



# NUEVAS ESTRATEGIAS NANOTECNOLÓGICAS PARA LA DETECCIÓN DE SEPSIS

Laura Aguirre Socas

## INTRODUCCIÓN

**Sepsis: disfunción orgánica causada por la respuesta desregulada del huésped a una infección que supone una amenaza para el individuo.** Se identifica con la escala **SOFA** (*Sequential Organ Failure Assessment*)

### Conceptos clave

1

#### Grupos de riesgo

Neonatos, ancianos, enfermos crónicos, inmunodeprimidos y trasplantados

2

#### Requiere una rápida intervención

Las primeras 72 h son cruciales, después ↑disfunciones →peores secuelas o muerte

3

#### Mortalidad

Tasa de mortalidad del 27% al inicio, hasta el 50% si llega a choque séptico

4

#### Aumento de la incidencia de sepsis

↑conciencia de sepsis ↑ancianos  
↑enfermos crónicos ↑trasplantados

5

#### Biomarcadores de sepsis

Aparición o ↑ de sustancias biológicas relacionadas con procesos infecciosos

6

#### Método gold standard

El cultivo sanguíneo es el método diagnóstico de referencia

## OBJETIVOS

Dar a conocer los últimos avances en la detección de sepsis

Analizar la base científica y las características de las últimas estrategias de detección

Comparar los nuevos métodos con los métodos convencionales

## METODOLOGÍA

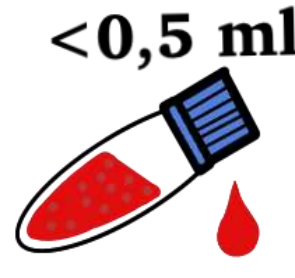


## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

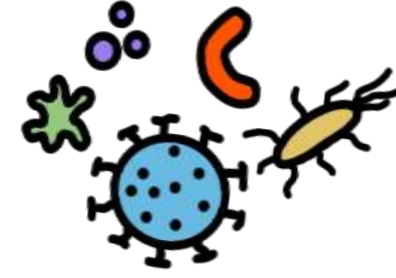
### ¿Qué hace a un test ideal?



Rápida detección (<6 h)



<0,5 ml Bajo volumen de muestra



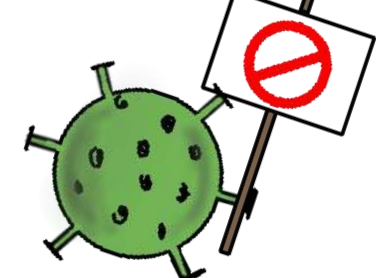
Variedad de patógenos



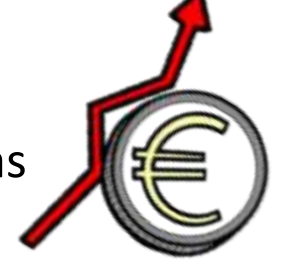
Sensibles y reproducibles



Valores pronósticos



Detecta resistencias



Coste-efectividad

## MÉTODOS EMPLEADOS EN LA ACTUALIDAD

### CULTIVO SANGUÍNEO, gold standard

Detecta presencia de microorganismos → indica el tratamiento más adecuado. Fácil realización y permite detectar resistencias antibióticas. Existen sistemas automatizados que controlan Tª y agitación (VITEK® y BD BACTEC™ FX).

### DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Detección a partir de un hemocultivo positivo (FilmArray™) o directamente de la sangre del paciente (SeptiFast® y Sepsitest™). Disminuyen el tiempo de detección del patógeno y el volumen de muestra.

## MARCADORES

**Marcadores biofísicos.** Escalas de puntuación que valoran el funcionamiento de los órganos. SOFA y qSOFA son las más importantes → sepsis si ≥2

- SOFA: parámetros de los sistemas respiratorio, circulatorio, hepático, cardiovascular, SNC y renal. Puntuación de 1 a 4 para cada sistema
- qSOFA: 3 sistemas a evaluar, respiratorio, SNC y cardiovascular.

**Biomarcadores** Complementan el diagnóstico, se tratan de biomoléculas que aparecen o aumentan sus concentraciones plasmáticas.

Los más utilizados son CRP, PCT, citoquinas (IL-6, IL-8, TNFα) y nCD64. Su detección es mediante técnicas clásicas como Inmunoturbidimetría, ELISA o CLIA.

Para aumentar la sensibilidad se detecta más de un biomarcador.

## NUEVAS ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS

### POCT

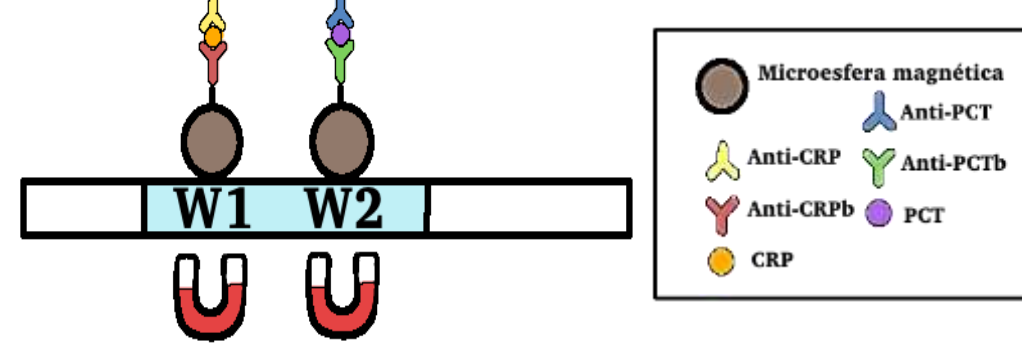
**POCT, point-of-care testing:** se realiza el análisis en el lugar de asistencia al paciente, son sistemas miniaturizados, → generalmente utilizan nanotecnología

- ↓Volumen de muestra (μl)
- Rápidos
- Permiten monitorización
- Agilizan proceso administrativos
- Portátiles
- Económicos

### SENSORES ELECTROQUÍMICOS Y ÓPTICOS

Dispositivos capaces de detectar especies químicas de una muestra. Constan de un transductor acoplado a una molécula de reconocimiento (por ejemplo Ac).  
Info. química → E medible → Señal analítica

Figura 1

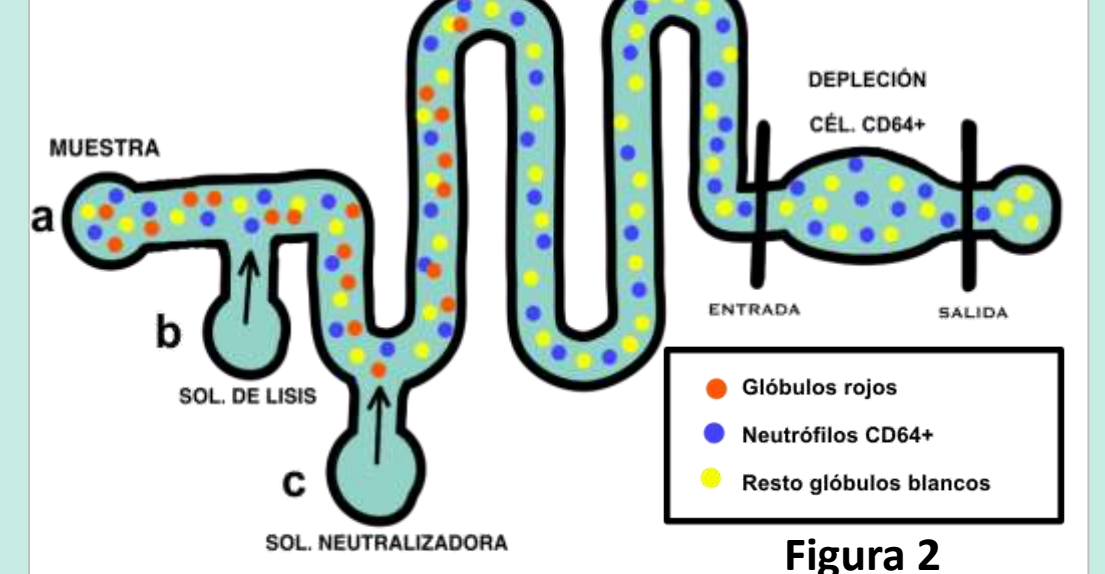


Molinero-Fernández et al. [8] ha diseñado un magnetoinmunosensor que capta PCT y CRP (Figura 1). El grupo de Fabri-Faja et al. [9] ha conseguido crear un sensor óptico que detecta IL-6, CRP y miRNA.

### SISTEMAS MICROFLUÍDICOS EN CHIP

Microlaboratorios. Los fluidos circulan a través de microcanales y así detectan las biomoléculas.

Hassan et al. [10] ha diseñado una plataforma microfluídica que detecta nCD64 (Figura 2). Otra de las plataformas microfluídicas destacable es U-dHRM [3].



CULTIVO [1]		SEPTIFAST® (PCR) [2,3]	QSOFA [4]	CLIA [5,6]	INMUNOTURBIDIMETRÍA Y CLIA [6,7]	SENSOR ELECTROQUÍMICO [8]	SENSOR ÓPTICO [9]	SISTEMA MICROFLUÍDICO [10]	SISTEMA MICROFLUÍDICO (U-dHRM) [3]
CLÁSICO	VITEK								
Cultivo positivo		DNA patógeno	Escala de coma Glasgow, PA y FR	PCT	PCT+CRP	PCT+CRP	IL-6, CRP y miRNA	nCD64	DNA patógeno
48 h -5 días	8 - 70 h	6 h	Minutos	1 h	1 h	<20 min	<1 min	30 min	<4 h
Sangre 20-30 ml	Sangre 8-10 ml	Sangre 1,5 ml	Signos vitales	Plasma/suero 3-5 ml	Sangre 3-10 ml	Suero/plasma 30 μl	Sangre incubada 10 μl	Sangre 10 μl	Sangre 1 ml
2-10 ml (niños)	1-3 ml (niños)								
✓ Identifica y cuantifica el/los patógeno/s	✓ Identifica y cuantifica el/los patógeno/s, incluso de difícil incubación	✓ Rápido	✓ Especificidad moderada-alta	✓ Precisión y sensibilidad alta	✓ Muy bajos volúmenes (ideal neonatos)	✓ Bajos volúmenes	✓ Rápido	✓ Baja muestra	✓ Identifica y cuantifica el/los patógeno/s
✓ Alta fiabilidad	✓ Detecta resistencias	✓ Permite un primer cribado	✓ Detección cuantitativa rápida	✓ Detección cuantitativa rápida	✓ Alta sensibilidad y precisión	✓ Identifica al microorganismo	✓ Identifica al microorganismo	✓ Pronostica	✓ Detecta resistencias
		✓ Pronostica	✓ Pronostica	✓ Pronostica	✓ Detección cuantitativa rápida	✓ Posibilidad de POCT en el futuro	✓ POCT	✓ POCT	✓ POCT
x Método lento	x Falsos negativos según vol de muestra	x Sobrediagnóstico	x Aumento con procesos no infecciosos	x Gran volumen de muestra	x No evita el tratamiento "a ciegas"	x La muestra necesita incubación previa	x No evita el tratamiento "a ciegas"	x No evita el tratamiento "a ciegas"	x En estudios de validación
x Gran volumen de muestra	x Patógeno no encontrado en base de datos	x Muy inespecífico, debe existir sospecha de sepsis	x Falsos negativos	x Necesidad de equipamiento		x No se han utilizado muestras reales		x Falta perfeccionamiento y estudios	
x Sensibilidad proporcional al volumen de muestra	x Equipos caros								

Nota: todas las ilustraciones son de elaboración propia

## CONCLUSIONES

- 1 La detección de sepsis en los estadios iniciales de la enfermedad es de vital importancia.
- 2 Los métodos convencionales, poseen una sensibilidad y especificidad alta pero requieren altos volúmenes de muestra y/o largo tiempo de análisis.
- 3 Las nuevas estrategias son más rápidas, sencillas y específicas de sepsis. Necesitan menor volumen de muestra, importante por los grupos de riesgo, más en neonatos.
- 4 Los estudios actuales sobre se centran en desarrollar plataformas POCT → la mayoría pueden convertirse en el test ideal de sepsis.
- 5 Las tecnologías POCT que incorporan diagnóstico molecular son las más completas ya que permiten identificar el agente patógeno y detectar resistencias de manera rápida, con poco volumen de muestra y alta sensibilidad. En el futuro podrían sustituir al actual gold standard, mejorando pronóstico y supervivencia.
- 6 Destacan los dispositivos creados por, **Hassan et al.** (sistema microfluídico que detecta nCD64), **Molinero –Fernández et al.** (magnetoinmunosensor que detecta PCT y CRP), **Fabri-Faja et al.** (sensor óptico que detecta CRP, IL-6 y miRNA), así como la plataforma microfluídica **U-dHRM** que detecta y genotipa el DNA bacteriano.

## BIBLIOGRAFÍA

