestra, presencia/ausencia por encima de un determinado nivel (normalmente de concentración), etc... Estos sistemas se denominan habitualmente sistemas de screening o de cribado, en que la respuesta se obtiene de forma directa, sin ningún tratamiento de los datos.

Generalmente, la presencia de un analito se determina por comparación respecto a un blanco (muestra sin el analito). ¹⁰

Una primera inclusión de estas actividades de detección temprana se produjo a mediados del siglo pasado, cuando empezó a cuestionarse la veracidad de muchos de los tratamientos procedentes de otros métodos de análisis (química húmeda). Desde el punto de vista práctico, el principal interés en el desarrollo de estos sistemas radica en ser utilizados como una etapa previa de cribado de las muestras, evitando así que todas las muestras sean sometidas a todo el proceso de medida químico. Por ello, sólo seguirán el proceso de análisis cuantitativo aquellas muestras cuya respuesta sea un 'SI' (positivo), aquellas en las que se detecte la presencia del analito o aquellas en las que se detecte que éste está por encima del nivel permitido. Las características generales que presentan este tipo de análisis es un precio más bajo y una mayor rapidez, siendo generalmente más simples y utilizando una menor cantidad de muestra, además de emplear dispositivos pequeños y desechables, de usar y tirar.

Este tipo de análisis de cribado presenta mayor inclusión en el campo sanitario, pudiendo aplicarse en cualquier momento de la vida del paciente¹³, permitiendo, por tanto, distinguir aquellas personas que están enfermas de las que no lo están^{14,15}, aunque se debe tener en cuenta que no todas las enfermedades son susceptibles de control mediante esta práctica.¹⁶ Sin embargo, aunque pueda parecer que el desarrollo más exhaustivo de esta vía de análisis es el de prevención de enfermedades de tipo cuantitativo, estos métodos también están presentes en la detección precoz de enfermedades de tipo cualitativo, es decir, enfermedades que pueden llegar a afectar el comportamiento humano, como la depresión.¹¹

Aunque tengan mayor importancia en el mundo de la sanidad, también están presentes en métodos de análisis para el tratamiento del medio ambiente^{17,18} o de la investigación en términos generales.^{19,20}

Como en todos los campos de la ciencia, cualquier método o análisis que se lleve a cabo en un laboratorio debe ser validado para poder tener en cuenta los resultados obtenidos. Así, al igual que en los métodos de medida cuantitativos, los métodos cualitativos también deben validarse contrastando ésta misma a unos requisitos previamente establecidos.

La primera gran diferencia que encontramos entre el análisis cuantitativo y el cualitativo es la forma de expresar el resultado. A la hora de expresar un resultado cuantitativo, éste se caracteriza por dos valores numéricos, siendo el primero la estimación del valor verdadero y el segundo la incertidumbre. El resultado de un análisis cualitativo no consiste en cifras, pero también se caracteriza por dos valores, el primero es binario, de tipo 'SI/NO' como hemos comentado anteriormente, y el segundo es la probabilidad de error asociada a la decisión tomada.¹⁰

A pesar de que los métodos de screening se encuentran dentro de los procesos de análisis cualitativo, la validación de los resultados obtenidos por ésta vía tienen un tratamiento particular; los sistemas de screening tienen unas connotaciones especiales que conllevan una cuidadosa adaptación de los parámetros de calidad que están bien definidos y estudiados en los procesos de medida con finalidad cuantitativa. De los parámetros de calidad propios y característicos del análisis cualitativo, destacan aquellos relacionados con niveles de concentración; así podemos distinguir el límite de detección, el límite de corte o cut-off y el límite legislativo. Sin embargo, alrededor del límite de corte se sitúa una zona o

región de error o falta de fiabilidad, correspondiente al intervalo de concentraciones donde se obtienen los falsos positivos y negativos, por lo que está definida por un valor superior e inferior de concentración de analito en muestra. Estos dos tipos de errores son dos parámetros básicos en la caracterización de un sistema de screening y se definen como los falsos negativos, aquellas muestras que contienen uno o más analitos por encima del valor límite permitido (límite legislativo) y que al aplicar el test de screening dan una respuesta negativa (se producen cuado el resultado del test es NO pero debería ser SI); y los falsos positivos, aquellas muestras que realmente no contienen analito por encima del nivel máximo permitido (el resultado del test es SI pero debería ser NO).⁷

Además de los parámetros comentados arriba, los métodos de screening también se caracterizan por otros, presentes en los métodos de análisis cuantitativo. Estos son la sensibilidad, es decir, la capacidad o habilidad del sistema de screening de detectar muestras positivas cuando realmente son positivas y la especificidad, capacidad o habilidad del sistema de screening de detectar muestras negativas cuando realmente son negativas.

Los métodos de cribado o "screening" pueden ser clasificados atendiendo a una gran variedad de criterios, que se recogen en la tabla 2.

Tabla 2. Clasificación de los distintos test de "screening". ²¹

Tipo de test	Ensayo realizado	Características
	Ensayo discriminatorio	Información individualizada
	Elisayo discriminatorio	de un analito
Tipo de respuesta binaria		Información de varias
	Ensayo global	especies considerándolas
		como un conjunto
	Ensayo directo	Señal directamente
	Ensayo directo	relacionada con el analito
Relación señal-analito		Señal relacionada con el
	Ensayo indirecto	producto de una reacción
		química
Estado de agregación de	Ensayo para muestras	Relación directa entre la
las muestras	líquidas, gaseosas o sólidas	muestra y la señal
	Ensayo directo	No hay tratamiento previo
	Ensayo directo	de la muestra
	Ensayo con pretratamiento	Se realiza un pretratamiento
	simple	de la muestra pero rápido y
Tratamiento de la muestra	Simple	simple
		Aplicación justificada solo
	Ensayo con pretratamiento	en el caso de que cualquier
	exhaustivo	otro método de análisis
		exceda en costes
Sistema de detección	Ensayo con detección	No hay tratamiento previo

idéntica	de la muestra
Ensayo con detección diferente	Hay un pretratamiento previo de la muestra pero es rápido y simple

Además de estos criterios, los métodos de "screening" también se pueden clasificar en función del tipo de sistema de detección (ópticos, electroanalíticos, de masas, etc...) o según el formato de ensayo ("kits", sensores de ensayo, etc...)

Así, según el criterio que queramos seguir atendiendo al tipo de sistema utilizado para la obtención de la respuesta (detección), el análisis cualitativo puede ser de tipo clásico o sensorial, en el que la detección se realiza en base a los sentidos humanos siendo el más utilizado la vista, cuya respuesta se basa en la aparición o no de un determinado color como resultado de una reacción química y/o de tipo instrumental, o en análisis en el que la detección se realiza en base a una medida instrumental (colorimetría, fluorescencia, voltamperometría, etc.), por lo que la presencia o no de un determinado analito depende del nivel al que se desee detectar.

Dentro de los métodos de "screening", sistemas de detección cualitativos, se encuentran los denominados "tests kits". Estos son dispositivos comerciales diseñados para una aplicación concreta que contienen todos los reactivos necesarios y en algunos casos incluyen un sistema instrumental sencillo necesario para la obtención de la respuesta. Estos son los que a día de hoy están más desarrollados, como los utilizados para el test de embarazo. Entre los métodos más usados para el análisis de "screening" podemos citar los métodos cromatográficos (HPTLC, HPLC, GC) y los métodos inmunológicos (ELISA). Las pruebas inmunológicas tienen una buena efectividad como metodologías rápidas y presuntivas, pero no tienen un alto valor legal a causa del relativamente alto número de falsos positivos, por lo que en estos casos siempre se precisa de métodos de confirmación. ²²

1.3 Química seca: posibilidades, ventajas e inconvenientes

Los métodos de screening, expuestos y desarrollados en el apartado anterior, son métodos de análisis que pueden estar presentes en procesos tanto de química húmeda como de química seca. A día de hoy está mucho más extendido el concepto de química húmeda, es decir, el análisis basado en el uso de reactivos en fase líquida los cuales se ponen a reaccionar con la muestra. La inclusión progresiva de la química seca como una nueva vía de análisis se ha desarrollado para el tratamiento, en casos de medicina, de pacientes que estén en riesgo o necesiten medicación instantánea, ya que por vía húmeda tomaría más tiempo.²³ Es por eso que el cambio de la química líquida o húmeda a la química seca consiguió simplificar la metodología para la determinación de parámetros, permitiendo que este uso se generalizara y universalizara en un uso en la práctica en laboratorios. Sin embargo, a la hora de realizar un análisis por vía seca y por vía húmeda, no existen grandes diferencias entre los parámetros determinados, siguiendo ambos análisis unos coeficientes de correlación bastante parecidos.²⁴

En este trabajo desarrollaremos con más exhaustividad y profundidad el concepto de química seca, una parte de la química analítica en la cual la muestra y los reactivos no están en estado líquido, sino que la reacción que tiene lugar entre ellos se lleva a cabo en un soporte sólido; la ventaja de no usar reactivos líquidos contribuye a una contaminación mínima, característica que impulsó, hace décadas, el desarrollo de la química seca y de sus pertinentes sistemas reactivos, como las tiras reactivas, tanto para el médico en la consulta o el técnico en el laboratorio como para el paciente en su propia casa. En la actualidad se encuentran en el mercado múltiples aplicaciones de la química seca que van desde las pruebas de embarazo hasta la detección de marcadores tumorales como el del cáncer de próstata.

La química seca es aquella parte de la química analítica, más concretamente, de la química de análisis clínico, en la cual se hace uso de soportes sólidos impregnados en una serie de reactivos secos a los cuáles se les añade la muestra a analizar. Es un tipo de análisis principalmente cualitativo, en el que el soporte donde se lleva a cabo la reacción nos dice la presencia o no del reactivo y en algunos casos, la cantidad en la cual éste se encuentra presente en la muestra. Los resultados son igualmente satisfactorios que en el caso de la química húmeda llevándolos a cabo con una cantidad menor de muestra. ²⁶

El principio sobre el que se basa la medida en química seca es la espectrofotometría de reflectancia, la cual mide la reflectancia producida por la muestra una vez llevada a cabo la reacción.

Entre lo comentado anteriormente, la química seca presenta ventajas tales como una vida más larga de los equipos, bajas pérdidas, no requiere la preparación exhaustiva de los reactivos con anterioridad, ofreciendo así una mayor agilidad y precisión, fácil manejo, resultados inmediatos, estabilidad de los reactivos, determinaciones individuales y que está disponible a cualquier hora. La principal desventaja de este sistema de análisis es su elevado coste. En la Tabla 3 se muestran las características principales del desarrollo de un análisis por química seca y sus beneficios o ventajas derivados:

Tabla 3. Principales características del análisis por química seca.²⁷

Característica	Beneficio directo
Eliminación de interferencias propias	Aumento de la especificidad de cada
de las muestras	una de las pruebas
	Menor tiempo destinado a
Facilidad de uso	entrenamientos y a preparación de
	reactivos
Mínimas instalaciones para el suministro de agua tratada y sistemas de drenaje	Los equipos pueden colocarse donde el usuario prefiera
Mantenimiento mínimo diario;(5-10	Poco tiempo invertido en
minutos)	mantenimiento, permitiendo al operario
minutos)	trabajar en otras actividades.
Calibraciones cada cuatro meses.	Ahorro en reactivos y tiempo de
Cambraciones cada cuado meses.	operarios
Capacidad de usar un tubo primario.	Ahorro de consumibles. Evita la

	manipulación de muestras. Evita errores de identificación por segunda. Menor riesgo de contaminación y/o infección.
Posibilidad de procesar muestras de suero, plasma, orina y líquido cefalorraquídeo.	Amplio rango de muestras clínicamente útiles
Reactivos listos para usar. No requieren reconstitución.	Ahorro en tiempo de operario. Elimina errores de pipeteo y/o reconstitución.
Tecnologías estandarizadas y comparadas con métodos de referencia (IFCC, NCCLS, CDC).	Resultados exactos, reproducibles, seguros y confiables
Disminución en el porcentaje de	Menor gasto de reactivo y menor
repeticiones y de diluciones de muestras. (Linealidad amplia)	tiempo del profesional por prueba informada.
No se generan desechos líquidos con riesgo biológico.	Mayor Bioseguridad porque no hay manipulación de desechos líquidos. No existe riesgo de contaminación.
Volumen de muestra de 5-11 uL por prueba.	Útil en pacientes pediátricos, geriátricos y con dificultad en la toma de la muestra
Aumento en la eficiencia y de la productividad del laboratorio	Menor costo por prueba informado frente a tecnologías húmedas convencionales
Química de rutina, electrolitos, enzimas, completo perfil lipídico y drogas terapéuticas.	Amplio menú de pruebas.

4. Química seca

2.1.Fundamento

Hace muchos años, la vida no era tal y como la conocemos hoy en día. Durante la época de Reyes y parte de lo que duró el imperio romano, la esperanza de vida de un habitante con una vida "normal" apenas alcanzaba los 25 años. Así, a medida que avanzaba la historia, la química también hizo sus avances pertinentes permitiendo que la esperanza de vida media se incrementara en unos 25 años. Con la evolución, la química alcanzó madurez en campos como la higiene, la farmacología o la industria, además de estar presente en el mundo científico de campos tales como los hospitales, desarrollo de nuevos materiales y distintas técnicas de análisis.

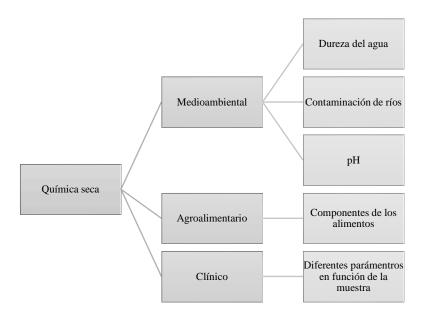


Figura 1. Diagrama explicativo de los campos de aplicabilidad de la química seca como método de análisis.

Uno de los avances menos desarrollados pero bastante importante en el tema del tratamiento sanitario es lo que hoy se conoce como química seca. Esta es la parte de la química analítica que trabaja con reactivos no líquidos, es decir, reactivos deshidratados impregnados en una tira o película, fijados a su vez sobre un soporte de un material sintético, lo que permite determinar diferentes analitos, basándose en la estabilización de los componentes de la reacción necesarios para el análisis (indicadores, enzimas y reactivos auxiliares). La tecnología de la química seca tiene sus inicios en los años 70. En 1976 ya se tenían algunos avances, pero no fue hasta 1978 cuando realmente se hizo la introducción de esta nueva metodología.

La química seca se ha desarrollado en campos para el análisis medioambiental, agroalimentario y clínico^{17,18} (Figura 1). Así, gracias a esta metodología, se puede determinar si el agua es potable o no o la cantidad de calcio que contiene la leche. A pesar de esto, donde más importancia ha adquirido este tipo de análisis es en el campo sanitario, donde la muestra a analizar es orina, sangre, suero y plasma fundamentalmente, conteniendo en su matriz el analito pertinente que es el que posteriormente sufrirá la reacción y el que se cuantificará. En la Figura 2 se muestra el diagrama de los diferentes ámbitos de análisis de la química seca, así como algunas de sus aplicaciones.^{29,30} Además, en algunos casos se ha llegado a determinar que el análisis por química seca ofrece mejores resultados que el mismo llevado a cabo por química húmeda, aunque algunos parámetros indiquen lo contrario.²¹

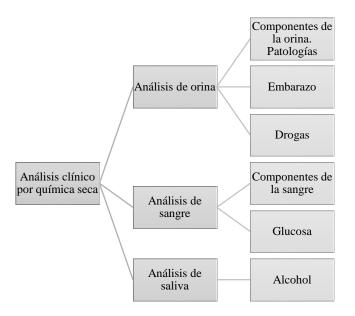


Figura 2. Aplicaciones de la química seca en el campo sanitario.

Como ya se ha mencionado, la parte reactiva encargada de llevar a cabo el análisis puede consistir en una tira reactiva o en una película multicapa o "slide", las cuales constan de tres partes comunes, un soporte sobre la que se construye el reactivo en fase sólida, una parte reflectante cuya función principal es reflejar la luz, principio básico del funcionamiento de los analizadores en química seca, y una parte reactiva que contiene todos los reactivos y sustancias auxiliares necesarias para que se produzca una reacción. En ocasiones se añaden otras capas con funciones complementarias.

Sin embargo, aunque esté desarrollado el tema de que hay dos sistemas reactivos y considerándose de actuación muy parecida o similar, esto lleva a error, ya que cada uno de ellos actúa con un sistema de reflectancia diferente.³¹

2.2 Sistemas reactivos

Los primeros sistemas reactivos para química seca aparecieron a mediados del siglo XX.³² Los reactivos de química seca constituyen la manera de introducir la muestra en los fotómetros de reflexión, aparatos encargados de analizar la muestra.³³ Estos sistemas reactivos están clasificados por el European Urinalysis Group como métodos de nivel 1 para el análisis químico; dentro de este grupo estarían todos aquellos sistemas o métodos rápidos capaces de aportar al usuario una respuesta rápida y fiable.³⁴ Los reactivos de química seca se diseñan para ser utilizados específicamente con un fotómetro de reflectancia concreto, capaz de leerlos e interpretar resultados.

Aunque se expondrán y desarrollarán con más claridad a partir de los apartados siguientes, los principales sistemas reactivos sobre los que se apoyan los análisis por química seca son las tiras reactivas y las películas multicapa o "slides". Tanto para las tiras reactivas como para los "slides", ambos sistemas reactivos reaccionan con la muestra mediante un método denominado "flujo lateral". En el caso de las tiras reactivas, éste consiste en que la muestra y los reactivos impregnados e inmovilizados en la tira, una vez

han reaccionado, se mueven por capilaridad a unas zonas denominadas "zonas de prueba o test" y "zona de control". Si el análisis es vía película multicapa, éste implica el flujo de la muestra a través de una membrana porosa, produciéndose la reacción a través de las diferentes capas.

El análisis por química seca haciendo uso de estos sistemas reactivos tiene como objetivo principal conseguir una sensibilidad y selectividad adecuadas para tomar decisiones inmediatas sobre el problema analítico a resolver.³²

2.2.1 Tiras reactivas

Lo que conocemos hoy como tira reactiva fue implantado por primera vez en el 1850 por el químico francés Jules Maumené, impregnando una tira de lana con "protocloruro de estaño", aunque su desarrollo no fue aceptado hasta 70 años más tarde, cuando otro químico, Fritz Feigl (1891-1971) publicó su técnica de "análisis inmediato". Gracias a la versatilidad de la técnica, se disparó la tecnología, llegando a fabricarse tiras reactivas a escala industrial a partir de los años 50. A principios de los 50 aparece la primera tira reactiva para el análisis de orina, desarrollada por la empresa Clinistix de Ames y posteriormente se fueron desarrollando más tiras para el análisis de otros parámetros. Y no fue hasta principios de los años 80 cuando la empresa Multistix lanza la primera tira reactiva para el análisis de 10 parámetros al mismo tiempo.³⁴

Las tiras reactivas son útiles en el manejo de problemas concretos si se precisa de la determinación de un solo parámetro bioquímico, por su excelente correlación con las cifras de un laboratorio convencional.

El principio básico de funcionamiento de este sistema reactivo en química seca consiste en un soporte de plástico que sirve de sujeción a una matriz de celulosa que contiene los reactivos secos, deshidratados, necesarios para que se produzca una reacción con el componente a estudiar, el analito presente en la matriz de la muestra.³³ Estas tiras son dispositivos analíticos que, por simple inmersión o deposición de la muestra, se produce una respuesta que se puede medir con instrumentos convencionales o portátiles. Las sustancias con las que se ha trabajado son muy diversas y van desde agua hasta fluidos biológicos, como suero u orina, o alimentos como la leche.²⁶

Estos sistemas reactivos, desarrollados para el análisis de parámetros (enzima o sustrato) diferentes están caracterizados por tres componentes específicos, el campo de separación, en el que se coloca la muestra que difunde a través de una capa de fibra de vidrio, una zona reactiva impregnada con los reactivos necesarios para la correspondiente reacción, tras la que se mide reflectrométricamente la intensidad de la coloración desarrollada, y un código magnético, situado en la parte posterior de la tira reactiva que contiene la información específica del parámetro necesaria para la ejecución de la prueba. Aunque existan tiras para el análisis específico de una serie de analitos, las hay que presentan en las mismas, varias zonas de análisis para la detección simultánea de los mismos.³⁵ A veces no es necesario el uso de una tira reactiva para la detección específica de un parámetro, sino que la tira también se puede utilizar para el control del parámetro, el cual modifica el comportamiento de otro.³⁶

En el ámbito sanitario es donde las tiras, tanto para el análisis de sangre como de orina³⁷ (multitest y monodeterminación), están más desarrolladas, pero existen tiras reactivas para la determinación de antígenos o anticuerpos que utilizan otros fluidos corporales como la saliva. Según el tipo de análisis que se quiera realizar, hay diferentes clases de tiras especializadas para el análisis de cada parámetro.³⁸ En el caso de las tiras reactivas para el análisis de sangre, éstas sólo se deben utilizar para un proceso de análisis rápido y de criba; si se precisa de la realización de un hemograma completo o un perfil bioquímico resulta más rentable la realización de una analítica convencional. Para su uso no es necesaria una preparación previa, pero si son empleadas por el paciente para la realización de autocontroles, debe realizarse un previo y correcto adiestramiento.

En la Tabla 4 se recogen los diferentes tipos de análisis que se pueden llevar a cabo en dependencia del tipo de muestra haciendo uso de una tira reactiva.

Actualmente, para poder realizar el seguimiento en su entorno de pacientes crónicos, se está trabajando en la telemonitorización, una especialidad dentro de la telemedicina cuyo propósito es hacer un seguimiento de algunos parámetros biológicos del paciente desde su domicilio a través de sus controles rutinarios haciendo uso de tiras reactivas.³⁹

Tabla 4.Análisis llevados a cabo haciendo uso de una tira reactiva como sistema reactivo en química seca.

Tipo de análisis	Principio básico de	Citas
	funcionamiento	
	Tira de plástico en la	
	que se encuentra adherida	
Tiras para el análisis	una almohadilla en la que	
de orina	tiene lugar la reacción	58,59
de offila	cuando ésta entra en	
	contacto con la orina.	
	Cambio colorimétrico	
	Las más desarrolladas	
	son las colorimétricas. Se	
	encuentran sobre un soporte	
Tiras para el análisis	impregnado con los	60,61,62
de sangre	reactivos químicos	
	necesarios. Su principal uso	
	es para el análisis de	
	glucemia.	
	Su uso más común es	
	la determinación de alcohol.	
Tiras para el análisis de saliva	Se basa en la reacción	62.64
	enzimática alcohol-sensible.	63,64
	El alcohol reacciona con los	
	productos químicos	

presentes en la tira y causa	
un cambio de color.	

Además, a la hora de llevar a cabo un análisis por química seca haciendo uso de una tira reactiva se pueden determinar diferentes analitos (Tabla 5).

Tabla 5. Posibles parámetros a determinar haciendo uso de una tira reactiva.³⁷

Parámetro	Analito	Citas
Elementos en forma iónica	NO ₃ -, Ca ²⁺ , Na ⁺	18,65
pН	[H ⁺] o [OH ⁻]	36,64,66
Prueba de embarazo	Gonadoprina coriónica	55,67
Frueba de embarazo	humana (hCG)	33,07
Glucosa	Glucosa + O ₂ → D-	24,36,38,68,69,87
Giucosa	glucono- δ -lactona + H_2O_2	24,30,36,06,09,67
	Éster de ácido	
Leucocitos	indolcarboxílico →	51
	Indoxilo + Ácido	
	H ₂ O ₂ + Cromógeno →	
Hemoglobina	Cromógeno oxidado	61,89
	(coloreado) + H ₂ O	

A pesar de la multitud de tiras reactivas disponibles para el análisis, las más usadas son la tira reactiva del sistema Seralyzer (Ames)⁴⁰ y la tira reactiva del sistema Reflotron (Boheringer Mannheim).

En la tabla 6 quedan recogidos los datos considerados dentro del intervalo de valores correctos a la hora de realizar un análisis general de parámetros o aquellos que saldrían en el caso de que el paciente presentara alguna anomalía.

Tabla 6.Tabla de valores correspondiente a lo normal y lo anómalo.

	Forma de reporte	Valores de referencia
рН	De 5 a 10	De 5 a 6
Densidad	De 1.000 a 1.030	De 1.005 a 1.010
Leucocitos	De 0 a 500 Leu/μl	0 Leucocitos/ μl
Iones	Positivo o negativo	Negativo

Proteína	De 0 a 1000 mg/dl	0 mg/dl
Glucosa	De 0 a 1000 mg/dl	0 mg/dl
Cuerpos cetónicos	De una cruz a tres cruces	Negativo
Urobilinógeno	De <1 a 12 mg/dl	< 1 mg/dl
Bilirrubina	De una cruz a tres cruces	Negativa
Hemoglobina	De 0 a 250 eritrocitos/μl	0 eritrocitos/ μl

2.2.2 Películas multicapa o "slide"

El análisis químico en "slide" seco o tecnología química en fase sólida se refiere a metodologías de aplicación en el laboratorio donde todos los ingredientes activos para la reacción de la prueba se han inmovilizado y exigen sólo que se agregue la muestra a ser analizada. La utilización de estos sistemas de análisis en fase sólida se empezó a implantar alrededor de los años 50. La tecnología de capa delgada fue desarrollada por Kodak para el análisis de fluidos; posteriormente, hacia los años 80, Kodak patentó dicha tecnología como "tecnología de slide seco". 41

Estos "slides" son láminas constituidas por diferentes capas muy finas, a través de las cuales se van produciendo todas las etapas necesarias para la determinación cuantitativa del analito, que incluyen todos los componentes del sistema y en las que cada cual realiza funciones químicas y físicas particulares.³² Estas cuatro capas consisten en una capa difusora sobre la que se deposita la muestra, una capa de reacción que contiene sustancias, enzimáticas o no, una capa indicadora o de registro que contiene el colorante para formar un complejo colorido (proporcional a la concentración del analito) cuantificado por espectrofotometría de reflexión, y una capa soporte, donde están depositadas las demás capas, fabricada con un material de plástico transparente que permite que pase la luz para que la reacción pueda ser medida.⁴²

Como en el caso de las tiras reactivas, existen diferentes clases de "slides" dependiendo del tipo de análisis, siendo las más desarrolladas aquellas para el análisis de sangre y/o orina⁴² (Tabla 7).

Tabla 7. Tipos de películas multicapa o "slides" dependiendo del análisis.⁴¹

Tipo de análisis	Principio de funcionamiento	Citas
"Slide" colorimétrico	Medición del cambio de color una vez terminada la	45,88

	reacción por reflectometría.	
	Análisis de glucosa, ácido	
	úrico o colesterol.	
	Varias lecturas durante le	
	reacción. La concentración	
	de analito se cuantifica por	
"Slide" enzimático	espectofotometría.	70
	Reacción de lactato	
	deshidrogenasa, amilasa o	
	lipasa.	
	Mide el diferencial de	
	potencial entre la muestra y	
"Slide" potenciométrico	el fluido de referencia, por	
	medio de un electrodo	48
	selectivo de iones (ESI).	
	Determina electrolitos tales	
	como sodio, potasio o cloro.	

El sistema de medida de más amplia implantación es el Ektachem (Kodak), el cual ofrece medianos y grandes analizadores, cuya finalidad es ser utilizados en el laboratorio clínico. ⁴⁴ Los primeros que se implantaron fueron aquellos para el análisis colorimétrico y potenciométrico. ⁴⁵

La elección del análisis de química seca mediante el uso de reactivos tipo película multicapa o "slide" es una buena alternativa debido a que la eliminación de cualquier reactivo líquido ofrece muchas ventajas: no hay problemas por causa de contaminación ni evaporación del reactivo. Se simplifican las valoraciones y aumenta la reproductividad. Además, permite realizar una prueba más sencilla y fácil. 46

El análisis por "slide" seco es más preciso que cualquier otro proceso de valoración por química húmeda existente en el mercado; su sensibilidad y especificidad de diagnóstico son elevadas, sin el inconveniente de remitir la muestra a un laboratorio especializado y el largo período de espera para la obtención del resultado. Además, los analizadores para la tecnología en "slide" seco requieren sólo de tres calibraciones al año⁴⁵ para todas las químicas incluidas las drogas. La aplicabilidad de esta tecnología se extiende a diferentes tipos de muestras y cuenta con 40 pruebas disponibles entre análisis de rutina, de enzimas, especializados, de electrolitos, CO₂ y algunas drogas. ⁴⁶ Puede realizarse en laboratorios clínicos de baja, mediana y alta complejidad, laboratorios veterinarios, de investigación y de referencia. Generalmente los reactivos en la tecnología seca ('slide') tienen precios mayores que los reactivos líquidos de la química húmeda, sin embargo, el costo del empleo de esta tecnología no es realmente alto y en estudios comparativos ha demostrado ser económicamente ventajoso, debido a la eficiencia misma de la metodología que está alrededor del 95% (debido a: calibración cada tres meses, mantenimiento mínimo, ahorro de tiempo, ahorro en agua, entre otros).

2.3 Medida - Sistemas de detección

Tal y como se ha llevado a cabo el desarrollo del método de análisis por química seca, una vez ha tenido lugar la reacción entre el analito presente en la muestra y el cual se quiere determinar y los reactivos impregnados en el sistema de reacción, llega la hora de detectar si éste está presente y en qué cantidad. Esta medición de los analitos presentes en la muestra se realiza midiendo, por medio de un proceso de reflexión de la luz a una determinada longitud de onda, los cambios en la intensidad de coloración del sistema reactivo utilizado. Este fenómeno se conoce como reflectancia o espectrofotometría de reflectancia. Es una metodología muy similar a la de absorbancia, pero la reacción química y la de absorción de la luz se producen sobre una superficie en lugar de utilizar una solución.

La facilidad de operación de los instrumentos de este tipo, unida al pequeño espacio requerido para el almacenamiento y al hecho de que la calibración del equipo es estable por largo tiempo, hace que este método se considere ideal en el laboratorio.

2.3.1 Reflectancia o espectrofotometría de reflectancia.

El principio de la reflectancia consiste en el proceso por el que un haz de luz al incidir sobre una superficie es reflejado produciéndose dos tipos de reflexión al mismo tiempo, una reflexión especular, en donde la luz es reflejada como lo haría en un espejo, y una reflexión difusa (reflectancia), reflexión producida al penetrar la luz en las capas internas de la superficie iluminada. La reflexión difusa es la que se utiliza para medir analitos en las tiras reactivas; surge como consecuencia de interacciones con la materia (dispersión, transmisión y absorción) al iluminar la tira. Dentro de la fase sólida, la luz sufre una serie de fenómenos de absorción y dispersión; al aumentar la absorción, disminuye la reflexión.

La base de análisis en la química seca se conoce como fotometría de reflectancia, que implica la medida de la intensidad de la luz que es reflejada por una fase sólida, tras iluminar ésta con un haz de luz de una longitud de onda que es absorbida por los productos de interés. 41 Se utilizan espectrofotómetros de reflexión que miden la reflectancia y la relacionan con la concentración del analito de interés. Para llevar a cabo ésta medida, el espectrofotómetro de reflectancia presenta una serie de componentes, como una fuente de luz (haluro de tungsteno o xenón), sistemas ópticos (una combinaciones de lentes, espejos y filtros), reactivos de fase sólida, en los que a diferencia de la fotometría de absorción, todos los componentes necesarios para que se produzca la reacción se encuentran impregnados en estas unidades, donde tiene lugar la reacción y la lectura, un detector y procesador de datos y el proceso de lectura, que difiere si el análisis se realiza usando tiras reactivas o "slides". Una parte de la luz, la que no se absorbe, se dispersa y este efecto se corrige con una calibración mediante una tira reactiva negra, que corresponde a la máxima absorbancia. La reflexión depende de los tipos de superficie de los sistemas reactivos y el tipo de equipo, que define cómo es el ángulo incidente. Por ello, hay que tener especial precaución en su manejo para no alterar los reactivos. Un inconveniente es que no existe una relación lineal entre la concentración y la señal producida, por lo que es necesario aplicar cálculos matemáticos compleios.44

Esta metodología de lectura de la respuesta ha supuesto un avance importante en el desarrollo del análisis químico en el laboratorio, no sólo por evitar los errores de subjetividad, iluminación, tiempos de lectura... sino por haber permitido realizar la lectura de las tiras reactivas y/o "slides" de forma secuencial y automática, con rapidez, fiabilidad, objetividad y reproducibilidad de los resultados. Además, esta lectura automática ha permitido el registro automático de datos y la posibilidad de disponer de estos de forma impresa. Añadir queda que el uso de esta nueva técnica de lectura facilita el manejo de los resultados, la emisión de informes, el control estadístico y otras ventajas inherentes a la introducción de la informática aplicada en la gestión del laboratorio. Físicamente, no es invasiva y requiere poca preparación de las muestras, es altamente versátil permitiendo la determinación de una gran variedad de analitos. Estas características son muy útiles en los procesos de análisis y control de calidad.

2.3.2 Reflectómetro o espectrofotómetro de reflectancia.

El reflectómetro, pieza principal donde se lleva a cabo la lectura de los analitos a determinar, consta de un "corazón", constituido por la llamada esfera de Ulbricht la cual contiene una fuente de emisión de luz en una determinada longitud de onda. El rayo emitido incide sobre el área de lectura del sistema reactivo (tira o película multicapa) y es reflejado por ésta. La cantidad de luz no absorbida por el complejo colorante es reflejada a través de un filtro y, en seguida, regresa al fotodetector. La intensidad de la luz es transformada en una lectura de voltaje, la cual es convertida en una concentración de analito. Algunos sistemas solo pueden realizar determinaciones colorimétricas, mientras que otros pueden llevar a cabo análisis enzimáticos. Toda la información que el equipo requiere, está contenida en el código magnético de la tira o "slide": identificación del analito, duración de la fase de preincubación y de reacción, longitud de onda requerida, número de mediciones e intervalo entre ellas, cálculo de los resultados y factores de conversión. 47,48

2.4 Analizadores

En química seca, al igual que en cualquier otra rama de la química analítica, es preciso el uso de aparatos que ayuden a determinar el analito por el cual se está llevando a cabo el proceso de análisis, facilitando el trabajo, tanto al médico como al paciente, en pruebas rutinarias o en análisis exhaustivos en el laboratorio. En ellos se produce el proceso de lectura una vez el análisis ha finalizado. Los analizadores no son más que los aparatos en los cuáles se lleva a cabo todo el proceso de lectura y determinación del analito una vez ha tenido lugar la reacción. Aunque se podría utilizar un solo analizador para ésta última etapa del proceso, a lo largo de los años y con el desarrollo pertinente de esta rama de la ciencia, se han ido incluyendo en los laboratorios analizadores pertenecientes a diferentes casas comerciales con características centradas en el tipo de sistema reactivo. Así, existen analizadores especializados para tiras reactivas y para películas multicapa o "slide". Cabe destacar que en el caso de uso de un sistema reactivo en el cual el proceso de lectura sea inmediato y no haga falta interpretación, como es el caso del "test de embarazo", no es preciso el uso de un analizador.

Aun así, a pesar de que existen bastantes analizadores muy especializados y extendidos para su uso en este campo del análisis, hay analizadores cuyo uso y características están más desarrolladas que otros, por lo que han cobrado mucha más importancia en los laboratorios de análisis. El desarrollo de analizadores tales como el Kodak Ektachem DT60, una unidad de escritorio, ha representado un gran paso en los análisis de sangre con química seca.

En la Tabla 8 se recogen los que se usan principalmente a día de hoy, tanto mediante el uso de tiras reactivas como de películas multicapa o "slides".

Los instrumentos de medida o analizadores pueden ser de mano o transportables, de mesa e, incluso, de tecnología no invasiva. Los glucómetros, por ejemplo, son dispositivos pequeños y portátiles utilizados por las personas con diabetes para controlar su nivel de glucosa. Gracias a su especificidad, son un sistema rápido constituyendo un método de medición cuantitativa. Estos aparatos presentan una serie de ventajas con respecto a la rapidez en la obtención del resultado y la cercanía al paciente, que, en teoría, permiten una mejor estrategia para su manejo, aunque como la gran mayoría de dispositivos, presenta una serie de limitaciones. Existen numerosos fabricantes y tipos de glucómetros disponibles que varían en el tamaño, peso, tiempo del test y capacidad de memoria de los resultados. Los glucómetros utilizan tiras reactivas de un único uso que emplean enzimas que degradan la glucosa. Presentan una buena correlación con la glucosa plasmática.

Las características que debe cumplir cualquiera de estos dispositivos son ser sencillos de usar y mantener, presentar estabilidad de los reactivos y ofrecer unos resultados con suficiente exactitud y precisión. Además, éstos deben ser concordantes con los que se realizan en el laboratorio central. Estos dispositivos están incorporando cada vez más avances tecnológicos en microfabricación, métodos de detección ultrasensible e, incluso, de técnicas de determinación de biología molecular. Además, el número de tests que proporciona cada aparato está aumentando considerablemente, y cada vez los sistemas son más rápidos, trabajan con menores volúmenes de muestra y son más estables. Existe gran variedad de procedimientos metodológicos, tanto en el manejo de la muestra como en el procedimiento de detección, lectura o manejo de los resultados. Un inconveniente es que los reactivos y el material de detección, como los sensores o las tiras reactivas, no son intercambiables entre los equipos.⁵¹

El uso de la química seca y desarrollo de la misma en este tipo de análisis ha determinado que entre éste y el método de química húmeda se observan diferencias importantes, caracterizadas por valores menores en el registro con tiras. Por lo tanto, aunque esto constituya un método rápido y fácil, no se debe extender su uso a la búsqueda de sensibilidad, debiendo realizarse estos análisis por un método más convencional.⁵¹

Tabla 8.Conjunto de analizadores usados hasta día de hoy en química seca.

Analizador	Tipo de análisis	Sistema reactivo	Características principales	Citas
Sistema Clinitek®	Análisis de orina	Tira reactiva	Determinación de diez parámetros.	58,71

Sistema Urotron®	Análisis de orina	Tira reactiva	Determinación de nueve parámetros.	69,72
Sistema Seralyzer®	Análisis de sangre	Tira reactiva	Se produce una reflexión al hacer incidir luz sobre la muestra, cuyos valores de reflectancia son convertidos en valores de concentración.	53,60,61
Reflotron®	Análisis de sangre	Tira reactiva	La luz reflejada por la zona de reacción se recoge en un detector de medida, que convierte los valores de reflectancia en valores de concentración.	43,73,74,75,76,7
Ektachem®	Análisis de sangre	Película multicapa o "slide"	Cuando la muestra difunde a través de las capas, la luz reflejada es recogida por un detector.	78,79,80,81

3. Aplicaciones

El desarrollo de la química seca como una forma de análisis dentro del campo de la química analítica ha permitido la determinación de multitud de analitos de manera rápida y eficaz.³⁰

La química seca es utilizada para un gran abanico de aplicaciones, donde las más desarrolladas son aquellas que hacen uso de las tiras reactivas. Las más conocidas y desarrolladas a día de hoy son la prueba o "test" de embarazo, el test de sangre oculta en heces (TSOH) o las pruebas rápidas y rutinarias antidroga. Además, a nivel de control rutinario, una de las aplicaciones más extendidas en la determinación de glucemia en sangre para personas diabéticas. Esto es gracias a la invasiva inclusión que ha tenido la monitorización de la glucemia en los últimos años, aunque esto lleve aparejado una implicación económica importante.

Aunque no muy desarrolladas, las tiras reactivas para el análisis de saliva también tienen cierta incursión en el análisis de hoy en día, como el de detección de amilasa. Es una técnica en la que hay presente un anticuerpo monoclonal móvil y estacionario de la amilasa

presente en la saliva y anti-humano que forma una línea rosa en presencia del antígeno. Éste se basa en marcadores genéticos, especialmente el Mirna y pueden ser consideradas como pruebas confirmatorias, aunque aún están en proceso de validación. Estas tiras reactivas son conocidas, sobretodo en el ámbito de la ciencia forense, como tiras de pruebas inmunocromatográficas de flujo lateral o pruebas de identificación rápida de manchas de saliva (RSID).³⁰

En la Tabla 9 se exponen las diferentes aplicaciones de la química seca según cuál sea el principio básico de reacción del análisis.

Tabla 9.Aplicaciones de la química seca según el principio de reacción que tiene lugar.

Principio de reacción	Aplicaciones	Citas	
Inmunoensayo	- Test de embarazo		
	- Test screening		
	bioquímico		
	- Test de sangre	55 03 03 04	
	oculta en heces	55,82,83,84	
	(TSOH)		
	- Test de drogas		
	- Test para el VIH		
Enzimático	- Nitritos		
	- Proteinuria	20 61 66 05	
	- Glucosa	38,61,66,85	
	- Acetona		
Colorimétrico	- pH		
	- Acetona	58,60,62,86,88	
	- Urobilinógeno	30,00,02,00,00	
	 Análisis enzimático 		
Potenciométrico	- Electrolitos	48	

Las reacciones de inmunoensayo se emplean en la mayoría de los procedimientos de análisis de proteínas y drogas de abuso. Existen tres tipos de métodos: aglutinación, inmunofiltración e inmunocromatografía; las reacciones enzimáticas proporcionan la especificidad propia de la enzima y las electroquímicas se emplean en su mayoría para la determinación de gases en sangre e iones.

Si el análisis es un análisis de orina para la detección de drogas llevado a cabo mediante el uso de tiras reactivas, en la tabla 10 quedan recogidos cuáles son los principales metabolitos (principios activos) que son detectados a partir de una concentración determinada. Aunque el principal muestreo se realice para orina, las muestras que pueden remitirse a un laboratorio para la detección toxicológica son orina, sangre suero o plasma y contenido gástrico.

Tabla 10.Valores de concentraciones para la detección de drogas en un análisis de orina.

	Concentración mínima detectada	Tiempo de detección
Benzodiacepinas- BZO	1000 ng/ml	De 3 a 7 días
Cocaína – COC	300 ng/ml	De 24 a 48 horas
Marihuana – THC	50 ng/ml	De 3 a 7 días
Meta-anfetaminas/Éxtasis – MET	500 ng/ml	24 horas
Heroína/Morfina – MOP	300 ng/ml	De 3 a 5 días

Los principales aspectos que el técnico de laboratorio ha de tener en cuenta a la hora de la interpretación de los resultados son el valor de corte, normalmente indicado por el fabricante de la tira reactiva, que usualmente se ha establecido con el objetivo de detectar consumo de drogas en el ámbito laboral (sensibilidad alta y especificidad baja), el tiempo de detección y los falsos positivos o negativos.

Independientemente de lo extendidos que están estos sistemas de detección primaria, se debe tener en cuenta que, aunque el resultado sea positivo, el test no informa de la dosis, no diferencia entre sustancias de tipo terapéutico o recreativo ni entre consumo reciente o antiguo. Asimismo, si el resultado fuera negativo, éste no descarta el consumo de drogas o fármacos, simplemente informa de que las sustancias analizadas no se encuentran presentes en la orina.⁵⁴

3.1 Test de embarazo

Además de los tests para la detección de ciertos parámetros en sangre y orina comentados anteriormente, una de las aplicaciones más extendida, con mayor versatilidad y más al alcance de la mano del paciente es el test de embarazo llevado a cabo mediante el análisis tanto de orina como de sangre por medio del uso de las tiras reactivas.

A partir de los 10 días después de producirse la fecundación, las mujeres generan una hormona llamada gonadotropina coriónica humana (hCG por sus siglas en inglés), presente tanto en la sangre como en la orina, que se encuentra en la placenta. Los valores normales de la hormona hCG se encuentran entre 0 y 5 mU/ml (miliunidades por mililitro); en la primera semana de embarazo oscilan entre 12 y 77 mU/ml. La sensibilidad de la prueba de embarazo va de 10 mU/ml a 40 mU/ml; cuanto menor sea el número, mayor será la sensibilidad de la prueba. Independientemente de los niveles en los cuales se encuentre la hormona presente en la sangre, esta prueba es identificativa, no cuantitativa.

Este test por química seca determina la presencia o ausencia de esta hormona, proporcionando la información adecuada. La tira reactiva hCG es un test de inmunoensayo por cromatografía de flujo lateral. Cuando se aplica una cantidad suficiente de muestra en la zona absorbente, ésta migra por capilaridad (flujo lateral) a través de la tira; el conjugado anticuerpo-colorante se une a la hCG formando el complejo antígeno-anticuerpo, produciendo una banda coloreada. El conjugado anticuerpo-colorante migra hasta la denominada zona de control formando otra banda coloreada, demostrando el correcto funcionamiento de la prueba de embarazo. ⁵⁵

Existen diferentes tipos de tiras para llevar a cabo este análisis, y su complejidad depende de si presentan anticuerpos monoclonales o policlonales contra la hCG o mediante el tipo de análisis por el cual se lleve a cabo. Si se produce la reacción inmunológica, el test será positivo y existirá un código de colores para informar a la persona sobre el resultado (el método informativo o de lectura depende de la empresa fabricante de la tira reactiva).

Cabe destacar que, aunque el análisis se pueda llevar a cabo por muestra de orina o de sangre, el análisis cuantitativo de la presencia de la hormona hCG por análisis de sangre es más fiable. La hCG aparece en sangre más temprano que en orina y, además, su concentración puede dar información sobre el desarrollo del embarazo y de si existe algún problema. El problema es que el acceso de una tira reactiva por análisis de orina es más fácil para el paciente.⁵⁵

Dentro de los diferentes análisis que se pueden realizar cuando una mujer está embarazada, hay uno casi o tan desarrollado como el conocido "test de embarazo" que preocupa hoy en día a muchas mujeres encintas y es conocido como el test de "screening". Este test consiste en una prueba diagnóstica prenatal que se realiza durante las primeras semanas de embarazo para detectar si existe o si el feto presenta alguna malformación. Se trata de una prueba no invasiva (un simple análisis de sangre de la madre) y puede informar al progenitor de si el feto es portador de alguna anomalía cromosómica como Trisomía 21 (conocido como síndrome de Down). La fiabilidad de la prueba no es del 100%, la sensibilidad diagnóstica ronda entre el 65 y el 90% y puede presentar falsos positivos (alrededor del 5%). Además, también puede haber falsos negativos, es decir, que se detecte una alteración no presente.

3.2 Test de sangre oculta en heces (TSOH)

El cáncer de colon es uno de los cánceres más comunes que existen. Para la detección precoz de este tipo de cáncer se puede realizar el test de sangre oculta en heces (TSOH). Si la prueba es positiva, sería necesario realizar una prueba posterior más concluyente, como una colonoscopia, para conocer el origen de esa sangre.

Se denomina sangre oculta a los componentes químicos de la sangre o sus metabolitos que se encuentran en la muestra a analizar en cantidades no apreciables a primera vista. Para la realización del TSOH se emplean unas tiras reactivas que tras la adición de la muestra (heces) y de un reactivo sobre las mismas, se observa un cambio de color que indica el resultado del test.

El método de detección de sangre oculta en materia fecal se basa en la actividad peroxidasa del grupo hemo de la hemoglobina y sus derivados, los cuales oxidan

catalíticamente sustratos en presencia de agua. Existen dos principales tipos de TSOH: los tests químicos (TSOH-Q), basados es una reacción química de oxidación catalizada por la hemoglobina humana y los test inmunológicos (TSOH-I), reacción inmunológica presente entre la hemoglobina humana y un anticuerpo.

Para interpretar los resultados se observa el color que se desarrolla en la tira. La reacción es positiva si se presencia un color azul verdoso nítido dentro del minuto de iniciada la prueba. En el caso de la ausencia de este color, la prueba será negativa. ⁵⁶

3.3 Test para detectar el cáncer de próstata

Uno de los desarrollos que se está llevando a cabo estos últimos años es la investigación en sensores electroquímicos para la detección de enfermedades, debido a que las herramientas utilizadas son fácilmente miniaturizables y de bajo precio. En esta línea se están investigando métodos de "screening" que utilizan estos sensores, que poseen la ventaja de poder ser cuantitativos. Si esta investigación procede en los próximos años se implantará a gran escala en hospitales y centros médicos. Existe variedad de aplicabilidad de los sensores electroquímicos, siendo uno de los más utilizados el de detección de tumores.

El cáncer de próstata es el segundo tipo de cáncer más común en hombres. Un método de screening para la detección del cáncer de próstata es la determinación de la proteína PSA (prostate specific antigen). Esta proteína puede encontrarse libre o unida a otras proteínas. Si la concentración de PSA en el suero sanguíneo supera una concentración, el riesgo de padecer cáncer de próstata es alto. Si está por debajo de un nivel, el riesgo es muy bajo, mientras que existe una zona en la que puede haber riesgo o no. En esta zona, se obtiene una mayor información obteniendo las concentraciones de la PSA libre y la PSA unida a otras proteínas. Por tanto, es importante la determinación de los niveles cuantitativos de ambos tipos de PSA en el mismo análisis. Esta prueba detecta PSA con un nivel de corte de 4ng/ml.⁵⁷

4. Conclusiones

Después de la búsqueda en profundidad de bibliografía sobre la química seca, con la correspondiente lectura, comparación y estudio de artículos científicos relacionados con la materia, destacan como principales conclusiones:

- 1- La química seca es un método de screening o cribado que, desde el punto de vista analítico, permite la detección de enfermedades y/o determinación, tanto de modo cualitativo como cuantitativo, de multitud de parámetros.
- 2- Es un método de screening efectivo que permite llevar a cabo un análisis de forma rápida y versátil y obtener resultados instantáneos.
- 3- Se trata de una metodología muy presente en la vida cotidiana del análisis químico, fundamentalmente en el mundo del diagnóstico clínico no invasivo.
- 4- No es necesario el conocimiento previo de términos científicos o en su defecto, analíticos si es el paciente el que lleva a cabo un análisis en casa por esta vía, además de presentar mucha facilidad en su aplicación.
- 5- La revisión bibliográfica realizada exhaustivamente determina, además, que la química seca como método de screening reporta resultados muy similares a los obtenidos si el análisis se realizara en el laboratorio por vía húmeda.

5. Bibliografía

- 1. Carro Díaz, A.M; Lorenzo Ferreira, R.A. Química Analítica: material docente. (S. d. Vida, Ed.) Santiango de Compostela, Galicia, España. 2011.
- 2. Valcárcel, M., y Cárdenas, M. S. Automatización y miniaturización en Química Analítica. Córdoba, Córdoba, España: Springer-Verlag Ibérica, S.A. 2000.
- 3. F., P. W. en Química analítica moderna. New South Wales, Australia: Editorial Reverté S.A. 1980, pp 1-27
- 4. Urdiales Urdiales, J.; Álvaro Iglesias, E.; López Fernández, I.; Vázquez Casares, G.; Piquero Fernández, J.; Conde López, M.; Fernández Calvo, F.; González López, P.; García Vela; J.M. .. Revisión de los métodos de screening en hipoacusias. Boletín de la sociedad de pediatría de Asturias, Julio de 2003, 43(185).
- 5. Dávila-Esqueda, Ma Eugenia; Silva-Ruiz, Rosendo; Martínez-Morales, Flavio; Rivera-Berlanga, Yazmin. Comparación de las determinaciones de glucosa en sangre por química seca y química húmeda: su influencia en la toma de decisiones terapeúticas. . Red de revistas científicas de américa latina, el Caribe, España y Portugal, julio-septiembre de 2000, 25(3), 75-78.
- 6. Moliner Martínez, Y. Aportaciones de la química analítica a la resolución de diversos problemas medioambientales. Tesis doctoral. Valencia, Valencia, España.
- 7. Ruisánchez, Itziar; Trullols, Esther; Rius, F. Xavier. Validación de métodos analíticos cualitativos. Tarragona, Cataluña, España.
- 8. Burriel Martí, Fernando; Lucena Conde, Felipe; Arribas Jimeno, Siro; Hernández Méndez, J. en Química analítica cualitativa (18ª edición ed.). España: Paraninfo, S.A. 2008, pp 3-6
- De Silva, M. N. Nanotecnología y nanomedicina: un nuevo horizonte para el diagnóstico y tratamiento médico. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología, 2007, 82(6), 331-334.
- 10. Sackett, D. L.; Haynes, R.B.; Tugwell, P. en Epidemología clínica: Una ciencia básica para la medicina clínica (2ª Edición ed.). Editorial Panamericana. 1989, pp 179-200
- 11. Cardo, E.; Servera-Barceló; M.. Prevalencia del trastorno de déficit de atención e hiperactividad. Revista de Neurología, 2005, 40, 11-15.
- 12. Wilson, J.M.G.; Junger, G. (1968). Principles and practice of screening for disease. Geneva, Italy: World health organization.
- 13. Segura-Benedicto, A.. Inducción sanitaria de los cribados: impacto y consecuencias. Aspectos éticos. . Parte II. Estilos de vida, 2006, 20. (I. d. (IES), Ed.) Barcelona, Barcelona, España.
- 14. Carroll, P., Scheneider, J., & Bell, D. E. Diagnostic sanitary test strip. Home diagnostics, Inc. 2001.
- 15. Myron Moskowitz, M. D. Screening for breast cancer: how effective are our tests? a critical review. A cancer journal for clinicians, Enero/Febrero de 1983, 33(1), 26-39.

- 16. Elizaga, N. A. Cribado: para qué y cómo. CIBER de Epidemología y Salud Pública, enero-abril de 2015, 38(1).
- 17. Munns, Rana; James, Richard A. Screening methods for salinity tolerance: a case study with tetraploid wheat. Plant and Soil, 13 de February de 2003, (253), 201-218.
- 18. Bischoff, M., Hiar, A., & Turco, R. Evaluation of nitrate analysis using test strips: comparison with two analytical laboratory methods. Communication in soil science and plant analysis, 1996, 27(15-17), 2765-2774.
- 19. Overview of a workshop on screening methods for detecting potential (anti-) estrogenic/androgenic chemicals in wildlife. Environmental Toxicology and Chemistry, 1998, 17(1), 68-87.
- 20. Chemical screening methods to identify ligands that promote protein stability, protein crystallization, and structure determination. PNAS, 24 de October de 2006,103(43), 15835-15840.
- 21. Benito Peña, M. E.. Desarrollo y validación de métodos analíticos basados en nuevos elementos de reconocimiento molecular. 2006, Madrid, Madrid, España.
- 22. Moragues Ribes, F.. Desarrollo y validación de métodos analíticos de cromatografía líquida de alta eficacia con detección por espectrometría de masas para la determinación de residuos de medicamentos de uso veterinario en diversas matrices biológicas. 2008, Valencia, Valencia, España.
- 23. Seftel, H., Panz, V., Baker, S., Joffe, B., & Mendelsohn, D. Determination of cholesterol and triglycerides in blood: a comparison between wet chemistry methods and a dry chemistry analyser. Ann Clin Biochem, 1988, (25), 176-180.
- 24. Aradillas, C., Quibrera, R., Tenorio Govea, E., Hernández, H., & Torres, A. Comparación de dos métodos de química seca para la determinación de glucemia: su importancia en las decisiones terapeúticas. Química clínica. Julio-Septiembre de 2002
- 25. Izaguirre Ascargorta, M., Fernández Landázuri, S., & Martínez Espartosa, D. Metodología analítica III. Análisis a la cabecera del paciente. 2014.
- 26. Cano Raya, C. Tiras reactivas ópticas para la determinación de materiales pesados. Tesis doctoral. (E. d. Granada, Ed.) Granada, Granada, España. 17 de Marzo de 2005.
- 27. Gedesa. Principios básicos química seca.
- 28. Prof Dr Sook Fan, Y. Dry chemistry. University of Malaga.
- 29. Free, Alfred H.; Free, Helen M. Dry chemistry reagent systems. Laboratory medicine, September de 1984, 15(9), 595-601.
- 30. Cid Mejía, J. Pruebas químicas de saliva en la detección de amilasa salival en la investigación de un delito. 2014, Mexico.
- 31. Greyson, J. Problems and possibilities of chemistry on dry reagent carriers. Journal of automatic chemistry, 66-70.
- 32. Walter, B. Dry reagent chemistries in clinical analysis. Analytical chemistry, Abril de 1983,55(4), 498A-514A.

- 33. Zipp, A. Development of dry reagent chemistry for the clinical laboratory. Blood chemistry laboratory, Abril de 1981, 3(2), 71-75.
- 34. Hernández, J., Gutiérrez, S., & Herreros, M.. Análisis fisico-químico de la orina de una micción. De las muestras, 2011, 55.
- 35. Blatt, J. M., & Mangan, W. M. Dry reagent strip configuration, composition and method for multiple analyte determination. Bayern healthcare LLC.2009.
- 36. Burstain, J., Brecher, M., Workman, K., Foster, M., Faber, G., & Mair, D. Rapid identification of bacterially contaminated platelets using reagent strips: glucose and pH analysis as markers of bacterial metabolism. Transfusion, Marzo de 1997, 37(3), 225-258.
- 37. del Carmen Laso, M.. Interpretación del análisis de orina. Pediatría práctica, 2002, 100(2), 179-183.
- 38. García-Callejo, F., Talamantes-Escribá, F., Redondo-Martínez, J., Quilis, V., Pérez-Carbonell, T., & Goloney, V. Precisión diagnóstica de las tiras multirreactivas de glucosa y nefelometría para beta-2 transferrina en la confirmación de rinolicuorrea. Valencia, Valencia, España.
- 39. Portal de salud de la comunidad de Madrid. Recuperado el Septiembre de 2017, de http://www.madrid.org/cs/Satellite?pagename=PortalSalud/Comunes/Presentacion/PTS A_print.
- 40. Shepherd, G. B. Chemical principles and performance aspects of dry phase seralyzer reagents. Dry reagent chemistry laboratory, Ames division miles laboratory, 1986.
- 41. Rodríguez Reyes, M. J.. Evaluación de los parámetros de verificación del método de química seca para el análisis de ácido úrico, urea y creatinina en suero sanguíneo. Tesis. 2016, Santiago de Querétaro, Querétaro, Mexico.
- 42. Yung Silva, J. B. Nuevas alternativas en química clínica: análisis en "slide" secos o química en fase sólida. Química clínica, 28 de Mayo de 1996, (28), 17-20.
- 43. Carroll, P. J., Lauderdale, F., Wiscovitch, R. A., & Springs, C. (22 de March de 1994). *Patente nº* 5296192. US.
- 44. Mould, G., & Marks, V. The use of solid-phase chemistry in therapeutic drug monitoring. Clinical pharmacokinetics, 1988, (14), 65-70.
- 45. Reynolds, K. M. (1986). The Kodak Ektachem dry layer technology for clinical chemistry. Upsala Journal of medical sciences, 91(2),143-146.
- 46. Curme, H. G., Columbus, R. L., Dappen, G. M., Eder, T. W., Fellows, W. D., Figueras, J., y otros.. Multilayer film elements for clinical analysis: general concepts. Clinical chemistry, 30 de Mayo de 1978, 24(8), 1335-1342.
- 47. Izquierdo Quirce, F., Fatela Cantillo, D., Chueca Rodríguez, M., & Díaz Ondina, M. Detección de interferencias y otros errores en la medición de la glucemia en glucómetros portátiles. Sociedad española de bioquímica clínica y patología molecular, Diciembre de 2012, 12-24.

- 48. Boeyckens, A., Schots, J., Vandenplas, H., Senesael, F., Goedhuys, W., & Gorus, F. K. Ektachem slides for direct potentiometric determination of sodium in plasma: effect of natremia, blood pH, and type of electrolyte reference fluid on concordance with flame photometry and other potentiometric methods. Clinical chemistry, 24 de Octubre de 1991, 38(1), 114-118.
- 49. Boerma, G., van Gorp, I., Liem, T., Leijnse, B., Belim, J., & Carstensen, A. Revised calibration of the reflotron cholesterol assay evaluated. Clinical chemistry, 1988, 34(6), 1124-1127.
- 50. Hafkenscheid, J. C. M.; Van der Ven-Jongekrijg, J. Two dry-reagent systems evaluated for determination of enzymes activities. Clinical Chemistry, 1988, 34(1), 155-157.
- 51. Gómez-Gaviño, V., Jiménez-López, C., Vivar-Guzmán, N. P., & Sánchez-Rodríguez, M. A. Comparación del citómetro UF-100i con el sistema Kova y el método convencional para el conteo de leucocitos y eritrocitos en orina. Bioquimica, Abril-Junio de 2008, 33(2), 51-58.
- 52. de las Mercedes Veira, M., & Moreno Funes, D. A.. Pruebas diagnosticas utilizadas para la detección precoz en el carcinoma colorrectal. Revista de postgrado de la vía cátedra de medicina, Julio de 2005, 147, 18-25.
- 53. Stevens, J., Tsang, W., & Newall, R. Measurement of bilirubin, cholesterol and creatinine in serum and plasma, by solid-phase reflectance spectroscopy. Journal clinical pathology, 22 de Diciembre de 1982, (36), 598-601.
- 54. Martínez-Sánchez, L., & Velasco-Rodríguez, J. Valor del cribado toxicológico en orina en las sospechas de intoxicación en urgencias. An Pediatr Contin., 2010, 8(3), 139-143.
- 55. Wide, L., & Gemzell, C. A. An immunological pregnancy test. Acta endocrinologica, 1960, 35, 261-267.
- 56. Calva Arcos, D. M., & Acevedo Tirado, D. M. Revisión y actualización general en cancer colorrectal. Anales de Radiología México, 2009, 1, 99-115.
- 57. Blanco Covián, L. Desarrollo de un inmunoensayo de flujo lateral para la detección de PSA, 2013.
- 58. Martínez Carballido, J., Ramírez-Cortés, J. M., & Aguirre Reynoso, E. Sistema de bajo costo para uroanálisis por medición de color en tiras reactivas comerciales. Congreso de instrumentación. Xalapa, Veracruz, México. Octubre de 2008.
- 59. Lagos Z., R., Carter S., J., & Herrera L., P.. Utilidad de una tira reactiva y del aspecto macroscópico de la orina para descartar la sospecha clínica de infección del tracto urinario en niños ambulatorios. Revista de Chile sobre pediatría, 1994, 65(2), 88-94.
- 60. Gibb, I. Evaluation and assessment of new disposable strip for determination of plasma potassium concentration. Journal Clinical Pathology, 1987, (40), 298-301.
- 61. Stevens, J. F., & Newall, R. G. Measurement of serum AST activity using the Seralyzer system. Journal of automatic chemistry, Ocubre-Diciembre de 1985, 7(4), 204-205.
- 62. Shimojo, N., Naka, K., Nakajima, C., Okuda, K., & Okada, K. Test-strip method for measuring lactate in whole blood. Clinical chemistry, 29 de Junio de 1989, 35(9), 1992-1994.

- 63. King, A., Marion, S. A., Cook, D., Rekart, M., Middleton, P. J., O'Shaughnessy, M. V., y otros. Accuracy of a saliva test for HIV antibody. Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology, 30 de Enero de 1995, 9(2), 172-175.
- 64. Novoa Padilla, F. X. Determinación del pH salival de varias bebidas alcohólicas: y su relación con la erosión y caries dental en estudiantes de la facultad de odontología de clínica IV y V de la Universidad de las Américas Quito. 2017.
- 65. Jemison Jr, J., & Fox, R. A quick-test procedure for soil and plant tissue nitrates using test strips and a hand-held reflectometer. Communication in soil science and plant analysis, 11 de Noviembre de 2008, 19,1569-1582.
- 66. Bilbao Abraham, Y., Russeaux Guía, N., Valdés Diez, L., & Bueno Ruiz, M. d. Evaluación de una tira reactiva biparamétrica para determinar pH y proteínas en orina. Revista cubana de enfermería, Octubre-diciembre de 1995, 11(3), 1561-2961.
- 67. Butler, S. A., Khanlian, S. A., & Cole, L. A. Detection of early pregnancy forms of human chorionic gonadotropin by home pregnancy test devices. Clinical chemistry, 10 de Septiembre de 2001, 47(12), 2131-2136.
- 68. Shieh, P. (14 de July de 1998). *Patente nº 5779867*. US.
- 69. Yamane, N., & Sakamoto, F. M.. Quantification of urinary glucosa and protein with test-strips through reflectometric analysis. Clinical biochemistry, 1988, 21(5), 271-275.
- 70. Ashiara, Y., Hiraoka, T., Makino, Y., Shinoki, H., Hora, N., Sudo, Y., y otros. Immunoassay for determining low- and high-Mt antigens with a dry multilayer film. Clinical chemistry, 1991, 37(9), 1525-1526.
- 71. Orantes-Navarro, C. M., Herrera-Valdés, R., Almaguer-López, M., Brizuela-Díaz, E. G., Alvarado-Ascencio, N. P., Fuentes-de Morales, E. J., y otros.. Enfermedad renal crónica en niños y adolescentes en las comunidades agrícolas de El Salvador. Medicc Review, Enero-Abril de 2016, 18(1-2), 1-8.
- 72. Bonini, P., Sanguini, L. C., Grossi, L., Ceriotti, F., & Murone, M.. Automation in urinalysis: evaluation of three test strip analysers. Journal of automatic chemistry, Julio-Septiembre de 1988, 10(3), 121-129.
- 73. Thue, G., Sandberg, S., & Bullock, D. G. Comparison of the use of a dry chemistry analyser in primary care on Norway and the United Kingdom. British Journal of General Practice, Enero de 1993, (43), 10-14.
- 74. Warnick, G., Boerma, G., Assmann, G., Endler, A., Gerique, G., Gotto, A., y otros.. Multicenter evaluation of reflotron direct dry-chemistry assay of high-density lipoprotein cholesterol in venus and fingerstick specimens. Clinical chemistry, 1993, 39(2), 271-277.
- 75. Boerma, G., Gelderland, J., van Gorp, I., & Leijnse, B. Use of the reflotron system for cholesterol assay in capillary blood, venous blood, and serum-evaluation of accuracy and lot-to-lot reagent comparability. Clinical chemistry, 1988, 34(10), 2117-2119.
- 76. Cattozzo, G., Franzini, C., Hubbuch, A., & Tritschler, W. Evaluation of determination of uric acid in serum and whole blood with the reflotron. Clinical chemistry, 1988, 34(2), 414-416.

- 77. Koller, P. U.. The Reflotron system principles and practical experiences. Upsala journal of medical sciences, 1986, (91), 135-138.
- 78. Noble, M. A., Harper, B., Grant, A. G., & Bernstein, M. Rapid determination of 5-fluorocytosine levels in blood. Journal of clinical microbiology, Noviembre de 1984, 996-997.
- 79. Haeckel, R., & Sonntag, O. An evaluation of the Kodak Ektachem system for the determination of glucose and urea. Journal of automatic chemistry, Octubre de 1979, 1(5), 273-281.
- 80. Clark, P. M., Kricka, L. J., & Whitehead, T. P. Evaluation of the Kodak Ektachem glucose and urea methods. Ann Clin Biochem, 18 de Semptiembre de 1980, (17), 293-300.
- 81. Stone, J. A., Moriguchi, J. R., Notto, D. R., Murphy, P. E., Dass, C. J., Wessels, L. M., y otros. Discrepancies between sodium concentrations measured by the Kodak Ektachem 700 and by dilutional and direct ion-selective electrode analyzers. Clinical chemistry, 1 de Septiembre de 1992, 38(12), 2419-2422.
- 82. Smith, J. V. (25 de March de 2003). *Patente nº 6537823*. US.
- 83. Brown, M. E., Kuhn, L. S., McEnroe, R. J., Muddiman, R. W., & Ochs, M. L. Electrochemical enzymatic complementation immunoassay. Boehringer Manheim Corporation. 1995.
- 84. Koskinen, J. O., Vainionpää, R., Meltola, N. J., Soukka, J., Hänninen, P. E., & Soini, A. E. Rapid method for detection on influenza A and B virus antigens by use of a two-photon excitation assay technique and dry-chemistry reagents. Journal of clinical microbiology, Noviembre de 2007, 45(11), 3581-3588.
- 85. Parsons, M., Newman, D., Purgia, M., Newall, R., & Price, C. Performance of a reagent strip device for quantitation of the urine albumin: creatinine ration in a point of care setting. Clinical nephrology, 1999, 51(4), 220-227.
- 86. Gibson, T. D. Colorimetric enzymic analysis. Cranfield Biotechnology Ltd.1996.
- 87. Crossley, J., & Díaz, C. Test rápido de determinación de glicemia (tiras reactivas): Validación por métodos de laboratorio. Hospitales veterinarios, 2009, 1(1).
- 88. Ng, Ronald H.; Sparks, Katherine M.; Statland, Bernard E. Colorimetric determination of potassium in plasma and serum by reflectance photometry with dry-chemistry reagent. Clinical chemistry, 1992, 38(7), 1371-1372.
- 89. Katzin Merenbloom, B., & Oberhardt, B. J. Homogeneous immunoassay of whole-blood samples. Clinical chemistry, 15 de Junio de 1995, 41(9), 1385-1390.