

Monitorización del perfil glicémico a través de nanosensores implantables: el futuro de la vigilancia médica

Monitoring of the glycemic profile by implantable nanosensors: The future of medical vigilance

Cristóbal Espinoza MD MSc. PhD^{1,2} <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>

Karol Chanatasig MD³ <https://orcid.org/0000-0003-0873-989X>

Estefanía Guerrero MD³ <https://orcid.org/0009-0006-6859-9082>

Allison Macías MD³ <https://orcid.org/0000-0003-4987-5572>

Daniel Guevara MD³ <https://orcid.org/0009-0003-7673-0974>

Oscar Villena MD³ <https://orcid.org/0009-0001-3887-0461>

Christian López MD³ <https://orcid.org/0009-0000-9870-0969>

Raisa Espinoza Inv^{2,3} <https://orcid.org/0009-0005-5006-5093>

¹Universidad Nacional de Tumbes, Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud, Tumbes, Perú.

²Universidad Católica de Cuenca. Grupo de Investigación, Salud, Ciencia, Innovación “ISCI”, Cuenca, Ecuador.

³Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador.

*Autor de correspondencia: Cristóbal Espinoza. Médico general. Universidad Nacional de Tumbes, Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud, Tumbes, Perú. Correo electrónico: cristobal.espinoza@ucacue.edu.ec

Received: 08/26/2024 Accepted: 10/15/2024 Published: 11/12/2024 DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14319438>

Resumen

Debido a que actualmente no existe un tratamiento definitivo para la diabetes mellitus (DM), la prevención juega un papel fundamental. El monitoreo constante de la glicemia constituye un pilar esencial en este proceso. Los métodos prevalentes para la determinación de la glicemia en la actualidad suponen numerosas barreras que interfieren significativamente con su cumplimiento continuo. Los nanosensores implantables prometen ser el futuro de la vigilancia médica para la monitorización del perfil glicémico. Gracias a las ventajas ofrecidas por la nanotecnología, la investigación y el desarrollo de nanosensores para el control de la DM se ha posicionado como una respuesta especialmente atractiva. El objetivo de la presente revisión es analizar el papel de los nanosensores y los principales avances hasta la actualidad para el monitoreo eficaz y reproducible del nivel de glucosa en sangre.

Palabras clave: Diabetes mellitus, control glicémico, nanotecnología, nanosensores, hiperglucemia.

Abstract

Because there is currently no definitive treatment for diabetes mellitus (DM), prevention plays a fundamental role. Constant blood glucose monitoring constitutes an essential pillar in this process. The prevalent methods at present for this determination of blood glucose entail numerous barriers that significantly interfere with their continuous compliance. Implantable nanosensors promise to be the future of medical surveillance of the glycemic profile. Owing to the advantages offered by nanotechnology, the research and development of nanosensors for the management of DM has become an especially attractive alternative. The objective of this review is to analyze the role of nanosensors and their main advances to date for the efficacious and reproducible monitoring of blood glucose.

Keywords: Diabetes mellitus, glycemic control, nanotechnology, nanosensors, hyperglycemia.

Las enfermedades metabólicas son consecuencia de reacciones químicas anormales en el cuerpo que conducen a una variación en los procesos metabólicos normales. Estas enfermedades han alcanzado un carácter epidémico en todo el mundo. Entre los diversos tipos de trastornos metabólicos destaca la diabetes mellitus (DM)¹ para la cual, a pesar del considerable esfuerzo que se ha llevado a cabo, el número de personas diagnosticadas cada año continúa en ascenso a nivel mundial²⁻⁶. Para la fecha, según la Federación Internacional de Diabetes, actualmente 537 millones de adultos viven con DM, de los cuales el 90% tiene DM tipo 2; y se proyecta que, si no se adoptan métodos de prevención eficaces, esta cifra aumente a 738 millones de personas para el 2045⁷.

La DM comprende un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por niveles elevados de glucosa en sangre a consecuencia de la deficiencia o resistencia en la producción o función de la insulina, respectivamente^{8,9}. La hiperglicemia resultante ha sido asociada a múltiples complicaciones microvasculares (retinopatía, daño nervioso y enfermedad renal) y macrovasculares (enfermedad cardiovascular) permanentes e irreparables, siendo estas las principales causas de muerte en los pacientes con DM^{10,11}.

Si bien en la actualidad no existe un tratamiento definitivo para la DM, los individuos pueden minimizar el desarrollo de complicaciones controlando de cerca sus niveles de glucosa en sangre. De hecho, la observación constante de la glicemia por parte de los médicos e incluso los propios pacientes permiten evaluar la evolución de la enfermedad, el pronóstico y la eficacia de los métodos terapéuticos implementados^{11,12}.

En la actualidad, el método más utilizado para la monitorización de la DM es el uso de medidores de glucosa que requieren que los pacientes se pinchen manualmente de forma constante a lo largo del día para poder realizar un seguimiento estrecho a los cambios de glicemia. Sin embargo, varios factores constituyen barreras para este monitoreo continuo. En este contexto, se encuentra el dolor, el tener que interrumpir sus actividades por el procedimiento, y que este no se puede realizar durante ciertas actividades cotidianas, como dormir o conducir. Con frecuencia, esto conlleva a pasar por alto posibles fluctuaciones glicémicas potencialmente peligrosas entre las pruebas, lo que pone a los pacientes en riesgo de sufrir complicaciones graves¹¹.

Por ello, en las últimas décadas se ha intentado desarrollar un método que carezca de estas complicaciones, con el eventual desarrollo de nanosensores implantables. Estos prometen ser el futuro de la vigilancia médica para la monitorización del perfil glicémico^{13,14}. El objetivo de la presente revisión es analizar el papel de los nanosensores y los principales avances hasta la actualidad para el monitoreo eficaz y reproducible del nivel de glucosa en sangre.

USO DE LOS NANOSENSORES

EN LA MEDICINA ACTUAL

Durante mucho tiempo los sensores, se han establecido como un método ampliamente utilizado en diferentes áreas para recibir información sobre el entorno mediante la transducción de una forma de energía a otra, por medio de la detección y medición de una determinada propiedad, siendo estos capaces de registrar o responder a la información recibida¹⁵. En el caso específico de la medicina, los sensores han permitido la recopilación de datos sobre el cuerpo humano e informar a los médicos sobre las condiciones de salud del paciente, contribuyendo en gran medida a la investigación y desarrollo de nuevos fármacos, aplicaciones médicas y opciones de tratamiento¹⁶.

Si un sensor utiliza un fenómeno a nanoscala para su funcionamiento, es decir, si un sensor se fabrica mediante métodos nanotecnológicos, entonces ese sensor se puede definir como un nanosensor. Estos pueden ser sensores físicos, biológicos o químicos, cuyos niveles de sensibilidad están en la escala nanométrica (10^{-9} m), y con un tamaño en la escala nanométrica, o cuyo confinamiento espacial con el objeto está en la escala nanométrica. Dicha clasificación se basa según el tipo de variable que detectan, es decir, si el objetivo es detectar y evaluar cambios y alteraciones físicas, como el tamaño, presión, masa, carga y cualidades ópticas y térmicas, se emplean nanosensores físicos. Por otro lado, los nanosensores químicos son aquellos capaces de detectar átomos, moléculas, cationes y el pH de un medio, entre otras propiedades químicas. Por último, están los nanobiósensores utilizados para detectar interacciones enzimáticas y de ADN, biomarcadores, entre otros¹⁷⁻¹⁹.

El advenimiento de esta tecnología en la medicina contribuyó al diseño de sensores muy sensibles y específicos, capaces de detectar condiciones de salud normales o anormales, el diagnóstico o pronóstico de una enfermedad, y el efecto de un fármaco particular en un individuo en específico o en varios individuos. Esto se debe a que los nanosensores resultan ser dispositivos bastante útiles para operar incluso dentro de las unidades más pequeñas, como las células. También tienen ventajas de rendimiento, debido a su respuesta rápida y portabilidad. Además, pueden revelar propiedades físicas o químicas únicas y permiten a los investigadores construir dispositivos inteligentes integrados para almacenar, procesar y analizar los datos recopilados²⁰.

Gracias a estas cualidades, hoy en día el uso de los nanosensores ha sido ampliamente estudiado en diferentes condiciones. Entre ellas, podemos mencionar enfermedades infecciosas causadas como las hepatitis virales, la infección por VIH, el papiloma humano, zika, influenza e inclusive, más recientemente, en el diagnóstico de COVID-19, entre otras²¹. También se han utilizado en el manejo de infecciones por bacterias (como *M. tuberculosis*, *Salmonella*, *Listeria*, *E. coli*, y *S. aureus*) y parásitos (como la malaria)^{22,23}, a través de la detección de genes, proteínas u otros antígenos de patógenos y los anticuerpos específicos para dichos patógenos²⁴.

Asimismo, también se ha estudiado en el uso de nanosensores para el diagnóstico de enfermedades cardiovasculares, al

igual que para su tratamiento, mediante la administración de fármacos e ingeniería de tejidos²⁵. En lo que respecta a las enfermedades neurodegenerativas, la nanotecnología igualmente ha permitido avances en la investigación y aplicación de sensores para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, y la enfermedad de Wilson²⁶. Incluso ha demostrado ser una tecnología innovadora para el desarrollo de métodos diagnósticos y terapéuticos para diferentes tipos de cáncer, con resultados prometedores^{27,28}.

Sin embargo, en la actualidad una de las aplicaciones más comunes de la nanotecnología en el campo de la medicina es el uso de nanomateriales para ayudar a la detección de los niveles de glucosa en sangre²⁹. De hecho, el primer sensor conocido en esta área, según Clark y Lyons (1962), fue un biosensor enzimático para la medición de la glicemia. Este se basaba en la detección de la reducción de pO₂ en la muestra debido a la oxidación de glucosa catalizada por enzimas, que era proporcional a la concentración de glucosa³⁰. A partir de esta tecnología se desarrollaron una variedad de biosensores para otras sustancias clínicamente importantes, en los años siguientes.

MONITORIZACIÓN MEDIANTE NANOSENSORES EN LA DIABETES MELLITUS

Debido a que no existe un tratamiento definitivo para la DM, el método más efectivo para controlar la enfermedad, evitar su progreso y disminuir el riesgo de complicaciones, es su manejo estricto, requiriendo en numerosos casos, múltiples controles diarios de los niveles de glucosa en sangre¹¹. Si bien hasta hace algunos años, la técnica más familiar, conveniente y práctica para la monitorización rápida y continua de la glicemia consistía en la utilización de glucómetros domésticos por parte de los pacientes sin la necesidad de análisis de laboratorios, se observó que el uso de estos presenta importantes limitaciones que interfieren con la adherencia del paciente al proceso de control. Asimismo, las tomas esporádicas de muestras han demostrado pasar por alto algunas variaciones potencialmente peligrosas entre cada toma^{11,31,32}. Es por ello que en la actualidad los investigadores se han centrado en desarrollar y evaluar nuevos dispositivos capaces de contrarrestar dichas limitaciones, posicionándose el uso de la nanotecnología como una de las respuestas más prometedoras.

Especificamente, con la aparición y mejora de los biosensores implantables, se han desarrollado sistemas de medición persistente, que pueden proporcionar una glucometría constante hasta por 10 días³³. Esto permite el monitoreo sin intervención del paciente, una cualidad extremadamente ventajosa durante el sueño, cuando la glicemia puede establecerse en niveles peligrosamente bajos, además de alertar al paciente cuando los valores se alejan de los deseados. El dispositivo original incluía sensores de amperometría que se incrustan de forma subcutánea. Estos sensores transmiten un flujo eléctrico perceptible como elemento del foco de glucosa³⁴.

Cabe destacar que, aunque los nanosensores implantables son un gran paso en la monitorización continua de glucosa,

también presentan desventajas. En primer lugar, solo tienen una vida útil máxima de varios días a una semana, en parte porque el sistema inmunitario responde al sensor como un cuerpo extraño, por lo cual es necesario la implantación subcutánea semana tras semana. En segundo lugar, debido a que los nanosensores se implantan en el tejido celular subcutáneo, estos no toman muestras de sangre directamente, pudiendo provocar un retraso en la medición durante cambios rápidos de la concentración, con una latencia de hasta casi 30 minutos. Además, los sensores actuales deben calibrarse y compararse con los estándares, porque solo están aprobados para rastrear tendencias en los niveles de glucosa en sangre. Finalmente, los nanosensores existentes son costosos y no siempre están cubiertos por los planes de seguro médico, por lo que esta tecnología no ha sido ampliamente adoptada^{35,36}.

No obstante, con la aparición de nuevos nanomateriales, ya se ha diseñado una nueva generación de biosensores para detectar de forma precisa los niveles de glucosa, los cuales pueden ser clasificados según su estructura y características como nanosensores: mecánicos, magnéticos, ópticos, fluorescentes basados en puntos cuánticos, y electroquímicos. Estos tienen la capacidad de generar mejores señales, de respuesta inmediata y con mayor biodisponibilidad³⁷.

Por último, otro extraordinario avance en la tecnología es la incorporación de dispositivos no invasivos utilizables como pulseras, relojes o parches para el control de la glucosa en sangre. A diferencia de los anteriores, estos sensores registran los niveles de glucosa en fluidos corporales como el sudor a través de la iontoporesis, que es el paso de una corriente eléctrica débil a través de la piel; o mediante nanopartículas de oro, que interactúan con los reactivos y procesadores que envían la señal amplificada. Esto permite evitar el muestreo con aguja, disminuyendo la incomodidad física y la ansiedad, no requiere de personal capacitado, y carece de riesgo de infecciones^{38,39}.

Conclusiones

Dada la influencia y el impacto de la DM en la vida y la salud de los individuos que la padecen, el desarrollo de métodos de monitoreo continuo que sean bien tolerados por el paciente es urgente. Otras características deseables son el no necesitar de intervención del individuo o de personal capacitado, y el alertar al paciente cuando los niveles de glucosa se desvian de los valores deseados. Gracias a las ventajas ofrecidas por la nanotecnología, la investigación y el desarrollo de nanosensores para el control de la DM se ha posicionado como la respuesta más prometedora a dicha demanda y seguirá siéndolo en el futuro. Esto se debe a que, si bien aún no se ha alcanzado el objetivo final de lograr la monitorización continua, precisa y a largo plazo en los pacientes, este campo de la ciencia se encuentra evolucionando a pasos agigantados.

Referencias

1. Stegemann R, Buchner DA. Transgenerational inheritance of metabolic disease. *Semin Cell Dev Biol.* julio de 2015;43:131-40.
2. Dávila LA, Escobar Contreras MC, Durán Agüero S, Céspedes Nava V, Guerrero-Wyss M, De Assis Costa J, et al. Glycemic Index Trends and Clinical Implications: Where Are We Going? *Latinoam Hipertens.* 2018;13(6):621-9.
3. Velásquez Z. E, Valencia B, Contreras F. Educación Diabetológica. *Diabetes Int.* 2011;3(1):4-7.
4. Pérez Miranda PJ, Torres Palacios LP, Chasiliquin Cueva JL, Hernández Avilés GA, Bustillos Maldonado EI, Espinosa Moya JI, et al. Rol de la metformina en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional: situación actual. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter.* 2019;38(2):234-9.
5. Ortíz R, Garcés Ortega JP, Narváez Pilco VF, Rodríguez Torres DA, Maldonado Piña JE, Olivar LC, et al. Efectos pleiotrópicos de los inhibidores del SGLT-2 en la salud cardiometabólica de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Síndr Cardiometabólico.* 2018;8(1):27-42.
6. Carpio Duran AL, Duran Medina MF, Andrade Valdivieso MR, Espinoza Dunn MA, Rodas Torres WP, Abad Barrera LN, et al. Terapia incretinomimética: evidencia clínica de la eficacia de los agonistas del GLP-1R y sus efectos cardio-protectores. *Latinoam Hipertens.* 2018;13(4):400-15.
7. Home, Resources, diabetes L with, Acknowledgement, FAQs, Contact, et al. IDF Diabetes Atlas 2021 | IDF Diabetes Atlas [Internet]. [citado 28 de junio de 2022]. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
8. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 30 de agosto de 2020;21(17):E6275.
9. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* enero de 2019;42(Suppl 1):S13-28.
10. Fan W. Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardiovasc Endocrinol.* marzo de 2017;6(1):8-16.
11. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* enero de 2019;42(Suppl 1):S61-70.
12. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* enero de 2015;38(1):140-9.
13. Rajora A, Nagpal K. Nanotechnology Mediated Diagnosis of Type II Diabetes Mellitus. *Recent Innov Chem Eng.* 14(4):272-98.
14. Pickup JC, Zhi ZL, Khan F, Saxl T, Birch DJS. Nanomedicine and its potential in diabetes research and practice. *Diabetes Metab Res Rev.* diciembre de 2008;24(8):604-10.
15. New Developments in Nanosensors for Pharmaceutical Analysis - 1st Edition [Internet]. [citado 28 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/new-developments-in-nanosensors-for-pharmaceutical-analysis/ozkan/978-0-12-816144-9>
16. Adam T, C.B. Gopinath S. Nanosensors: Recent perspectives on attainments and future promise of downstream applications. *Process Biochem.* 1 de junio de 2022;117:153-73.
17. Abdel-Karim R, Reda Y, Abdel-Fattah A. Review—Nanostructured Materials-Based Nanosensors. *J Electrochem Soc.* enero de 2020;167(3):037554.
18. Javaid M, Haleem A, Singh RP, Rab S, Suman R. Exploring the potential of nanosensors: A brief overview. *Sens Int.* 1 de enero de 2021;2:100130.
19. Rabbani M, Hoque ME, Mahbub ZB. Nanosensors in biomedical and environmental applications: Perspectives and prospects. En: *Nano-fabrication for Smart Nanosensor Applications* [Internet]. Elsevier; 2020 [citado 28 de junio de 2022]. p. 163-86. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128207024000076>
20. Devreese JT. Importance of Nanosensors: Feynman's Vision and the Birth of Nanotechnology. *MRS Bull.* 1 de septiembre de 2007;32(9):718-25.
21. Kottappara R, Paravannoor A, Vijayan BK. Nanosensors for virus detection. En: *Nanosensors for Smart Agriculture* [Internet]. Elsevier; 2022 [citado 28 de junio de 2022]. p. 531-46. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128245545000100>
22. Wu S, Duan N, Shi Z, Fang C, Wang Z. Simultaneous Aptasensor for Multiplex Pathogenic Bacteria Detection Based on Multicolor Upconversion Nanoparticles Labels. *Anal Chem.* 18 de marzo de 2014;86(6):3100-7.
23. Teengam P, Siangproh W, Tuantranont A, Vilaivan T, Chailapakul O, Henry CS. Multiplex Paper-Based Colorimetric DNA Sensor Using Pyrrolidinyl Peptide Nucleic Acid-Induced AgNPs Aggregation for Detecting MERS-CoV, MTB, and HPV Oligonucleotides. *Anal Chem.* 16 de mayo de 2017;89(10):5428-35.
24. Deng J, Zhao S, Liu Y, Liu C, Sun J. Nanosensors for Diagnosis of Infectious Diseases. *ACS Appl Bio Mater.* 17 de mayo de 2021;4(5):3863-79.
25. Sabir F, Barani M, Mukhtar M, Rahdar A, Cucchiari M, Zafar MN, et al. Nanodiagnosis and Nanotreatment of Cardiovascular Diseases: An Overview. *Chemosensors.* abril de 2021;9(4):67.
26. Jampílek J, Králová K, Novák P, Novák M. Nanobiotechnology in Neurodegenerative Diseases. En: Rai M, Yadav A, editores. *Nanobiotechnology in Neurodegenerative Diseases* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado 28 de junio de 2022]. p. 65-138. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-30930-5_4
27. Yaari Z, Yang Y, Apfelbaum E, Cupo C, Settle AH, Cullen Q, et al. A perception-based nanosensor platform to detect cancer biomarkers. *Sci Adv.* 19 de noviembre de 2021;7(47):eabj0852.
28. Dart A. Catching cancer. *Nat Rev Cancer.* junio de 2020;20(6):299-299.
29. Teymourian H, Barfodokht A, Wang J. Electrochemical glucose sensors in diabetes management: an updated review (2010–2020). *Chem Soc Rev.* 2020;49(21):7671-709.
30. Clarke SF, Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci.* 2012;69(2):83-93.
31. Schulman RC, Moshier EL, Rho L, Casey MF, Godbold JH, Mechanick JI. Association of glycemic control parameters with clinical outcomes in chronic critical illness. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* septiembre de 2014;20(9):884-93.
32. Lemmerman LR, Das D, Higuita-Castro N, Mirmira RG, Gallego-Perez D. Nanomedicine-Based Strategies for Diabetes: Diagnostics, Monitoring, and Treatment. *Trends Endocrinol Metab TEM.*

junio de 2020;31(6):448-58.

33. Edelman SV, Argento NB, Pettus J, Hirsch IB. Clinical Implications of Real-time and Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. noviembre de 2018;41(11):2265-74.
34. Hovorka R, Nodale M, Haidar A, Wilinska ME. Assessing performance of closed-loop insulin delivery systems by continuous glucose monitoring: drawbacks and way forward. *Diabetes Technol Ther*. enero de 2013;15(1):4-12.
35. Cash KJ, Clark HA. Nanosensors and nanomaterials for monitoring glucose in diabetes. *Trends Mol Med*. diciembre de 2010;16(12):584-93.
36. Schmelzeisen-Redeker G, Schoemaker M, Kirchsteiger H, Freckmann G, Heinemann L, Del Re L. Time Delay of CGM Sensors: Relevance, Causes, and Countermeasures. *J Diabetes Sci Technol*. 4 de agosto de 2015;9(5):1006-15.
37. Khosravi Ardakani H, Gerami M, Chashmpoosh M, Omidifar N, Gholami A. Recent Progress in Nanobiosensors for Precise Detection of Blood Glucose Level. Huyut Z, editor. *Biochem Res Int*. 17 de enero de 2022;2022:1-12.
38. Baghelani M, Abbasi Z, Daneshmand M, Light PE. Non-invasive continuous-time glucose monitoring system using a chipless printable sensor based on split ring microwave resonators. *Sci Rep*. 31 de julio de 2020;10(1):12980.
39. Kim J, Campbell AS, Wang J. Wearable non-invasive epidermal glucose sensors: A review. *Talanta*. enero de 2018;177:163-70.