

Nuevas técnicas para el diagnóstico de enfermedades infecciosas



Desarrollar una tecnología para identificar de manera eficiente los patógenos que causan una infección es uno de los principales retos de la investigación científica en el presente. Gracias a la nanotecnología, pronto podremos detectar microorganismos de manera inmediata, económica, en concentraciones muy bajas y sin necesidad de haber identificado candidatos previamente.

Eduardo Gil Santos

Investigador ComFuturo en el Instituto de Micro y Nanotecnología (CSIC)

Línea^{FGCSIC}
COVID

La pandemia de SARS-CoV-2 ha puesto en el punto de mira las técnicas utilizadas en la actualidad para diagnosticar enfermedades infecciosas. Hay una gran variedad de técnicas que permiten detectar e identificar los patógenos, ya sean virus o bacterias, que provocan una infección. Sin embargo, solo algunas de ellas están disponibles en el diagnóstico clínico, evidentemente, porque son las que mejores resultados proporcionan hoy en día. La mayoría de los lectores habrán escuchado en repetidas ocasiones que se están realizando tres tipos de pruebas para diagnosticar la COVID-19, los test serológicos, los test de antígenos y las PCR, llamadas así por sus siglas en inglés “polymerase chain reaction”. Pero, ¿en qué consisten estos test? Los test serológicos detectan SARS-CoV-2 de forma indirecta, ya que se basan en detectar los anticuerpos generados por nuestro organismo en respuesta a la presencia de estos virus. En cambio, los test antigénicos revelan de forma directa la presencia de los virus, mediante la detección de proteínas específicas de los mismos. En cuanto a las PCR, también

se trata de un método directo, pero en este caso basado en detectar la presencia de material genético de SARS-CoV-2. Cada uno de estos métodos presenta ciertas ventajas e inconvenientes. Por un lado, los test de antígenos, así como los serológicos, son fáciles de realizar, muy baratos y dan resultados en pocos minutos. Su principal inconveniente es que suelen fallar en las primeras etapas de infección, cuando la concentración de los virus, y aún más de los anticuerpos, es muy baja. Por otro lado, las PCR son muy eficaces, siendo capaces de detectar la presencia del virus incluso en concentraciones extremadamente bajas, es decir, muy poco tiempo después de contraer la enfermedad. En su contra, los test PCR son más caros y mucho más complejos, ya que requieren equipamiento específico, así como personal altamente cualificado para realizarlos. Además, sus resultados se demoran entre 4 y 6 horas, en el mejor de los casos.

Una característica común a las técnicas mencionadas es que todas son diseñadas para detectar un patógeno en particular, es decir, un determinado tipo de virus o



bacteria, en este caso el SARS-CoV-2. En consecuencia, no pueden detectar la presencia de cualquier otro patógeno y eso suele suponer un gran inconveniente. Normalmente, cuando un paciente está afectado por una infección, no se sabe el origen de la misma. El hecho de que los test sean específicos para un patógeno concreto suele aumentar de forma significativa tanto el tiempo como el coste asociado al diagnóstico.

Hay que tener en cuenta que existen multitud de bacterias y virus diferentes que pueden atacar nuestro organismo, por lo que es muy difícil para los profesionales de la medicina dar con el patógeno que causa la infección. Por otro lado, las técnicas actuales no son eficaces cuando surgen nuevos patógenos, hasta que los test se rediseñan, lo cual, evidentemente, requiere un tiempo. Mientras que se rediseñan los test, la infección puede extenderse entre la población sin ningún tipo de control, como ha ocurrido al principio de esta pandemia. Asimismo, los test pueden fallar cuando los virus mutan, lo que es una desventaja importante durante la evolución de las pandemias. Por suerte, parece ser que no es el caso de la actual, ya que el SARS-CoV-2 no muta demasiado rápido, comparado con otros virus.

Antes de la pandemia de SARS-CoV-2, los laboratorios de diagnóstico clínico ya tenían la necesidad de disponer de nuevas tecnologías que permitiesen detectar e identificar los virus o bacterias que causan una infección de forma más

efectiva, rápida y barata. La situación actual, simplemente, ha sacado a la luz pública esta necesidad. Hoy en día, cuando un paciente ingresa en un hospital a causa de una infección, los médicos deben averiguar qué patógeno la provoca basándose en los síntomas del paciente, junto con diversos datos acerca de él, como, por ejemplo, qué países ha visitado recientemente. Con esa información, los doctores identifican determinados patógenos que podrían estar causando dicha infección y realizan pruebas para confirmar la presencia de los mismos. En ocasiones, mientras se esperan los resultados de las pruebas, y debido a que los infectados requieren atención inmediata para salvar su vida, los médicos aplican tratamientos con los que confían en mejorar su salud. Desafortunadamente, hay casos en los que estos tratamientos no solo no funcionan, sino que empeoran la situación de los pacientes. Cabe mencionar que hoy en día es difícil incluso distinguir si una infección es provocada por un virus o una bacteria. Algunos infectados llegan a recibir antibióticos, que solo son

eficaces ante determinadas infecciones bacterianas, sin ninguna necesidad, ya que finalmente se averigua que el origen de la infección era vírico. Como ya he mencionado, confundir el tratamiento puede ser muy perjudicial para el paciente pero, además, puede provocar que las bacterias generen resistencia a los antibióticos. Cuando las bacterias generan resistencia a los antibióticos, estos dejan de ser efectivos para el tratamiento de la infección, lo que supone uno de los mayores problemas en la medicina actual, dado que el desarrollo de otros nuevos requiere entre 10 y 15 años de investigación. Por todos estos motivos,

Aún no disponemos de un método para identificar, de forma inmediata y universal, cualquier tipo de patógeno presente en una muestra, es decir, sin intuir cuál podría estar presente con anterioridad y que, además, sea efectivo en concentraciones muy bajas

sería ideal disponer de un método universal para detectar e identificar la presencia de cualquier tipo de patógeno, sin necesidad de haber identificado previamente candidatos, de forma rápida y barata, y que fuera eficaz incluso en las primeras etapas de infección.

El impacto socioeconómico de la actual pandemia de SARS-CoV-2 está siendo enorme. En este momento, ya se ha superado el millón de muertes en todo el mundo y las 40.000 solo en España. Además, los sucesivos confinamientos de la población con los que estamos combatiendo el avance de la pandemia provocarán daños psicológicos importantes en buena parte de la sociedad, especialmente en los niños. Desde el punto de vista económico, el Fondo Monetario Internacional estima que las pérdidas se contabilizarán en billones de euros, alcanzando los cientos de miles de millones en nuestro país. Estos datos son muy impactantes, pero incluso antes de la COVID-19, las enfermedades infecciosas ya afectaban de forma muy significativa a nuestra sociedad, tanto en el ámbito social como en el económico.

El impacto socioeconómico de la actual pandemia de SARS-CoV-2 será enorme. Provocará millones de muertes, daños psicológicos importantes en buena parte de la sociedad y pérdidas económicas que se contabilizarán en billones de euros

Cabe destacar que las enfermedades infecciosas son la segunda causa de muerte en el mundo y que provocan más del 25% del total de muertes. Este porcentaje aumenta hasta el 45% en los países subdesarrollados, en los que afecta de manera especial a los niños. En lo que se refiere al impacto económico, se calcula que los costes directos asociados a las enfermedades infecciosas superan los 100.000 millones de euros al año solo en la Unión Europea, y a estos costes habría que sumarle los asociados a las pérdidas de producción durante el tiempo de hospitalización de los pacientes.

Contar con un procedimiento que permita identificar de manera inmediata los patógenos que causan una infección es fundamental para proporcionar los medicamentos más efectivos al paciente, así como para limitar su propagación,

y de esta manera evitar la aparición de futuras pandemias. Como consecuencia, se reduciría de forma considerable el número de muertes provocadas por las enfermedades infecciosas, así como el tiempo de hospitalización y el coste tanto directo como indirecto asociado a las mismas. Es evidente que merece la pena invertir dinero y esfuerzo en crear una técnica que reúna las características mencionadas, ya que mejoraría significativamente la calidad de vida de nuestra sociedad, tanto en lo que se refiere a la salud como a nivel económico.

La comunidad científica lleva mucho tiempo trabajando en este sentido y, afortunadamente, se han realizado avances muy importantes. Para hacernos una idea del tiempo que requiere el desarrollo completo de una herramienta como la que deseamos, la PCR, que

actualmente es la más avanzada, se inventó hace más de 30 años. En las últimas décadas, se han desarrollado multitud de herramientas que nos permiten conocer con gran detalle las propiedades, tanto físicas como químicas, de estos organismos y que nos proporcionan información muy útil a la hora de desarrollar la tan ansiada técnica. Cabe resaltar en este punto que la mayoría de los virus son más pequeños incluso que una partícula de luz, por lo que ni siquiera pueden observarse con

microscopios ópticos, lo que nos indica la dificultad que supone caracterizarlos. La mayor parte de estas nuevas herramientas no se podían ni siquiera vislumbrar en 1899, cuando se descubrió la existencia de los virus. Entre ellas, merece la pena destacar los microscopios electrónicos, los microscopios de fuerzas atómicas, la espectroscopía Raman y las técnicas de secuenciación genética. Gracias a dichas técnicas, conocemos la composición química, proteica y genética de estos patógenos, su morfología y sus

propiedades ópticas y mecánicas, entre otras características. Asimismo, también podemos estudiar la manera en la que se transmiten, cómo atacan nuestro organismo y cómo combatirlos de manera eficaz. Aun cuando estas herramientas nos permiten conocer en detalle los diferentes patógenos, la mayoría de ellas no son útiles en el diagnóstico clínico porque no son capaces de detectarlos e identificarlos cuando se encuentran en baja concentración, es decir, en las primeras etapas de la infección.



Eduardo Gil Santos

Doctor en Física por la Universidad Autónoma de Madrid (2012), su tesis doctoral versó sobre el desarrollo de sensores micro y nanomecánicos. Realizó estancias de investigación en la Universidad Técnica de Dinamarca y el Laboratorio de Materiales y Fenómenos Cuánticos de la Universidad París Diderot, y, en 2016, obtuvo una beca Marie Skłodowska-Curie que le permitió regresar al Laboratorio de Bionanomecánica del Instituto de Micro y Nanotecnología del CSIC, donde trabaja actualmente. Investigador ComFuturo desde 2019, además de liderar su propio proyecto, “Biosensores optomecánicos para la caracterización de virus y bacterias”, está involucrado en varios proyectos europeos. El principal objetivo de su investigación es desarrollar dispositivos optomecánicos como sensores biológicos para su aplicación en la clínica.

La nanotecnología permite implementar dispositivos de tamaño similar e incluso menor al de los virus, es decir, entre mil y cien mil veces más pequeños que el espesor de un pelo humano

Desgraciadamente, como ya he comentado, aún no disponemos de un método para identificar, de forma inmediata y universal, cualquier tipo de patógeno presente en una muestra, es decir, sin intuir cuál podría hallarse en ella con anterioridad y que, además, sea efectivo en concentraciones muy bajas. Uno de los campos de la ciencia en desarrollo más prometedores en este sentido es la metagenómica, que busca la secuenciación de todo el material genético que se encuentra en una muestra, lo que en principio haría posible detectar cualquier microorganismo presente en ella, incluso cuando se tratara de un organismo no conocido. Su uso todavía es muy complejo y no proporciona

resultados inmediatos. Sin embargo, no hay ninguna duda de que pronto dará lugar a una técnica que será esencial en el diagnóstico clínico. Logrará llegar a los hospitales y laboratorios de todo el mundo y será muy útil tanto para el diagnóstico de enfermedades infecciosas como para realizar estudios fundamentales de estos patógenos, además de asistir en el desarrollo de nuevos tratamientos.

Desde otro ámbito del conocimiento, las nuevas herramientas que surjan de la nanotecnología tendrán un gran impacto en este campo a todos los niveles. Uno de los principales hechos que avalan esta afirmación es que la nanotecnología permite implementar dispositivos de tamaño similar e incluso menor al de los virus, es decir, entre mil y cien mil veces más pequeños que el espesor de un pelo humano. Cabe destacar que conforme se disminuye el tamaño de los dispositivos, aumenta su sensibilidad, por lo tanto son capaces de detectar entidades más pequeñas y caracterizarlas con mayor precisión. La reducción de su tamaño posibilitará la utilización de millones de dispositivos en un menor espacio e



incluso su implantación dentro de nuestro cuerpo. Es seguro que en las próximas décadas la nanotecnología proporcionará nuevas herramientas que permitirán conocer aún mejor estos organismos, detectarlos en concentraciones ínfimas sin necesidad de saber qué buscamos, combatirlos con nuevos tratamientos e incluso modificarlos genéticamente para utilizarlos en nuestro beneficio.

En lo que se refiere al diagnóstico de las enfermedades infecciosas, en el presente se están desarrollando multitud de tecnologías en el ámbito de las nanociencias que darán lugar a técnicas que aúnen todos los requisitos mencionados a lo largo de este artículo; entre ellas, podemos citar, a modo de ejemplo, los nanosensores ópticos, los electroquímicos o los mecánicos. Me centraré a continuación en los nanosensores mecánicos y, posteriormente, en los optomecánicos (que en la actualidad constituyen mi ámbito de investigación). Los dispositivos nanomecánicos destacan por su capacidad de caracterizar tanto la masa como las propiedades mecánicas y morfológicas de todo tipo de entidades microbiológicas a nivel individual, desde células hasta ADN, pasando por los ya mencionados virus y bacterias. Acceder a estas propiedades, les permite detectarlas e identificarlas de forma unívoca, incluso en concentraciones extremadamente bajas. Asimismo, se ha demostrado que pueden monitorizar el estado de los microorganismos mientras, por ejemplo, se aplican tratamientos para combatirlos, por lo que también pueden

En las próximas décadas, la nanotecnología proporcionará nuevas herramientas que permitirán identificar todo tipo de microentidades de forma unívoca, detectarlas en concentraciones ínfimas sin necesidad de saber qué buscamos, combatirlos con nuevos tratamientos e incluso modificarlos genéticamente

ser muy útiles en el desarrollo de nuevos fármacos. Los sensores nanomecánicos funcionan de manera similar a las cuerdas de una guitarra. Al igual que cada cuerda de la guitarra produce un sonido concreto dependiendo de su longitud, de su grosor y de la tensión a la que es sometida, estos dispositivos vibran a determinadas frecuencias en función de sus propiedades mecánicas, forma, tamaño y masa. De manera análoga a como varía el tono de una cuerda de la guitarra cuando ajustamos la clavija o presionamos uno de los trastes, las frecuencias de vibración de estos dispositivos se alteran cuando un analito se deposita sobre ellos. Determinando con precisión cuánto se modifican las frecuencias de resonancia de los sensores, es posible conocer tanto la masa como las propiedades

mecánicas y morfológicas del analito que se ha depositado sobre él. Es importante enfatizar el hecho de que caracterizar estas propiedades permite tanto identificar el analito, como obtener información sobre su estado concreto. En su aplicación a la detección de patógenos, los sensores nanomecánicos permitirán no solo identificarlos de forma unívoca, sino también conocer el estado de su ciclo vital, en el caso de las bacterias, o si presentan algún tipo de mutación, en el caso de los virus. Evidentemente, estos sensores son muchísimo más pequeños que las cuerdas de una guitarra y las vibraciones de los mismos se producen a una velocidad mucho más rápida, ya que alcanzan el millón de vibraciones por segundo. Asimismo, los desplazamientos asociados a ellas son menores incluso

que el tamaño de un átomo. Para detectar estas vibraciones, se utilizan métodos ópticos muy avanzados como, por ejemplo, la interferometría. Dentro de los sensores nanomecánicos existen multitud de plataformas diferentes. Atendiendo a la forma de su estructura tenemos “nanocuerdas”, “nanotrampolines”, “nanotambores”, “nanotuberías”, entre otras muchas. En los últimos años, ha emergido un nuevo tipo de sensores nanomecánicos que mejoran significativamente las capacidades de sus predecesores. Se trata de los dispositivos optomecánicos.

La optomecánica estudia la interacción de los fotones con los fonones, es decir, de las partículas de luz con las vibraciones

mecánicas de un objeto. Sus avances encuentran multitud de aplicaciones en campos de la ciencia muy diversos, que van desde estudios fundamentales de física cuántica al desarrollo de todo tipo de sensores. La extraordinaria capacidad de los dispositivos optomecánicos para almacenar luz, junto con el alto grado de acoplamiento existente entre sus modos ópticos y mecánicos (sus colores y sus tonos de vibración), les confiere una sensibilidad al desplazamiento sin precedentes, llegando a detectar movimientos más pequeños incluso que el tamaño de un protón. Para explicar de manera sencilla en qué consiste el acoplamiento optomecánico, imaginemos que tenemos un objeto de color dado, digamos que es rojo, pero que ese color

varía cuando cambiamos su tamaño, por ejemplo, al contraerse pasa a ser morado y al expandirse, naranja. Si iluminamos el objeto con luz roja y hacemos que el objeto se expanda y se contraiga, veremos cómo el objeto se ilumina y se apaga conforme varía su tamaño. Algo muy similar ocurre en los dispositivos optomecánicos, pero hay que tener en cuenta que estos dispositivos, al poseer un color extremadamente puro, pueden medir contracciones o expansiones subatómicas a través de la luz que reflejan. La característica propia de estos dispositivos que les posiciona como uno de los nanosensores más prometedores es que pueden acceder simultáneamente a las propiedades ópticas y mecánicas de los analitos, lo que les confiere una fiabilidad mucho mayor a la hora de identificarlos. Además, utilizando estos dispositivos se detectan vibraciones a frecuencias mucho más altas, que superan los miles de millones de vibraciones por segundo, por lo que son más rápidos que sus predecesores nanomecánicos.

Los sensores optomecánicos no solo permiten caracterizar la masa y las propiedades mecánicas, morfológicas y ópticas de todo tipo de entidades microbiológicas a partir de las vibraciones del sensor, sino que también son capaces de detectar las vibraciones mecánicas de estas entidades

Recientemente, mediante la utilización de este tipo de nanosensores, se ha logrado un descubrimiento sensacional. Los sensores optomecánicos no solo permiten caracterizar la masa y las propiedades mecánicas, morfológicas y ópticas de todo tipo de entidades microbiológicas a partir de las vibraciones del sensor, sino que también son capaces de detectar las vibraciones mecánicas de estas entidades. El descubrimiento se hizo con bacterias. Antes de este hallazgo, ni siquiera se conocía que dichas entidades vibraban. En los próximos años se pretende aplicar esta técnica a todo tipo de entidades biológicas, como pueden ser células humanas, virus e incluso proteínas, además de otras entidades no biológicas, como las micro y nanopartículas o los microplásticos. Es importante destacar que las frecuencias a las que vibra cualquier estructura vienen determinadas por su forma y propiedades mecánicas, por lo tanto, la detección de estas frecuencias permitiría identificar dichas estructuras de manera unívoca. En cierta medida, detectando las vibraciones de los analitos, es como si se convirtiesen en sensores. En vez de caracterizar cómo

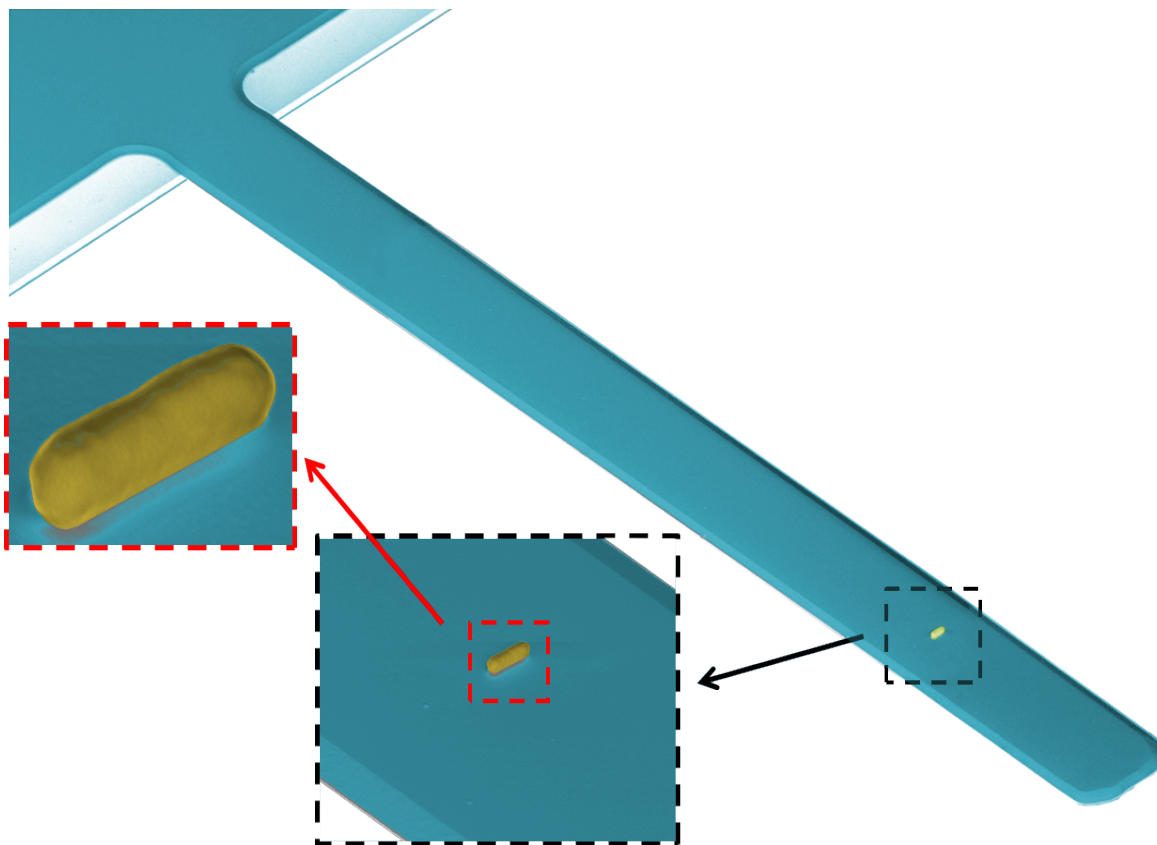


Imagen de microscopio electrónico en la que se muestra un sensor nanomecánico (azul) sobre el que se ha adsorbido una bacteria *Escherichia coli* (amarillo). El tamaño del sensor es de 200 micras de largo, 20 micras de ancho y 550 nanómetros de espesor. La bacteria mide 1500 nanómetros de largo y 600 de diámetro. // Fuente: Servicio MiNa del Instituto de Micro y Nanotecnología (CSIC)

los analitos modifican las vibraciones de los sensores, detectar las vibraciones de los analitos proporciona una medida mucho más directa y, por lo tanto, mucho más precisa de sus propiedades. Este descubrimiento ha abierto la puerta al desarrollo de una nueva técnica, la espectroscopía mecánica, que permitirá detectar e identificar todo tipo de microentidades de forma unívoca, así como caracterizarlas de manera muy precisa, a través de la detección de sus vibraciones. La espectroscopía mecánica podrá utilizarse no solo para identificar los patógenos que causan una infección, sino también para detectar cáncer en etapas muy tempranas, así como para monitorizar la contaminación del aire o el agua, entre otras muchas aplicaciones. Los avances de la nanotecnología

permitirán mejorar nuestras vidas en todos los aspectos; la mayoría de ellos no los podemos ni siquiera imaginar. Lo que sí resulta fácil de imaginar y entender es que invertir en ciencia es esencial para mantener y mejorar el estado de bienestar. La crisis producida por la aparición del coronavirus SARS-CoV-2 ha puesto de manifiesto nuestra vulnerabilidad. Durante años, los científicos han avisado de que llegaría una pandemia que podría acabar con gran parte de la humanidad; por suerte, en esta ocasión, pese a que la tasa de contagio del virus es muy alta, su mortalidad es moderada. En el futuro, es seguro que vendrán otras nuevas, más letales que esta, para las que deberíamos estar mucho mejor preparados. Desgraciadamente, las

pandemias no son el único problema al que nos enfrentaremos de manera inminente. Otro de los grandes desafíos que deberá afrontar la humanidad en los próximos años es la gestión del cambio climático. Los científicos llevan alertando mucho tiempo sobre ello sin que se hayan tomado las medidas oportunas y en algún momento será irreversible, si no lo es ya. Necesitamos desarrollar nuevas tecnologías que permitan generar y almacenar energía de forma sostenible, detectar las enfermedades de forma más precoz y desarrollar tratamientos más eficaces para combatirlas. Estos son solo algunos ejemplos de necesidades reales a las que la ciencia podría dar una solución si se invirtiese más en ella y de una manera más eficaz. El presupuesto asignado a la ciencia en 2020 por el

La espectroscopía mecánica permitirá detectar e identificar todo tipo de microentidades de forma unívoca, así como caracterizarlas de manera muy precisa, a través de la detección de sus vibraciones

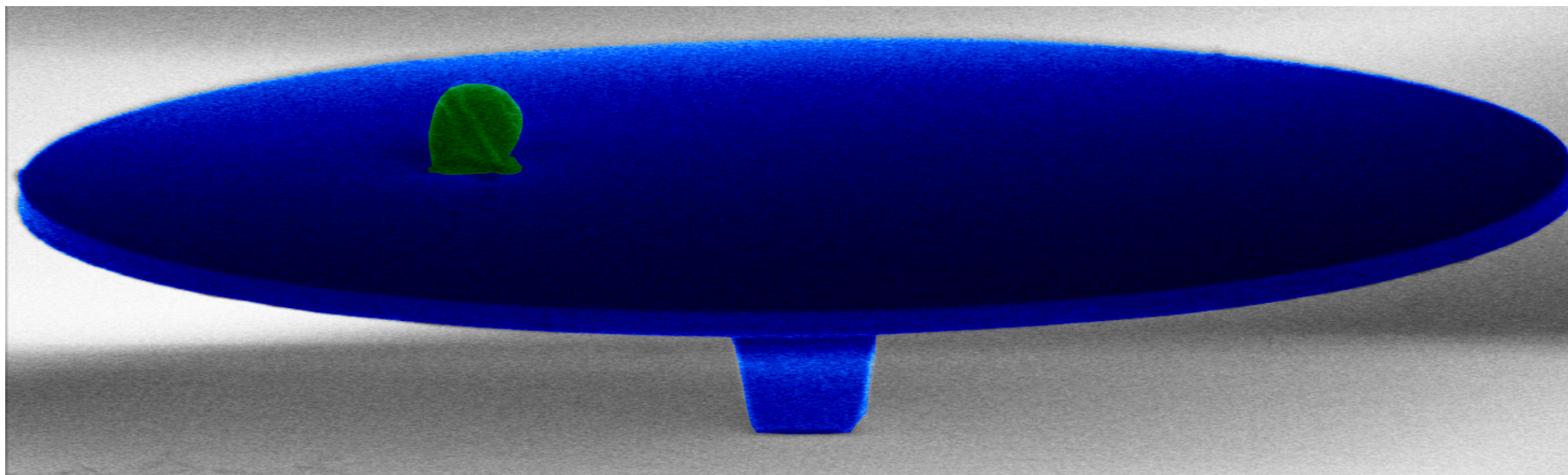


Imagen de microscopio electrónico en la que se muestra un sensor optomecánico (azul) sobre el que se ha adsorbido una bacteria *Staphylococcus epidermidis* (verde). El tamaño del sensor es de 10 micras de diámetro y 200 nanómetros de espesor (1000 veces más pequeño que el diámetro de un pelo humano). La bacteria mide 800 nanómetros de diámetro. // Fuente: Servicio MiNa del Instituto de Micro y Nanotecnología (CSIC)

Estado español representa un gasto bastante inferior a las pérdidas que generan las enfermedades infecciosas cada año en nuestro país, y muchísimo menor del que costará la crisis de COVID-19. Pero el problema es global, no solo nacional. Todos los países deberían destinar más fondos de su presupuesto a la investigación científica, puesto que la ciencia es el principal medio del que disponemos para abordar el futuro. Por el bien de todos, es preciso

generar los recursos necesarios para hacer frente a situaciones venideras que pondrán a la humanidad ante desafíos de una extraordinaria complejidad; la ciencia es, sin lugar a dudas, el mejor aliado que tenemos para llevar a cabo tan importante tarea.

Artículo núm. 07 | Noviembre 2020

COPYRIGHT © 2020 FUNDACIÓN GENERAL CSIC.
TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS.
Prohibida su reproducción total o parcial sin permiso de los autores



Ágora FGCSIC