

Biosensores transcutáneos

Transcutaneous biosensors. *Full
text.*

Llanos Méndez, Aurora

Biosensores transcutáneos. Transcutaneous biosensors/ Aurora Llanos Méndez, Román Villegas Portero.- Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007.

45 p.; 24 cm.

1. Técnicas Biosensibles I. Villegas Portero, Román II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad y Consumo

Autores: Aurora Llanos Méndez y Román Villegas Portero

Traducido por: Alison Turner

Dirección técnica y edición:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Avda. de la Innovación s/n

Edificio ARENA 1

41020 Sevilla

España – Spain

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

©de la presente edición: Ministerio de Sanidad y Consumo.

©de los contenidos: Consejería de Salud – JUNTA DE ANDALUCÍA

ISBN:

NIPO:

Depósito Legal:

Imprime:

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Biosensores transcutáneos

Transcutaneous biosensors. *Full
text.*



Conflicto de Interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Puntos clave.....	7
Descripción de la tecnología.....	9
Características clínicas.....	13
Objetivos	15
Metodología	17
Eficacia, efectividad y seguridad	19
Aspectos económicos.....	21
Referencias.....	23
Anexo 1. Estrategia de búsqueda.....	25
Transcutaneous biosensors. <i>Full text in English</i>	27

Puntos clave

- Un biosensor se define como un dispositivo autónomo que usa un elemento de reconocimiento biológico (una proteína, un péptido, una enzima, un anticuerpo, un oligonucleótido, etc.) con la finalidad de convertir una señal biológica en una señal eléctrica o una señal óptica cuantificable.
- El estudio de biosensores para su uso en la monitorización continua de la glucosa ha dominado absolutamente el mercado del diagnóstico médico. Los resultados de los estudios desarrollados en este grupo de pacientes se recogieron en la ficha 3/2005.
- El estudio de la monitorización de lactato, oxígeno, neurotransmisores, glutamato y piruvato neurobiológico, así como el flujo de iones de Ca^+ , Na^+ y K^+ , se centran en la investigación in vitro, en animales o, en algún caso, en voluntarios sanos.

Descripción de la tecnología

Nombre de la tecnología

Biosensores transcutáneos

Descripción de la tecnología

Un biosensor electromecánico se define como un dispositivo de análisis autónomo capaz de proporcionar información específica cuantitativa o semi-cuantitativa usando un elemento de reconocimiento biológico, que pueden ser proteínas (enzimas, anticuerpos monoclonales, policlonales, recombinantes), cadenas de ADN ó ARN, secciones de tejidos, microorganismos, etc. El elemento electromecánico de transducción, en contacto directo con el receptor biológico, es capaz de interpretar la reacción de reconocimiento biológico y medir la concentración de determinadas sustancias al convertir una señal biológica en una señal eléctrica o una señal óptica cuantificable(1;2). Los mecanismos de transducción empleados pueden ser ópticos, que emplean la variación en ciertas propiedades de la luz cuando interacciona con la sustancia biológica, electroquímica, que emplean los cambios redox producidos durante el reconocimiento biológico, acústicos, que emplean el cambio en la frecuencia de resonancia y los nanomecánicos, que detectan cambios de frecuencia o de tensión superficial.

En los últimos 10 años, se ha producido un aumento de confianza en la capacidad de los biosensores in vivo para su uso en la monitorización de procesos biológicos a tiempo real(1). Su implantación transcutánea permitiría la auto-insersión, lo que supondría ventajas significativas en cuanto a rapidez de respuesta (menos de 60 segundos), simplicidad, movilidad, costes y disminución del dolor, características que lo hacen especialmente útil en aplicaciones ambulatorias para la monitorización de forma continua, evitando así la necesidad de personal médico especializado(2).

Debido a la prevalencia e importancia de la diabetes mellitus y la mejora en el control de estos pacientes que se alcanzaría con la monitorización continua de la glucosa, los biosensores de glucosa han sido los más ampliamente estudiados dominando absolutamente el mercado del diagnóstico médico(1-3). El biosensor de glucosa utiliza el método de la glucosa oxidasa para, a través del electrodo transductor, medir las concentraciones de glucosa en sangre. Los resultados de

los estudios desarrollados en este grupo de pacientes se recogieron en la ficha 3/2005.

El uso de biosensores para el análisis de otras sustancias médicas es relativamente pequeño, un 2% en 1996, representando así un mercado emergente(2). La monitorización de lactato y oxígeno también han sido investigadas. El lactato, glutamato y piruvato neurobiológico se han medido en el cerebro de mamíferos, en células aisladas, cultivos celulares y cortes tisulares así como el flujo de iones de Ca^{2+} , Na^+ y K^+ . Otros análisis importantes incluyen la monitorización de neurotransmisores como la acetilcolina, colina y dopamina y cofactores como el ascorbato (1).

Para asegurar la eficacia de un biosensor, se precisan las siguientes cualidades(1):

- **Sensible y Específico:** para alcanzar una funcionalidad adecuada, los biosensores requieren una apropiada resolución espacial, con sensibilidad aceptable y límites de detección para cada análisis. La sensibilidad requerida para el análisis de una partícula se determina mediante los niveles de concentración encontrados en el medio a investigar. Estas diferencias crean gradientes de concentración a través de la membrana celular que pueden cambiar rápidamente en segundos o milisegundos. La selectividad de los biosensores se gana mediante el empleo de análisis específicos de elementos de reconocimiento molecular, principalmente enzimas.
- **Independiente:** si un sensor debe proporcionar un reflejo fiable de la concentración de una sustancia en el tejido subyacente, la interacción mutua del sensor y el medio biológico no debe influir en los resultados.
- **Estable:** además, el biosensor debe ser razonablemente estable, es decir, de duración mayor que algunas horas, con días o semanas preferiblemente. Normalmente, la vida útil de los biosensores es como mínimo de 3-4 semanas.
- **Pequeño tamaño:** las dimensiones del sensor tienen un impacto significativo en la resolución temporal. Existe una correlación entre el tamaño del electrodo y el tiempo de respuesta.
- **Biocompatibilidad:** para todas las mediciones en vivo, los dispositivos implantables perturban el entorno e inician una respuesta. Esto se traduce en una pérdida del 50% de sensibilidad in vivo en comparación con los valores in vitro. La biocompatibilidad de los implantes son considerados desde la perspectiva de los eventos relacionados con la respuesta inflamatoria: la influencia de la respuesta inflamatoria inicial, especialmente en la absorción de

biomoléculas, su efecto sobre el huésped, que puede influir en la respuesta del sensor y la degradación del mismo.

- **Respuesta precisa, exacta, reproducible, lineal y sin ruido eléctrico:** características que facilitarían la instauración de programas de control de calidad.
- **Portable, de bajo costo y fácil uso:** que permita su aplicación en asistencia extrahospitalaria.

Sólo se ha recogido un trabajo que probara en vivo (ratas) un sensor multianálisis de lactato y glucosa(4).

Monitorización del lactato (2)

Los biosensores de lactato usan enzimas como componente biológico, principalmente se han estudiado 4 enzimas oxidoreductasa (lactato dehidrogenasa, citocromo b2, lactato oxidasa y lactato 2 monooxidasa).

Tres fabricantes (Roche Diagnostics, Germany, Arkray, Japan y Senslab, Germany) fabrican pequeños medidores de lactato basados en biosensores dirigidos principalmente hacia la medicina del deporte. Los tres equipos trabajan sobre muestras sanguíneas y proporcionan sólo monitorización del lactato de forma intermitente.

La monitorización continua de lactato en sangre se realiza con dos métodos basados en los biosensores :

Implantación de una sonda de microdiálisis que, mediante el uso de biosensores proporciona la medición de la concentración de lactato ex vivo: los biosensores no entran en contacto con tejidos orgánicos. El sistema ha sido probado en voluntarios humanos.

Implantación de biosensores de lactato para la monitorización in vivo: aunque actualmente los biosensores se implantan quirúrgicamente, pueden ser miniaturizados y diseñados para permitir la auto-inserción subcutánea, lo que supondría ventajas significativas en aplicaciones ambulatorias, evitando así la necesidad de personal médico especializado. El biosensor se coloca en el tejido dérmico o subcutáneamente. Cuenta con ventajas respecto al sistema ex vivo proporcionando una respuesta más rápida, especialmente importante en situaciones donde deben detectarse de forma inmediata los cambios en los niveles de lactato para la instauración óptima del tratamiento médico.

Estado de desarrollo de la tecnología

Los biosensores para la monitorización continua de la glucosa son los que han alcanzado mayor desarrollo en el campo de la investigación clínica (ver ficha 3/2005).

Para la detección de otras sustancias diferentes a la glucosa, los trabajos recuperados se centran en la investigación in vitro, en animales o, en algún caso, en voluntarios sanos.

Difusión

Limitado al área de la investigación experimental.

Tecnologías alternativas

Determinación analítica en sangre o suero.

Características clínicas

Tipo de Tecnología

DIAGNÓSTICO

Ámbito de aplicación de la Tecnología

HOSPITALARIO Y AMBULATORIO

Indicaciones

Monitorización de diferentes sustancias biológicas, entre las que destacan la glucosa y el lactato por su mayor desarrollo clínico:

- **Monitorización de la glucosa:** en pacientes con diabetes mellitus como alternativa no invasiva a las determinaciones de glucosa en sangre capilar.
- **Monitorización de lactato:** la concentración de lactato en sangre es un buen indicador de la instauración del metabolismo anaeróbico o de la privación de oxígeno en los tejidos. La pérdida de sangre, el deterioro de la circulación y el peligro de shock para el paciente pueden ser rápidamente evaluadas mediante la medición de lactato en sangre. La monitorización del lactato a la cabecera del paciente está siendo ampliamente utilizada en cuidados críticos como un indicador de acidosis o meningitis bacteriana, así como para el manejo de pacientes sometidos a hemofiltración. También es útil en la monitorización del ejercicio físico(2).

Número de pacientes

No descrito

Objetivos

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías -o cambios en las existentes- con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Elaborar recomendaciones dirigidas a los diferentes niveles de decisión del Sistema Sanitario.

En este casos, los objetivos específicos se centran en valorar la eficacia y la seguridad de los biosensores transcutáneos. Material y Métodos

Metodología

La metodología se basó en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Nacional de Salud.

La búsqueda se centró en localizar ensayos clínicos aleatorizados y las bases de datos usadas son: MedLine, EMBASE y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library. También se busca en la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la Food and Drug Administration (FDA), la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA), la Red Europea de Detección Precoz de Tecnologías (EuroScan) y el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrial.gov/>).

La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1. Se realizó un análisis crítico utilizando la escala de Jadad y CASP (Critical Appraisal Skills Programme).

Eficacia, efectividad y seguridad

Efectividad clínica

No se han recuperado estudios que comparen la monitorización, mediante el uso de biosensores, de lactato, iones, neurotransmisores, etc, y las determinaciones de estas sustancias a través de métodos convencionales.

Riesgos y seguridad

No descrito

Estudios en marcha

No descritos

Aspectos económicos

Estudios de Evaluación económica

No descrito

Coste por unidad y precio

No descrito

Referencias

- (1) Wilson GS, Gifford R. Biosensors for real-time in vivo measurements. *Biosens Bioelectron* 2005; 20(12):2388-2403.
- (2) Mo JW, Smart W. Lactate biosensors for continuous monitoring. *Front Biosci* 2004; 9:3384-3391.
- (3) Tohda K, Gratzl M. A microscopic, continuous, optical monitor for interstitial electrolytes and glucose. *Chemphyschem* 2003; 4(2):155-160.
- (4) Ward WK, House JL, Birck J, Anderson EM, Jansen LB. A wire-based dual-analyte sensor for glucose and lactate: in vitro and in vivo evaluation. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6(3):389-401.

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

MEDLINE

- #1 "biosensing-techniques"/all subheadings
- #2 biosensor*
- #3 "Monitoring-Ambulatory"/ all subheadings
- #4 derm* or transderm* or transcutaneous or intraderm* or subcutan* or cutan* or skin*
- #5 (#1 or #2) and #3
- #6 (#1 or #2) and #4
- #7 lactate or oxygen or "nitric acid" or glutamate or pyruvate or choline or acetylcholine
- #8 (#5 or #6) and #7
- #9 #8 and (TG = "HUMANS")

EMBASE

- #1 "genetic-procedures"/ all subheadings
- #2 biosensor*
- #3 "self-monitoring"/ all subheadings
- #4 derm* or transderm* or transcutaneous or intraderm* or subcutan* or cutan* or skin*
- #5 (#1 or #2) and #3
- #6 (#1 or #2) and #4
- #7 lactate or oxygen or "nitric acid" or glutamate or pyruvate or choline or acetylcholine
- #8 (#5 or #6) and #7

Transcutaneous biosensors

The translation of this report is focused just on its contents. The charts, graphics and bibliography should be looked-up on in the Spanish version

Table of contents

Key points.....	31
Description of the technology	33
Clinical features	37
Aims.....	39
Methodology	41
Efficacy, effectiveness and safety	43
Economic issues	45

Key points

- A biosensor is defined as a self-contained integrated device that uses a biological recognition component (i.e. a protein, a peptide, an enzyme, an antibody, an oligonucleotide, etc.) with the aim of converting a biological signal into a quantifiable electrical or optical signal.
- The study of biosensors for their use in continuous glucose monitoring has totally dominated the medical diagnostics market. The outcome in this group of patients was addressed in report 3/2005.
- The studies on lactate, oxygen, neurotransmitters, glutamate and neurobiological pyruvate, as well as on ion flow for Ca^+ , Na^+ and K^+ , all focus on *in vitro* research, animal experimentation

Description of the technology

Name of the technology

Transcutaneous biosensors

Description of the technology

An electromechanical biosensor can be defined as a self-contained integrated device for testing, capable of providing specific quantitative and semi-quantitative information through the use of a biological recognition component that may be a protein (enzymes, monoclonal, polyclonal and recombinant antibodies), a DNA or RNA chain, a tissue section, a micro-organism, etc. The electromagnetic transduction component, when in direct contact with the biological receptor, is able to interpret the biological recognition reaction and measure the concentration of a certain substance as it converts a biological signal into a quantifiable electrical or optical signal (1;2). Transduction mechanisms may be optical, i.e. they use variations in the properties of light upon interaction with the biological substance; electrochemical, i.e. they use the redox changes occurring during biological sensing; acoustic, i.e. they use the change in resonance frequency; and nanomechanical, i.e. they detect changes in frequency or surface tension.

Over the past 10 years, there has been growing confidence in the capabilities of *in vivo* biosensors used for real-time monitoring of biological processes (1). Transcutaneous biosensor implants would allow for self-insertion, thus providing significant advantages in terms of response speed (under 60 seconds), simplicity, mobility costs and decreased pain. All these features make biosensors particularly useful in outpatient applications for continuous monitoring without the need for specialised medical staff(2).

Glucose biosensors have been widely studied and dominate the medical diagnostics market entirely (1-3) given both the prevalence and importance of diabetes mellitus and the improved control that would be achieved with continuous glucose monitoring in diabetics, plus enhanced management of these patients. The glucose biosensor uses glucose oxidase to measure blood glucose concentrations through a transduction electrode. The results of the studies conducted in this group of patients were addressed in report 3/2005.

The use of biosensors for testing other medical substances is relatively limited, only 2% in 1996, and represents an emerging market (2). Lactate and

oxygen monitoring have also been studied. Lactate, glutamate and neurobiological pyruvate have been measured in mammal brains, in isolated cells, in cell cultures and tissue section as well as in Ca^{2+} , Na^+ y K^+ ion flow. Other major tests include the monitoring of neurotransmitters such as acetylcholine, choline and dopamine as well as co-factors like ascorbate (1).

The following qualities are required to be able to guarantee the efficacy of a biosensor(1):

- **Sensitivity and Specificity** To achieve appropriate functionality, biosensors require an appropriate spatial resolution with acceptable sensitivity and detection limits for each test. The sensitivity required to analyse a particle is determined by the concentration levels seen in the medium under investigation. These differences trigger concentration gradients across the cell membrane that can change very quickly, in a question of seconds or even milliseconds. The selectivity of a biosensor is achieved by specifically testing molecular sensing elements, mainly enzymes.
- **Independence** If a sensor is to provide a reliable reading of the concentration of a given substance in the underlying tissue, the interaction between the sensor and the biological medium must not influence results.
- **Stability** The biosensor should also be reasonably stable lasting for at least several hours, but preferably for days or weeks. The lifespan of biosensors is at least 3-4 weeks.
- **Small sizing** The size of the sensor has a significant impact on time resolution. There is a clear correlation between the size of the electrode and response time.
- **Biocompatibility** For all *in vivo* measurements, implantable devices disrupt the medium and trigger a response. This means a 50% loss in sensitivity as compared with *in vitro* values. Biocompatibility of implants is seen from the standpoint of events related to inflammatory response, i.e. the influence of initial inflammatory response, particularly in the absorption of biomolecules, their effect on the host that may affect the sensor's response and degradation.
- **Accuracy, precision, reproducibility, linearity and lack of electrical noise:** These characteristics will facilitate the implementation of quality control programmes.
- **Portability, low costs and ease of use:** These features enable the biosensor to be used in the out-of-hospital setting.

Only one paper retrieved tested a lactate-glucose multi-test sensor *in vivo* (in rats) (4).

Monitoring lactate (2)

Lactate biosensors use enzymes as the biological component, in particular 4 oxireductase enzymes (lactate dehydrogenase, cytochrome b2, lactate oxidase and lactate 2 mono-oxidase).

Three manufacturers (Roche Diagnostics, Germany, Arkray, Japan and Senslab, Germany) make small, biosensor-based lactate measurement devices targeted mainly towards sports medicine. All three sets of equipment work on blood samples and only provide intermittent lactate monitoring.

Continuous blood lactate monitoring is performed with two biosensor-based methods:

- A microdialysis implant that provides measurement of *ex vivo* lactate concentration through biosensors. The biosensors do not come into direct contact with organic tissue. The system has been tested in human volunteers.
- Lactate biosensor implant for *in vivo* monitoring. Although biosensors are implanted surgically today, they may still be further miniaturised and designed to enable subcutaneous self-insertion. This would lead to significant advantages in outpatient applications, avoiding the need for specialised medical staff. The biosensor is placed on skin tissue or subcutaneously. This has certain advantages over the *ex vivo* system as it provides a faster response, which is of particular importance in circumstances requiring immediate detection in changes in lactate levels in order to institute optimal medical therapy.

Development status of the technology

Biosensors for continuous glucose monitoring are the most widely developed sensor in the field of clinical research (See report 3/2005).

For the detection of substances other than glucose, the papers retrieved focus on either *in vitro* research, animal experimentation or, in some cases, on studies in healthy volunteers.

Distribution

Limited to the area of experimental research.

Alternative technologies

Testing in blood or serum.

Clinical features

Kind of technology

DIAGNOSTIC

Scope for application of the technology

HOSPITAL AND OUTPATIENT

Indications

Monitoring different biological substances, in particular glucose and lactate given their more advanced clinical development:

- **Glucose monitoring:** in diabetes mellitus patients as a non-invasive alternative to fingerstick glucose testing.
- **Lactate monitoring:** lactate concentration in blood is a good indicator of the onset of anaerobic metabolism and of oxygen deprivation in tissue. Blood loss, impaired circulation and the danger of shock for the patient can be rapidly assessed by measuring lactate in blood. Monitoring lactate at the bedside is currently widely used in critical care as an indicator of acidosis or bacterial meningitis, as well as in the management of patients undergoing hemofiltration. This is also useful in monitoring physical exercise (2).

Number of patients

None provided

Aims

This series of abridged reports on emerging technologies aims to:

- Pinpoint new technologies – or changes in existing technologies - that may have a potential impact on the Healthcare System as early as possible.
- Draft a summary of information available on newly detected technologies.
- Draw up recommendations for different decision-making levels within the Healthcare System.

In this instance, the specific aims focus on evaluating the efficacy and safety of the vaccine for primary prophylaxis against human papillomavirus infection.

Methodology

The method used entails a structured search in pre-determined data bases, a critical review of the literature retrieved, summary of the outcomes and evaluation of results within the context of the National Health System.

The search focused on pinpointing appropriate randomised clinical trials from the following data bases: MedLine, EMBASE and the Cochrane Library Clinical Trials Register. A search was also run on the European Medicinal Products Agency (EMA), Food and Drug Administration (FDA), The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), The European Network for Early Technology Detection (EuroScan) and the North American Clinical Trials Registry ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrial.gov/>).

The search strategy used is shown in Appendix 1.

A critical appraisal was performed using the JADAD scale and CASP (Critical Appraisal Skills Programme).

Efficacy, effectiveness and safety

Clinical Effectiveness

No studies have been retrieved that provide a comparison of monitoring using biosensors, lactate, ions, neurotransmitters, etc. with the use of conventional methods for these substances.

Risks and safety

None provided

Studies underway

None provided

Economic issues

Economic Evaluation studies

None provided

Cost per unit and price

None provided