

Uso de biosensores en la práctica médica (2019)

Castillo Rivas, Hernán¹; Betancor Dutrenit, Lorena²

¹*Núcleo de Ingeniería Biomédica de las Facultades de Medicina e Ingeniería. Universidad de la República.*

²*Laboratorio de Biotecnología, Facultad de Ingeniería, Universidad ORT Uruguay*

Abstract— Los biosensores son dispositivos que permiten la detección de determinados analitos, lo que les confiere una enorme importancia biomédica. El mercado internacional de biosensores viene en crecimiento constante, habiéndose duplicado su valor en los últimos 10 años. Existen diversos usos dentro del campo de la medicina, siendo los principales: a nivel de screening o tamizaje, para el seguimiento de pacientes que padecen patologías crónicas y para el testeo de alimentos en la industria alimentaria. Pueden clasificarse según el biomaterial utilizado y de acuerdo al tipo de transductor que contienen. Algunos de los que más se han utilizado en la práctica médica son los de tipo inmunológico para la detección de enfermedades infecciosas como el VIH y los de tipo enzimático para el seguimiento de pacientes diabéticos. En los últimos años salieron al mercado biosensores revolucionarios por su tamaño, menor costo y multifuncionalidad: los nanosensores; estos, junto con los de tipo “wearable”, generaron un avance sustancial en lo que se había logrado desarrollar hasta el momento y científicos afirman que avances en el uso y desarrollo de estos tipos de tecnología serán el eje de los principales descubrimientos en los próximos años en materia de biosensores.

Palabras clave — Biosensores, Ingeniería Biomédica, Inmunodiagnóstico, Nanosensores, Wearables.

I. INTRODUCCIÓN

En medicina es fundamental el uso de herramientas que permiten al médico alcanzar un diagnóstico. Cada patología debe ser estudiada con uno o varios estudios de laboratorio que aportan información muy valiosa y que, en muchas oportunidades, inciden en el diagnóstico,

determinan el tratamiento y/o permiten establecer el pronóstico del paciente. El alto costo del equipamiento, la necesidad de personal calificado para la realización e interpretación de estudios y el tiempo que muchas veces se requiere para su realización constituyen los principales motivos por los que el sistema de salud ha requerido del desarrollo de nuevas tecnologías más económicas y rápidas de utilizar. Un claro ejemplo de esto son los biosensores, dispositivos que utilizan reacciones biológicas específicas mediadas por enzimas, inmunosistemas, tejidos, organelos o células para detectar compuestos químicos mediante señales eléctricas térmicas u ópticas.

II. MERCADO DE LOS BIOSENSORES

Las ganancias a partir de ventas de biosensores han venido en aumento desde su creación en el año 1962 por los investigadores Clark and Lyons [1] y, se estima que, la tendencia continuará en alza hasta alcanzar 22500 millones de dólares en el año 2020 (duplicándose el beneficio con respecto al año 2012). Esto se explica por el boom en el desarrollo y la aparición en el mercado de biosensores de tipo “wearables”, los cuales han revolucionado el seguimiento de pacientes que padecen enfermedades crónicas. Estos biosensores pueden ser utilizados por pacientes con diferentes enfermedades como, por ejemplo, diabetes y permiten el control de parámetros biológicos sin necesidad del uso constante de técnicas invasivas o costosos estudios de laboratorio.

III. GENERALIDADES DE LOS BIOSENSORES

A continuación presentaremos características generales de los biosensores que permitirán una mejor comprensión de sus componentes, su funcionamiento, las etapas para

su desarrollo y la clasificación de los mismos de acuerdo a diversos criterios. Más adelante se puntualizará en 3 tipos de particular interés por su importancia en la clínica y por los avances científicos que plantean.

A. Características de un biosensor ideal

Existe una serie de prestaciones que hacen que un sensor pueda ser calificado como ideal, más allá de que cada uso particular pueda requerir características propias. Los biosensores deben ser baratos, pequeños y fáciles de transportar, capaces de ser utilizados e interpretados por personal no especializado, tener una elevada sensibilidad y especificidad, ser precisos y mantener sus características luego de múltiples usos, tener una resolución suficiente y tener una adecuada velocidad de respuesta [2].

B. ¿Cómo está compuesto un biosensor?

Todo biosensor cuenta con, al menos, tres componentes. En primer lugar, debe haber un elemento biológico capaz de reconocer de manera selectiva al analito que se desea determinar. Este elemento biológico deberá permanecer inmovilizado, ser específico para dicho analito y permanecer estable en las condiciones de uso y almacenamiento. En segundo lugar, deberá haber un transductor físico químico capaz de transformar el cambio fisicoquímico en una señal fácilmente cuantificable. En tercer lugar, deberá contar con un procesador capaz de amplificar la señal registrada y procesarla de manera que pueda ser utilizada como información útil. Un ejemplo sería la posibilidad de visualizar la señal registrada de manera electrónica [3].

C. Etapas en el desarrollo de un biosensor

Para lograr alcanzar el correcto desarrollo de un biosensor con funcionamiento óptimo y de utilidad para la industria es menester la participación de un equipo multidisciplinario de trabajo. En un principio, se deberá realizar una tarea fundamental: identificar cuál es el analito a ser analizado. Luego, es preciso seleccionar al elemento biológico que reconocerá a dicho analito, teniendo en cuenta que muchas veces no existe un elemento que cumpla a la perfección con los requisitos deseados por lo que es preciso desarrollarlo. Más adelante, es necesario seleccionar cómo se inmovilizará a dicho elemento biológico y cuál será el transductor más adecuado. Por último, se deberá diseñar, ensamblar y realizar estrictas pruebas de uso del biosensor en diferentes condiciones.

D. Clasificación de los biosensores

Es posible clasificar a los biosensores de acuerdo a diversos criterios. Si se parte de la base del biomaterial que será utilizado para reconocer al analito en estudio, es posible reconocer tres tipos principales. Los biosensores enzimáticos son aquellos que utilizan un biocatalizador enzimático que transforma al analito (sustrato) en productos cuantificables. Los biosensores de afinidad contienen como detectores a oligonucleótidos o anticuerpos (ambos con compatibilidad absoluta por el analito ya sea por el uso de una sonda de ADN o gracias a la presencia de la reacción antígeno anticuerpo respectivamente). Por último, los biosensores basados en células utilizan microorganismos o células completas para la detección de sus analitos.

Si la clasificación se realiza considerando el tipo de transductor utilizado, se reconocen 4 tipos de biosensores. Los transductores electroquímicos transforman la interacción entre el analito y el elemento biológico en una señal eléctrica. Los de tipo potenciométrico miden nivel de voltaje, los amperométricos miden la intensidad de la corriente, los impedométricos la impedancia y los conductimétricos miden la conductividad registrada (Figura 1). Los transductores ópticos pueden ser de diversos tipos pero todos cumplen la misma propiedad: realizan la medición de variaciones que se producen en las propiedades de la luz. Por otra parte, los transductores piezoeléctricos miden cambios directos de masa inducidos por la formación del complejo antígeno-anticuerpo. Por último, los transductores termométricos detectan el calor generado por reacciones enzimáticas exotérmicas.

Otra manera de clasificar a los biosensores utilizados en la práctica médica es en base a su utilización. Si bien cada uno cuenta con un uso específico, es posible formular 4 categorías importantes. La primera es la de los "wearables", es decir aquellos que son utilizados de manera constante por los pacientes. En segundo lugar, aquellos que son utilizados como método de detección rápida o screening de enfermedades prevalentes como por ejemplo los test de VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana). En tercer lugar, aquellos que buscan el auto monitoreo de diversas variables, permitiendo de esta manera un empoderamiento de los pacientes y mejoras en los controles diarios de parámetros como, por ejemplo, la glicemia. Por último, los que tienen como fin la realización de controles sanitarios, por ejemplo, de alimentos.

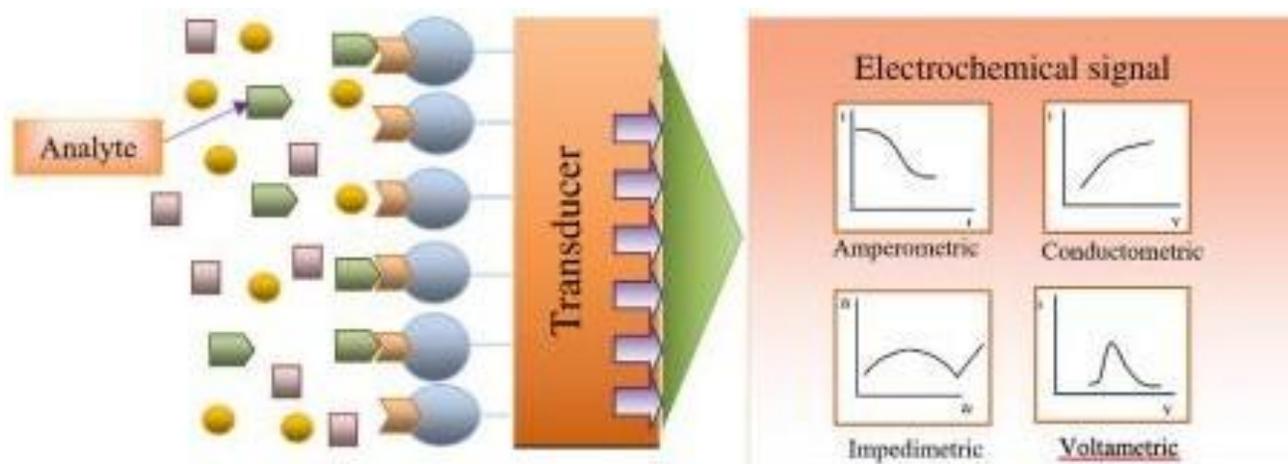


Fig. 1. Funcionamiento de un biosensor y tipos de transductores electroquímicos

IV. NANOSENSORES

Los nanosensores son aquellos biosensores en los que al menos una de sus dimensiones tiene entre 1 y 100 nm (según la definición de la NNI, National Nanotechnology Initiative). Su desarrollo comenzó en las últimas décadas y se ha incrementado de manera exponencial por el cambio sustancial que generó su aparición para la medicina. Una de sus principales características es que permiten un diagnóstico molecular *in vivo* ya que pueden ser introducidos en diversos sectores del cuerpo humano. A su vez, aportan una mayor sensibilidad e incluso algunos de ellos permiten la detección de más de un analito. Otra de sus características es que son más económicos y, una de sus más importantes distinciones es que aportan la funcionalidad “Lab on a Chip”, pudiendo realizar múltiples análisis de una misma muestra. Las nanopartículas cuentan con un tamaño similar a las biomoléculas, pero esto no les impide contar con una gran área de detección y de nuevas propiedades en relación a los biosensores tradicionales. Diversas investigaciones apuntan a utilizar estas revolucionarias cualidades para lograr optimizar el diagnóstico precoz de enfermedades e incluso a la detección de marcadores celulares o moleculares que indiquen la posibilidad de aparición de una enfermedad en un futuro.

V. INMUNOSENSORES

Los anticuerpos son proteínas con forma de Y producidas por linfocitos como mecanismo de defensa con el fin de proveer al ser humano de inmunidad frente a agentes extraños como por ejemplo bacterias, hongos y virus.

Presentan una afinidad altísima frente a partículas específicas (antígenos). Dado que los muchos seres vivos son capaces de producir anticuerpos contra antígenos específicos, es posible el uso de animales para la creación de dichos anticuerpos para su posterior uso en biosensores enzimáticos. Esto implica la posibilidad de obtener un anticuerpo específico para casi cualquier antígeno. Una vez desarrollado el anticuerpo específico este se inmoviliza con el transductor y se tiene un biosensor de afinidad de tipo inmunológico. La alta afinidad entre el antígeno y el anticuerpo resulta ser una de las principales ventajas pero también constituye una desventaja ya que resulta casi imposible disociarlos sin afectar la estructura del anticuerpo para volver a utilizar el biosensor, determinando que, en la gran mayoría de casos, este tipo de biosensores sean de un único uso [4].

Fueron desarrollados por primera vez en la década del 50 pero su uso en la práctica clínica se ha masificado en los últimos años. Son muchos los ejemplos de uso pero nos centraremos en dos de los más relevantes. En primer lugar, el uso como test rápidos de embarazo mediante la detección en orina de la hormona gonadotrofina coriónica humana (HGC). Dichos test pueden ser utilizados una única vez y son de tipo cualitativo, es decir que informan la presencia o la ausencia de la hormona en orina pero no son capaces de distinguir variabilidad en la concentración de la misma. En segundo lugar, el test rápido para la detección del antígeno p24 del VIH permite obtener en segundos un resultado muy sensible (con un bajo número de falsos negativos) de infección. En la actualidad resulta una herramienta de uso masivo que determina el establecimiento de un protocolo de acción frente a un resultado positivo.

VI. BIOSENSORES PARA PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

La Diabetes Mellitus es una de las enfermedades crónicas de mayor prevalencia en la actualidad. Está dada por elevados niveles de glicemia y la imposibilidad del cuerpo de producir o responder a la insulina (la principal hormona hipoglicemiante). Si se busca controlar la enfermedad, evitar su progresión y disminuir el riesgo de complicaciones asociadas el manejo de la enfermedad debe ser estricto requiriendo, en muchas oportunidades, múltiples controles diarios de los valores de glicemia. Hasta hace poco tiempo, la única opción para el control rápido de glicemia consistía en la realización del hemoglucotest (HGT) mediante el uso de un biosensor enzimático, práctica que resultaba dolorosa y que, por tanto, comprometía la adherencia al tratamiento de los pacientes.

Por su parte, el monitoreo continuo de la glucosa mediante la implantación de un dispositivo subcutáneo ha sido revolucionario para el control de los valores de glicemia en pacientes diabéticos. Se trata de un biosensor amperométrico que permite el control constante de la glicemia de manera indolora y que aporta, además, alertas al paciente cuando los niveles se alejan de los deseados. Más asombrosa aún ha resultado la incorporación de dispositivos no invasivos utilizables (wearables) como pulseras, relojes o parches para el control de la glicemia. Estos sistemas sensan los niveles de glucosa en fluidos corporales que reflejan los niveles de glicemia como, por ejemplo, el sudor. Para sensar los niveles de glucosa es posible utilizar diversos mecanismos. Uno de ellos es el aplicar medidas de iontoforesis a la vez que se coloca sensores para medir los niveles de glucosa en el sudor. Otro, utiliza nanosensores que contienen nanopartículas de oro, sustancias químicas que reaccionan con los reactivos y procesadores que envían la señal amplificada

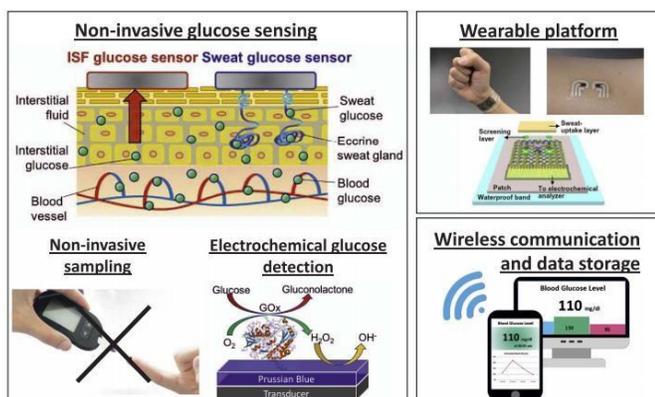


Fig. 2. Sensado no invasivo de glicemia.

a una computadora. De esta manera, se logra un control más estricto de la glicemia de manera constante y no invasiva para el paciente [5].

VII. CONCLUSIONES

Los biosensores constituyen avances científicos formidables que, en el ámbito de la medicina, lograron generar un cambio en el paradigma en los métodos de detección de agentes infecciosos así como de control de algunos parámetros fundamentales. Se pasó de la realización de estudios microbiológicos para los que se requiere tiempo, personal calificado y costosa maquinaria a contar con elementos revolucionarios, de mayor sensibilidad, rapidez y de menor costo. A su vez, se trata de métodos que permiten evaluaciones in situ, pudiendo de esta manera captar a un mayor número de pacientes. Los usos que se les ha dado son muy variados, pero el impacto en el seguimiento de enfermedades crónicas y en el estudio de agentes infecciosos ha sido extremadamente significativo. El advenimiento de nuevas tecnologías como los nanosensores y los “wearables” da la pauta de que los avances en este campo de la ciencia continuarán en los próximos años y que cada tanto el diagnóstico precoz como el seguimiento de pacientes cada vez podrán realizarse de manera más fácil, cómoda, certera y económica.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Lorena Betancor por generar la motivación para la realización de esta monografía, por su invitación al laboratorio de Universidad ORT y por compartir bibliografía relacionada a la temática.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] P. Clark, D.P., “14 . Protein structure and reaction,” *Mol. Biol. Second ed., Acad. Cell Updat. Ed.*, p. 417_458, 2013.
- [2] A. S. Bhatt and D. Ph, “Clinical Implications of Basic Research Digesting New Developments in Biosensors,” pp. 15–17, 2018.
- [3] Z. Altintas, “Section 1 Introduction to Biosensors , Recognition Elements , General Introduction to Biosensors and Recognition Receptors.”
- [4] S. Kurbanoglu, B. Uslu, and S. A. Ozkan, “Nanobiodevices for electrochemical biosensing of pharmaceuticals,” 2018.
- [5] J. Kim, A. S. Campbell, and J. Wang, “Wearable non-invasive epidermal glucose sensors: A review,” *Talanta*, vol. 177, no. July 2017, pp. 163–170, 2018.