

Cristina Páez-Avilés ⁽¹⁾
Esteve Juanola-Feliu ⁽¹⁾
Pere Ll. Miribel-Català ⁽¹⁾
Jordi Colomer-Farrarons ⁽¹⁾
Josep Samitier-Martí ^(1,2,3)

Teragnosis *in vivo*: Innovación nanomédica fomentada por la convergencia de tecnologías emergentes



OPEN ACCESS

Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No comercial - Sin obras derivadas 4.0 International Licence

- 1 Departamento de Electrónica, Grupo de Bioelectrónica y Nanobioingeniería (SIC-BIO), Universidad de Barcelona, Martí i Franquès 1, Planta 2, 08028 Barcelona, España.
 2 Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC), Grupo de Aplicaciones Biomédicas en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, Baldiri Reixac 10-12, 08028 Barcelona, España.
 3 Centro de Investigación Biomédica en Red - Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), María de Luna 11, Edificio CEEI, 50018 Zaragoza, España.

Correspondencia:

Cristina Páez-Avilés
 E-mail: cpaezaviles@el.ub.edu
 cristina@paez.ec

Recibido: 30 - Noviembre - 2014

Aceptado: 22 - Diciembre - 2014

Palabras clave: Nanotecnología, Nanomedicina, Nanosensores, Teragnosis.

Forma de citar este artículo:

Páez-Avilés C, Juanola-Feliu E, Miribel-Català P Ll, Colomer-Farrarons J, Samitier-Martí J. Teragnosis *in vivo*: Innovación nanomédica fomentada por la convergencia de tecnologías emergentes. Rev Med Vozandes 2014; 25: 47 - 54

Keywords: Nanotechnology, Nanomedicine, Nanosensors, Theragnosis

Resumen

El creciente desarrollo y la mejora en cuanto a innovación de dispositivos basados en la convergencia de tecnologías emergentes ha dado lugar a un uso cada vez mayor de los nanosensores en la comunidad biomédica. Sin embargo, los nanosensores implantables aún tienen que afrontar ciertos retos como la biocompatibilidad y la seguridad de datos. En este artículo se abordan el progreso y los principales desafíos para esta clase de dispositivos nanomédicos y se analizan además las principales aplicaciones médicas con especial énfasis en la teragnosis, término que integra el concepto de diagnóstico y terapia en un mismo dispositivo. De este modo, se traza el proceso desde la investigación aplicada hasta la comercialización del producto, que es cuando el retorno social puede ser estimado. Finalmente, se contempla la gestión de la tecnología dentro de un ecosistema de innovación, cuya cadena de valor incluye una integración multidisciplinaria y el flujo del conocimiento.

Abstract

In-Vivo Theranostics: Nanomedicine innovation fostered by the convergence of emerging technologies.

The increasing development and the innovation improvement in devices based on the convergence of emerging technologies, have led into an increasing use of nanosensors in the biomedical community. However, implantable nanosensors still have to face some challenges as biocompatibility and data security. This article addresses the progress and the main challenges of these nanomedicine devices. Its medical applications are also analyzed with special emphasis on theragnosis, term that integrates the concepts of diagnostics and therapeutics in one single device. The process from applied research to commercialization, where the social return can be estimated, is being traced. Finally, the multidisciplinary participation and knowledge flow is analyzed in terms of an innovation ecosystem.

Introducción

La interacción entre la medicina y la tecnología ha permitido el desarrollo de nuevos dispositivos de prevención, diagnóstico, tratamiento y control de diversas enfermedades. La integración de rápidos avances en áreas como la microelectrónica, la microfluidica, microsensores y materiales biocompatibles han potenciado la disponibilidad de biodispositivos implantables para el continuo monitoreo en el cuidado de la salud de una manera mucho más eficiente, rápida y a bajo coste comparadas con métodos estándar. En este contexto, los sensores biomédicos se han beneficiado en gran medida del logro tecnológico en términos de inteligencia, velocidad, miniaturización y nuevos materiales. La nueva generación de sensores biomédicos presenta un amplio espectro de aplicaciones en cuanto al diagnóstico, asistencia sanitaria ambulatoria, y atención en el hogar en cualquier lugar y en cualquier momento. La investigación y el desarrollo durante los últimos quince años muestra una clara evolución tanto en el diseño como en el rendimiento de plataformas *in vivo*, biochips, "on-body" y monitores de respiración^[1].

Los nanobiosensores son dispositivos analíticos que incorporan un elemento de reconocimiento molecular adjunto a un transductor con el objetivo de detectar moléculas biológicas y metabolitos a nano-escala^[2]. La nano-escala se refiere comúnmente a los rangos por debajo de la longitud de onda de la luz visible (por lo general menor a 100 nm)^[3]. Por su parte, la *nanomedicina* se define como la aplicación de la nanotecnología en la salud, que aprovecha las propiedades mejoradas y novedosas tanto físicas, químicas y biológicas de los materiales a nano-escala^[4]. En este sentido, la convergencia de las denominadas tecnologías emergentes clave (nanotecnología, micro y nano-electrónica, fotónica, materiales avanzados, industria biotecnológica y los sistemas avanzados de manufactura) se pueden evidenciar en el desarrollo de la nanomedicina, siendo los nanosensores implantables, un ejemplo importante dado su impacto en el campo de la salud.

Actualmente los dispositivos implantables ya están siendo utilizados por millones de pacientes^[5]. Los beneficios que se obtienen a través de estas tecnologías incluyen una mejor atención y calidad de vida^[6]. Los sensores implantables pueden facilitar una detección precoz en situaciones de emergencia, así como también el monitoreo continuo de enfermedades en pacientes con riesgo^[7]. Estos sensores pueden incluso obtener información sobre los procesos físicos, fisiológicos, psicológicos, cognitivos y de comportamiento^[8], alcanzando entornos inaccesibles y en un tiempo de respuesta reducido^[9].

Una de las tendencias de creciente interés en la comunidad médica, está siendo orientada a la medicina personalizada, específicamente a la *Teragnosis*, concepto que fusiona la terapia y la diagnosis. La *teragnosis* cubre una amplia gama de aplicaciones como la expresión génica en respuesta a determinados fármacos (farmacogenómica), la nutrición (nutrigenómica) y las vacunas (vaccinómica), así como también en el diagnóstico de enfermedades^[10]. En este contexto, la clásica tendencia sobre la "salud centralizada en los hospitales" está cambiando hacia una "salud centralizada en el paciente/ciudadano". Estos avances

resultan de una innovación tecnológica continua y una gran demanda del mercado para microsistemas y nanotecnologías aplicadas a la medicina^[1].

Estado-del-arte de los Dispositivos Implantables

En la actualidad se están desarrollando diversos dispositivos biomédicos para el monitoreo *in vivo*^[4,11,12]. Un ejemplo de ello son los biosensores intramusculares implantables, altamente estables y precisos para el seguimiento continuo y simultáneo de lactato y glucosa en tejido y de modo inalámbrico^[13]. Por otra parte, también se han diseñado los sistemas bio-micro-electromecánicos implantables (bio-MEMS) para el seguimiento *in situ* del flujo de sangre^[14].

Conforme se genera una mayor convergencia de tecnologías, los avances en nanosensores han ido evolucionando (**figura 1A**). En este sentido, los enfoques principalmente utilizados son: los sensores externos y los dispositivos implantables, es decir, la opción no invasiva versus la invasiva. Uno de los avances más recientes son los sensores externos de monitorización fisiológica no invasiva, los cuales pueden ser multi-plataformas portátiles en base a textiles electrónicos^[15-18]. Por otra parte, las técnicas invasivas fueron la primera aplicación de los sensores, siendo el implante cardiaco un ejemplo clásico^[19]. Estos implantables han ido evolucionando y actualmente cuentan con capacidades avanzadas^[20]. El progreso en cuanto a la tecnología de semiconductores, junto con una electrónica de bajo voltaje y bajo consumo de energía, permite la integración de varios dispositivos para diferentes funciones.

En la investigación biomédica, existe una gran necesidad de herramientas fiables de telemetría para usos múltiples. Algunas aplicaciones de monitoreo en tiempo real incluyen parámetros fisiológicos como la presión arterial y niveles de glucosa para su posterior análisis^[9]. Estos dispositivos a menudo contienen componentes electrónicos que realizan detecciones cada vez más sofisticadas, y operan en muchos casos sin ninguna interacción con el paciente^[5]. Son capaces de almacenar la información médica personal detallada, y se pueden comunicar de forma automática, remota o mediante conexiones inalámbricas (wifi), formando de esta manera una red que puede ser utilizada para aplicaciones de almacenamiento y difusión de datos^[6,7].

Los sensores implantables están siendo ampliamente utilizados para propósitos de diagnóstico y en

terapia, como por ejemplo en arritmias cardíacas, diabetes, y la enfermedad de Parkinson^[21]. Sus aplicaciones incluyen la administración de fármacos, marcapasos, desfibriladores-cardioversores implantables (DCIs) y neuroestimuladores. En la **figura 1B** se presenta un mapa corporal con los dispositivos implantables comerciales y aquellos en fase de desarrollo basados en Oesterle et al., (2011)^[19].

Estos enfoques también podrían combinarse con el fin de formar una red de sensores en el cuerpo (BSNs, por sus siglas en inglés: body sensor network)^[22]. Una red inalámbrica típica podría conformarse de un nodo de control central conectado junto con otros nodos secundarios dentro o en la superficie del cuerpo para el seguimiento de los diferentes signos vitales que satisfagan la necesidad terapéutica del paciente.

Nanosensores Implantables Multipropósito

Un nanosensor también puede tener un conjunto de aplicaciones específicas. Para ello se requieren modificaciones menores para dispositivos implantables personalizados en lugar de definir una arquitectura particular para cada sensor. Un ejemplo de este tipo de dispositivo multipropósito para teragnosis es el sistema propuesto por el departamento de Electrónica de la Universidad de Barcelona, en colaboración con el Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC), el Centro de Investigación Biomédica en Red, Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN) y el Centro de Investigación Biomédica en Red en Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBER-DEM). Este dispositivo se basa en un nanosensor (electrodos) y un transmisor primario externo, el cual se encarga de la alimentación y la comunicación entre ambos mediante un

enlace inductivo^[23, 24]; (**figura 2**). La señal detectada se basa en la concepción de un detector de ausencia/presencia y un sistema de alarma verdadero/falso amperométrica o de impedancia. El sistema se complementa con un circuito integrado de aplicación específica (ASIC, por sus siglas en inglés) que trabaja con la matriz multiplexada de nanobiosensores diseñados para ser reactivos ante un conjunto de agentes diana como enzimas, virus, moléculas, elementos químicos, moléculas, etc.

Este diseño podría permitir el seguimiento de varias enfermedades mediante un análisis *in vivo* de los biomarcadores dado que es una propuesta que integra técnicas sensoriales eléctricas y el concepto *lab-on-a-chip* (LOC) en un mismo dispositivo para la detección personalizada en tiempo real.

La posibilidad de controlar el funcionamiento de una terapia, le evolución de una enfermedad y la detección de síntomas, mejorará la atención médica personalizada conocida como teragnosis. Los pacientes con riesgo debido a sus antecedentes genéticos, enfermos crónicos o de edad avanzada serán monitoreados sin necesidad de visitas al hospital o en la consulta. De todas las aplicaciones médicas y enfermedades, los hallazgos sugieren que las enfermedades crónicas merecen especial atención^[25], sobre todo en el caso de enfermedades cardiovasculares^[26]. En este sentido, la ventaja más importante es la de controlar a los pacientes en sus actividades diarias de rutina, de este modo, el seguimiento clínico tradicional sería reemplazado por el monitoreo continuo y remoto^[26-29].

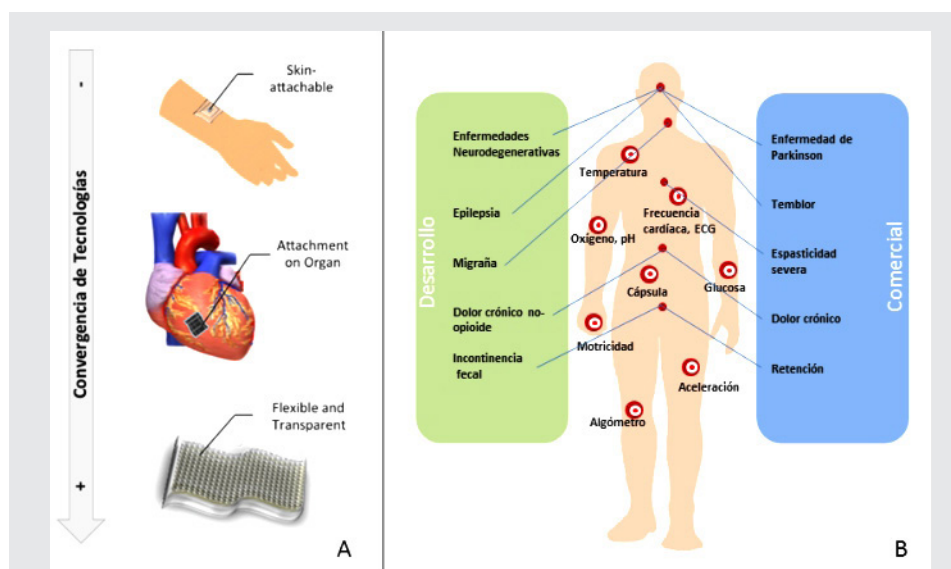


Figura 1. Sensores biomédicos:

A. Evolución y su convergencia tecnológica.

B. Mapa corporal de dispositivos implantables y sus aplicaciones. (Reproducido a partir de Oesterle et al. 2011^[19]).

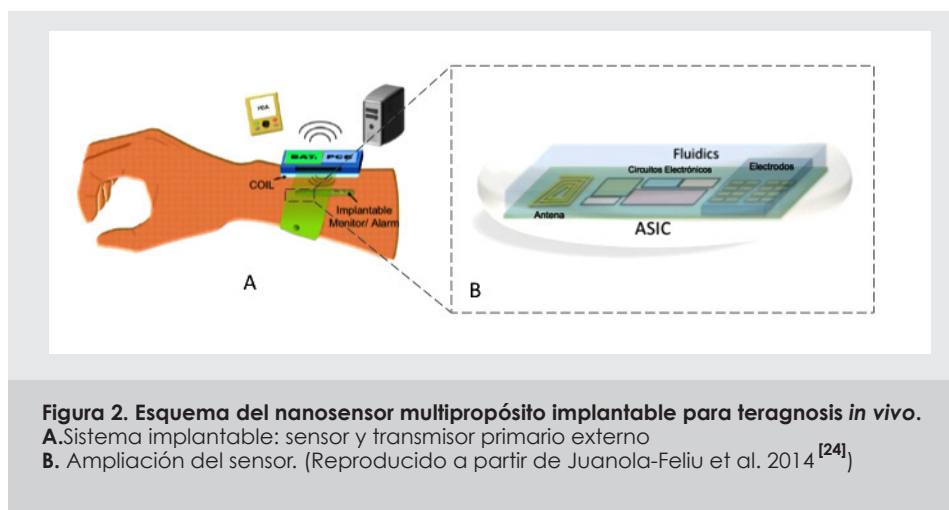


Figura 2. Esquema del nanosensor multipropósito implantable para teragnosis *in vivo*.

A. Sistema implantable: sensor y transmisor primario externo

B. Ampliación del sensor. (Reproducido a partir de Juanola-Feliu et al. 2014 [24])

Desafíos en el diseño de los biosensores implantables

La nueva generación de dispositivos implantables requiere superar algunos obstáculos para que sea considerado clínicamente útil para un monitoreo continuo. Éste debe satisfacer ciertos requerimientos tanto funcionales como de diseño, principalmente desde su etapa de concepción [2]. Entre los principales desafíos se incluyen por ejemplo el tamaño, la energía disponible, la disipación de energía y gestión de energía, procesamiento de señales, la comunicación de los datos medidos, biocompatibilidad, el tiempo de respuesta, la toxicidad, la integración a nivel de chip, el embalaje, la bioética y la bioseguridad [2,30]. Adicionalmente, después de ser implantado, el dispositivo puede fallar principalmente debido a las interacciones con el medio que lo rodea (figura 3), por ello uno de los principales desafíos en nanosensores implantables es su bio-compatibilidad [2].

La bio-compatibilidad del dispositivo final es una de las principales barreras y un reto para la expansión de sensores implantables. En este contexto, la encapsulación tiene que satisfacer diferentes propiedades, especialmente con respecto a su vida útil. Por ejemplo, tiene que ser biocompatible, tener una constante dieléctrica baja y ser resistente [31]. La implantación de dispositivos médicos sintéticos genera una respuesta inflamatoria inmediata y compleja relacionada al material, generando incompatibilidad y contaminación tanto en sangre como en tejido [32]. Por otro lado, la bioincrustación de la membrana del sensor es una causa importante de su disfunción [33]. Por lo tanto, el diseño de dispositivos implantables BioMEMS debe reducir este impacto inmunológico, reducir al mínimo la contaminación biológica, reducir el efecto físico del implante en los tejidos circundantes y reducir el grado de adhesión celular alcanzado por el dispositivo implantado.

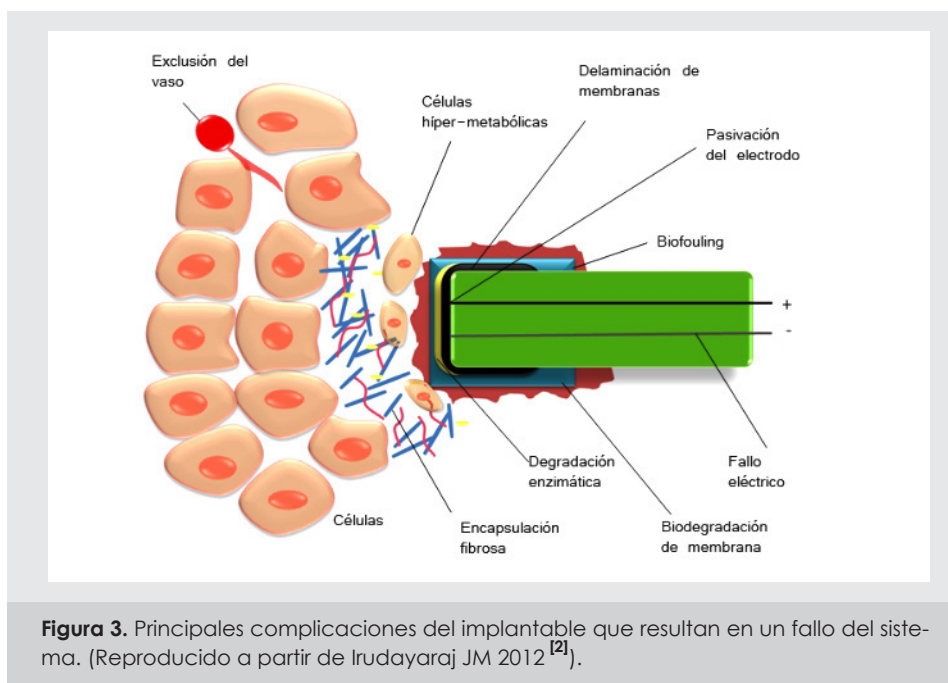
Para evitar estos efectos fisiológicos adversos, los dispositivos implantados deben embalarse con materiales biocompatibles. Sin embargo, estos materiales podrían no ser siempre compatibles con los requisitos de los dispositivos [32]. Actualmente, los materiales comunes con alta compatibilidad y ampliamente utilizados en dispositivos biomédicos implantables son el polietilenglicol (PEG), polidimetilsiloxa-

no (PDMS), polióxido de tetrametileno (PTMO) [32] y parileno-C [34]. Los revestimientos de polímero también se utilizan para sensores de glucosa dado que reducen la difusión de las interferencias, al mismo tiempo que equilibran la difusión de la glucosa y el oxígeno para permitir una respuesta adecuada.

Otros materiales biocompatibles para la encapsulación incluyen una capa de colágeno [35], oro, nitruro de silicio, dióxido de silicio y SU-8 para el uso de revestimiento, capaz de reducir la contaminación biológica [36]. El recubrimiento de carburo de silicio, por ejemplo, se puede utilizar para reducir significativamente la formación de trombos en la superficie de los dispositivos, especialmente si el dispositivo se expone a la sangre [37]. En resumen, las técnicas de embalaje utilizados deben asegurar una estabilidad a largo plazo y en lo posible evitar riesgos quirúrgicos [38].

Aspectos éticos

Como se ha mencionado, los diseñadores han debido equilibrar la seguridad, complejidad, el consumo de energía y el costo en el diseño de dispositivos médicos implantables. Sin embargo, hoy en día hay desafíos adicionales a considerar como son la seguridad y privacidad de los datos [9]. Dado que el monitoreo con biosensores implica la recogida de datos sobre los parámetros vitales de diferentes partes del organismo a partir de las cuales se toman decisiones, la información es de carácter personal y requiere ser segura [9]. La razón es la de proteger a los pacientes de los actos de robo o malicia, especialmente cuando la tecnología médica se vuelve cada vez más conectada con otros sistemas a través de las comunicaciones inalámbricas o internet [39]. Una susceptibilidad en la seguridad podría poner en peligro la privacidad de los pacientes [4]. En este sentido, Burleson et al. (2012) asegura que hay dos tipos de vulnerabilidad: la *intimidad*, en el



que los datos del paciente se exponen a receptores no autorizados, y el control, en el que una persona no autorizada adquiere control del funcionamiento del dispositivo, o incluso desactiva sus servicios terapéuticos [5].

Recientes análisis de dispositivos médicos implantables han revelado varias vulnerabilidades de seguridad y privacidad [5, 39] por lo que las especificaciones de privacidad parecen ser débiles [8, 6]. Los métodos que preservan la privacidad deben garantizar una comunicación segura y fiable. En este sentido, existe un acuerdo casi universal sobre la importancia de la seguridad para la información de salud personal y los registros electrónicos, pero todavía hay un desacuerdo sobre los requisitos de seguridad para los productos sanitarios [6, 7].

La seguridad debe ser considerada en las fases tempranas del diseño [5]. Algunos enfoques han explorado la viabilidad de proteger la privacidad de un dispositivo implantable mediante la implementación de mecanismos de seguridad en un dispositivo externo [39] o mediante el cifrado de los datos [5-7, 21]. Por lo tanto, los sistemas de Tecnologías de la Comunicación y de la Información (TIC) deben facilitar el rediseño de los procesos actuales sobre la atención y el monitoreo a través de la prestación de servicios que permitan la correcta gestión de los pacientes dentro de las organizaciones de salud [40]. Actualmente, los patrones argumentativos en este campo son conocidos como Ética NEST (New and Emerging Science and Technology Ethics) [41, 42].

Ecosistemas de Innovación en Dispositivos Nano-Médicos

Las innovaciones médicas emergentes no sólo deben ser evaluadas desde una perspectiva científica, sino también en un contexto más amplio mediante el cual los beneficios

clínicos y económicos sean demostrables. La innovación depende en gran medida de traspasar las barreras que han prevalecido en el mundo académico [43]. La transferencia de instrumentos y técnicas a través de las fronteras disciplinarias, geográficas y organizativas es lo que genera nuevas oportunidades para la innovación [4].

La transmisión de conocimiento desde la academia y las comunidades científicas hacia los beneficiarios, depende de la colaboración entre los centros de investigación, instituciones académicas, organismos gubernamentales e industrias [44]. En este sentido, el éxito en el desarrollo de este tipo de avances tecnológicos como los dispositivos médicos nano-habilitados se encuentra en la interacción entre disciplinas y el flujo de conocimientos entre ingenieros, investigadores y médicos. Se puede decir entonces que dentro de las principales características de un dispositivo biomédico como el presentado en este documento, se presentan su contexto multidisciplinar y la necesidad de fomentar integración de los conocimientos a partir de diversas dimensiones [45]. Los principales actores y las actividades que llevan a cabo una transferencia de tecnología y comercialización se presentan en la **figura 4**.

El proceso global que lleva a cabo la investigación biomédica reúne a una compleja red de instituciones, universidades, centros de investigación, centros de transferencia tecnológica, consorcios públicos y el sector privado, dentro de una distribución geográfica ampliada [46]. En este contexto, el desempeño de las instituciones de investigación públicas y actores privados que generan y difunden nano-conocimiento, juega un papel significativo en el desarrollo de sistemas nanotecnológicos [47].

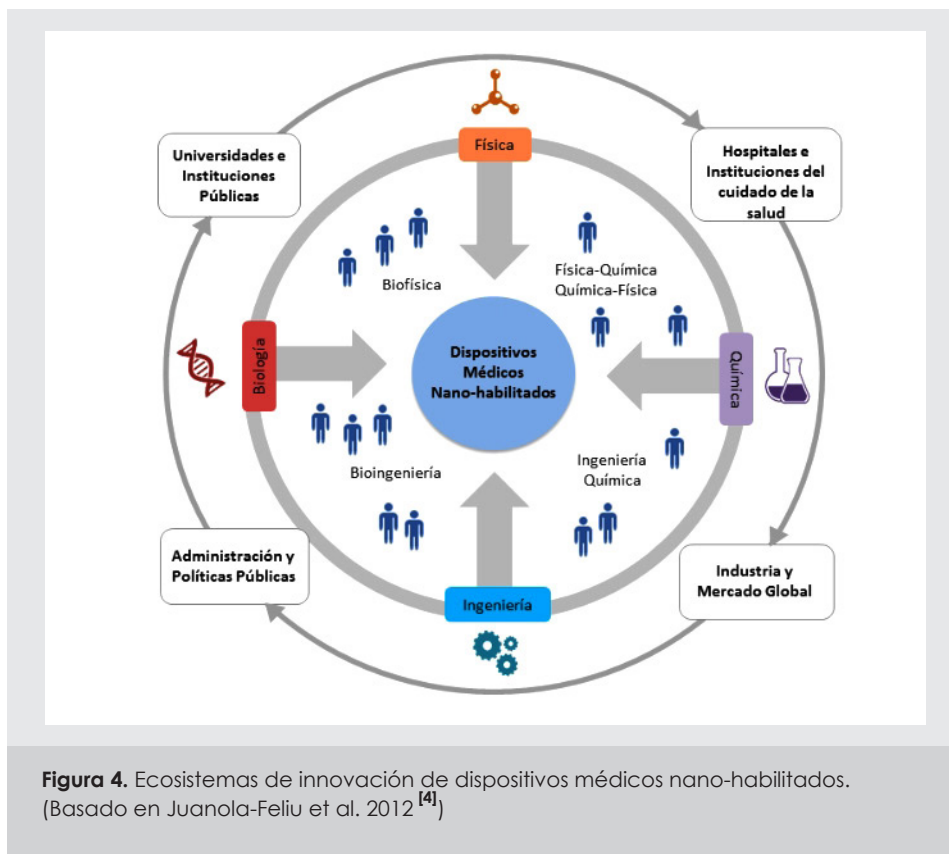


Figura 4. Ecosistemas de innovación de dispositivos médicos nano-habilitados. (Basado en Juanola-Feliu et al. 2012 ^[4])

Comercialización

El sector emergente de la nanotecnología aplicada se enfoca cada vez más hacia la biomedicina (nanobiotecnología y nanomedicina), que son áreas de mayor proyección de futuro ^[47]. Reportes de mercado e industria y sus productos relacionados con la nanomedicina y nanobiotecnología se han incrementado notablemente en los últimos años ^[48]. Se espera que el mercado global anual de bienes y servicios relacionados con la nanotecnología será superior a los US\$ 3 billones en el año 2020 ^[49]. Igualmente, se espera que el mercado mundial de sensores médicos pueda alcanzar los 15.5 millones de dólares en el 2019, con una tasa de crecimiento anual compuesta (CAGR) del 6.3% desde 2013 hasta 2019 ^[50]. Los mercados para las tecnologías de biosensores en la región Asia-Pacífico muestran una tasa de crecimiento anual compuesto del 11% (período 2008 - 2018). En los Estados Unidos, se producen en el mercado tasas de crecimiento anual de 10.7%. De hecho, se espera que este mercado alcance US\$ 8.5 mil millones en cinco años a partir del 2018 ^[51]. Por otro lado, el mercado mundial relacionado con la Teragnosis ha sido valorado en US\$112 mil millones en el 2012 y se espera que alcance US\$188 mil millones en el 2017, registrando una tasa compuesta anual de 10.8% para el período 2012 - 2017 ^[52]. Hoy en día, el mercado de dispositivos médicos implantables se orienta a la creciente población de edad avanzada y el aumento asociado en la prevalencia de enfermedades crónicas degenerativas. Sin embargo, el uso de microtecnologías y MEMS en dispositivos implantables se encuentra todavía en su infancia con pocas tecnologías actualmente

aprobadas para su comercialización en los Estados Unidos ^[53]. En el sector privado, todavía no existe un mercado que pueda ser identificado en cuanto a la medicina personalizada ^[54]. En este contexto, es el proceso regulatorio de la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) quien determinará las reglas concretas para la comercialización de nanosensores implantables ^[55].

Comentario final

Dada la velocidad con la que las enfermedades crónicas y el envejecimiento de la población mundial van en aumento, las mejoras en la que confluyan las diferentes tecnologías clave, como en la teragnosis, podrían tener un gran impacto en el bienestar y la calidad de vida de la sociedad en general. En este sentido, los dispositivos biomédicos diseñados adecuadamente, tienen un enorme potencial para alcanzar el mercado en los próximos años. Por tanto, la transferencia exitosa de la investigación, el desarrollo, la innovación y el conocimiento, pueden ser fomentados en un escenario particular caracterizado por la convergencia de tecnologías y disciplinas, así como por la combinación de varias tecnologías facilitadoras esenciales permitiendo la producción y comercialización de dispositivos de vanguardia como son los nanosensores implantables. De entre todas las tecnologías, la nanotecnología pare-

ce tener un gran impacto tanto social como económico, permitiendo nuevas ventajas en los dispositivos médicos de diagnóstico o terapéuticos. Claros ejemplos se pueden citar como el uso de nanomateriales, el desarrollo de nano-biosensores, la ingeniería de superficies con el fin de mejorar la sensibilidad de un electrodo o su biocompatibilidad, y el uso de nanopartículas que permiten la modulación de tratamientos particulares en pacientes específicos.

El caso presentado en este documento ofrece una solución personalizada basada en un análisis en tiempo real de los datos de la matriz y en la toma de decisiones en base a este, infiltrándose en la nueva tendencia de la medicina automatizada, la teragnosis. Sin embargo, este caso, como muchos otros dispositivos, deberá considerar diferentes desafíos entorno al diseño y al funcionamiento en sus primeras etapas. La biocompatibilidad, toxicidad, encapsulado del dispositivo y seguridad de los datos son algunos de los retos que se tendrán que superar en el horizonte futuro. En este punto, la colaboración entre la comunidad científica, los hospitales, la industria y los ciudadanos necesitan ser fortalecidos con el objetivo de potenciar la investigación biomédica y comercialización de los sensores implantables. Sin duda, los dispositivos nanobiomédicos representan una apuesta estratégica para las políticas públicas en materia de ciencia y tecnología en la búsqueda de un crecimiento económico basado en el conocimiento. La transformación en los métodos de diagnóstico médico junto con la integración de las diferentes tecnologías facilitadoras esenciales para la innovación, el desarrollo y la comercialización de nanodispositivos, debe seguir un proceso de normalización para impulsarse con una trayectoria similar a la que ocurrió con la ley de Moore en la revolución microelectrónica.

Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Agradecimiento

CPA es becaria de la Secretaría Nacional de Educación Superior, Ciencia, Tecnología e Innovación del Ecuador SENESCYT.

Financiamiento

La preparación de este artículo tuvo un soporte financiero del Grupo de Investigación en Bioelectrónica y Nanobioingeniería (SIC-BIO) del Departamento de Electrónica de la Universidad de Barcelona y del Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC).

Contribuciones de los autores

Todos los autores han contribuido cualitativa y cuantitativamente de manera complementaria en el artículo.

Referencias

- Lymberis A. Progress in R&D on wearable and implantable biomedical sensors for better healthcare and medicine. In: Proceedings of the 3rd IEEE/EMBS Special Topic Conference on Microtechnology in Medicine and Biology; 2005 May 12-15; Oahu, HI. New York: IEE Publishing; 2005: 296-98.
- Irudayaraj JM, editor. Biomedical Nanosensors. Pan Stanford Series on Biomedical Nanotechnology. Boca Raton: CRC Press; 2012.
- Choi C. Integrated nanobiosensor technology for biomedical application. *Nanobiosensors Dis Diagnosis* 2012; 1: 1-4.
- Juanola-Feliu E, Colomer-Farrarons J, Miribel-Català PL, Samitier J, Valls-Pasola J. Market challenges facing academic research in commercializing nano-enabled implantable devices for in-vivo biomedical analysis. *Innovation* 2012; 32 (3-4): 193-204.
- Burleson W, Clark SS, Ransford B, Fu K. Design challenges for secure implantable medical devices. In: Proceedings of the 49th Annual Design Automation Conference (DAC); 2012 June 3-7; New York, US. New York: ACM Press; 2012: 12-17.
- Maisel WH, Kohno T. Improving the security and privacy of implantable medical devices. *N Engl J Med* 2010; 362: 1164-66.
- Darwish A, Hassanien A. Wearable and implantable wireless sensor network solutions for healthcare monitoring. *Sensors* 2011; 11: 5561-95.
- Ko J, Lu C, Srivastava M, Stankovic J, Terzis A, Welsh M. Wireless sensor networks for healthcare. In: Proceedings of the IEEE. 2010; 98 (11): 1947-60.
- Cherukuri S, Venkatasubramanian KK, Gupta SKS. Biosec: a biometric based approach for securing communication in wireless networks of biosensors implanted in the human body. In: Proceedings of the 2003 International Conference on Parallel Processing Workshops; 2003 Oct. 6-9; Kaohsiung, TW. New York: IEEE Publisher; 2003: 432-39.
- Pang T. Theranostics, the 21st century bioeconomy and "one health". *Expert Rev Mol Diagn* 2012; 12 (8): 807-09.
- Wilson G, Gifford R. Biosensors for real-time in vivo measurements. *Biosens Bioelectron* 2005; 20 (12): 2388-2403.
- Valdastri P, Susilo E, Förster T, Strohhofer C, Mencias A, Dario P. Wireless implantable electronic platform for chronic fluorescent-based biosensors. *IEEE Trans Biomed Eng* 2011; 58 (6): 1846-54.
- Rahman A, Justin G, Guiseppi-Elie A. Towards an implantable biochip for glucose and lactate monitoring using microdisc electrode arrays (MDEAs). *Biomed Microdevices* 2009; 11 (1): 75-82.
- Steeves C, Young Y, Liu Z. Membrane thickness design of implantable bio-MEMS sensors for the in-situ monitoring of blood flow. *J Mater Sci Mater Med* 2007; 18 (1): 25-27.
- ElHelw M, Pansiot J, McIlwraith D, Ali R, Lo B, Atallah L. An integrated multi-sensing framework for pervasive healthcare monitoring. In: Proceedings of the 3d International ICST Conference on Pervasive Computing Technologies for Healthcare; 2009 April 1-3; London, UK. New York: IEEE Publisher; 2003: 1-7.
- Olivo J, Brunelli D, Benini L. A kinetic energy harvester with fast start-up for wearable body-monitoring sensors. In: Proceedings of the 4th International ICST Conference on Pervasive Computing Technologies for Healthcare; 2010 March 22-25; Munich, GE. New York: IEEE Publisher; 2010: 1-7.

17. Zheng YL, Ding XR, Poon CC, Lo BP, Zhang H, Zhou XL, et al. Unobtrusive sensing and wearable devices for health informatics. *IEEE Trans Biomed Eng* 2014; 61 (5): 1538-54.
18. Yoo H. Your Heart on Your Sleeve: Advances in textile-based electronics are weaving computers right into the clothes we wear. *Solid-State Circuits Mag IEEE* 2013; 5 (1): 59-70.
19. Oesterle S, Gerrish P, Cong P. New interfaces to the body through implantable-system integration. In: *Proceedings of the 2011 IEEE International Solid-State Circuits Conference*; 2011 February 30-24; San Francisco, US. New York: IEEE Publisher; 2011: 9-14.
20. Lee SY, Su YC, Liang MC, Hong JH, Hsieh CH, Yang CM, et al. A programmable implantable micro-stimulator SoC with wireless telemetry: Application in closed-loop endocardial stimulation for cardiac pacemaker. In: *Proceedings of the 2011 IEEE International Solid-State Circuits Conference*; 2011 February 30-24; San Francisco, US. New York: IEEE Publisher; 2011: 44-45.
21. Halperin D, Heydt-benjamin TS, Maisel WH. Security and privacy for implantable medical devices. *Pervasive Comput IEEE* 2008; 7 (1): 30-39.
22. Yang GZ. *Body Sensor Networks*. 2th ed. London: Springer-Verlag; 2006.
23. Juanola-Feliu E, Colomer-Farrarons J, Miribel-Català PL, González-Piñero M, Samitier J. Nano-enabled implantable device for *in vivo* glucose monitoring. In: Katz E, editor. *Implantable Bioelectronics*. Weinheim: Wiley-VCH; 2014.
24. Juanola-Feliu E, Miribel-Català PL, Páez-Avilés CM, Colomer-Farrarons J, González-Piñero M, Samitier J. Design of a customized multipurpose nano-enabled implantable system for *in-vivo* theranostics. *Sensors* 2014; 14 (10): 19275-306.
25. Koutkias VG, Chouvarda I, Triantafyllidis A, Malousi A, Giaglis GD, Maglaveras N. A personalized framework for medication treatment management in chronic care. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2010; 14 (2): 464-72.
26. Zhou H, Hou K. Pervasive Cardiac Monitoring System for Remote Continuous Heart Care. In: *Proceedings of the 2010 4th International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering*; 2010 June 18-20; Chendu, CN. New York: IEEE Publisher; 2010: 1-4.
27. Zweifel P, Felder S, Meiers M. Ageing of population and health care expenditure: a red herring? *Health Econ* 1999; 8: 485-96.
28. Shen X, Mistic J, Kato N, Langenrfer P, Lin X. Emerging technologies and applications of wireless communication in healthcare. *J Commun Networks* 2011; 13 (2): 81-85.
29. Garcia-Morchon O, Falck T, Heer T, Wehrle K. Security for pervasive medical sensor networks. In: *Proceedings of the 6th Annual International Conference on Mobile and Ubiquitous Systems: Computing, Networking and Services*; 2009 July 13-16; Toronto, CA, New York: IEEE Publisher; 2009: 1-10.
30. Colomer-Farrarons J, Miribel-Catala PL, Juanola-Feliu E, Samitier J. Ultra-low-power harvesting body-centred electronics for future health monitoring devices citation information. In: Francis L, Iniewski K, editors. *Novel Advances in Microsystems Technologies and Their Applications*. CRC Press; 2013: 497-534.
31. De Vos P, Bucko M, Gemeiner P, Navrátil M, Svítel J, Faas M, et al. Multiscale requirements for biocapsulation in medicine and biotechnology. *Biomaterials* 2009; 30 (13): 2559-70.
32. Tng D, Hu R, Song P, Roy I, Yong K-T. Approaches and challenges of engineering implantable microelectromechanical systems (MEMS) drug delivery systems for *in vitro* and *in vivo* applications. *Micromachines* 2012; 3 (4): 615-31.
33. Sokolov A, Hellerud BC, Johannessen EA, Mollnes TE. Inflammatory response induced by candidate biomaterials of an implantable microfabricated sensor. *J Biomed Mater Res A* 2012; 100 (5): 1142-50.
34. Wang Y, Papadimitrakopoulos F, Burgess DJ. Polymeric "smart" coatings to prevent foreign body response to implantable biosensors. *J Control Release* 2013; 169 (3): 341-47.
35. Nichols SP, Koh A, Storm WL, Shin JH, Schoenfish MH. Biocompatible materials for continuous glucose monitoring devices. *Chem Rev* 2013; 113 (4): 2528-49.
36. Voskerician G, Shive MS, Shawgo RS, von Recum H, Anderson JM, Cima MJ, et al. Biocompatibility and biofouling of MEMS drug delivery devices. *Biomaterials* 2003; 24 (11): 1959-67.
37. Schmehl JM, Harder C, Wendel HP, Claussen CD, Tepe G. Silicon carbide coating of nitinol stents to increase antithrombogenic properties and reduce nickel release. *Cardiovasc Revasc Med* 2008; 9 (4): 255-62.
38. Kotzar G, Freas M, Abel P, Fleischman A, Roy S, Zorman C, et al. Evaluation of MEMS materials of construction for implantable medical devices. *Biomaterials* 2002; 23 (13): 2737-50.
39. Gollakota S, Ransford B, Katabi D, Fu K. They can hear your heartbeats: non-invasive security for implantable medical devices. *ACM SIGCOMM Comput Commun Rev* 2011; 41 (4): 2-13.
40. Guillén A, Colas J, Gutierrez G. Risk assessment and patient stratification using implantable medical devices. The funding for personal health programs. In: *Proceedings of the Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC, 2011 Annual International Conference of the IEEE*; 2011 August 30 - September 3; Boston, US. New York: IEEE Publisher; 2011: 884-87.
41. Niculescu-Dinca V. NEST-ethics in convergence: testing NEST-ethics in the debate on converging technologies for improving human performance. Thesis. 2009. 1-61 p.
42. Bacchini F. Is nanotechnology giving rise to new ethical problems? *Nanoethics* 2013; 7 (2): 107-19.
43. Rosenberg N. Some critical episodes in the progress of medical innovation: an anglo-american perspective. *Res Policy* 2009; 38 (2): 234-42.
44. Kalisz D, Aluchna M. Research and innovation redefined. Perspectives on the European Union initiatives on Horizon 2020. *Eur Integr Stud* 2012; 6: 140-49.
45. Linton JD, Walsh ST. A theory of innovation for process-based innovations such as nanotechnology. *Technol Forecast Soc* 2008; 75 (5): 583-94.
46. Gaspar R, Aksu B, Cuine A, Danhof M, Tokac MJ, Linden HH, et al. Towards a European strategy for medicines research (2014-2020): The EUFEPS position paper on Horizon 2020. *Eur J Pharm Sci* 2012; 47: 979-87.
47. Miyazaki K, Islam N. An empirical analysis of nanotechnology research domains. *Technovation* 2010; 30 (4): 229-37.
48. Etheridge ML, Campbell SA, Erdman AG, Haynes CL, Wolf SM, McCullough J. The big picture on nanomedicine: the state of investigational and approved nanomedicine products. *Nanomedicine* 2013; 9 (1): 1-14.
49. Roco M, Mirkin C, Hersam M. Nanotechnology research directions for societal needs in 2020: summary of international study. *J Nanoparticle Res* 2011; 13: 897-919.
50. Online Visibility from Vocus [Internet]. Global medical sensors market is expected to reach USD 15.5 billion in 2019. *Transparency Market Research* [updated 2014 January 15 ; cited 2014 May 13]. Available from: <http://www.prweb.com/releases/2014/01/prweb11491906.htm>
51. Broderick PA. Biochips & tissue chips biosensors and biochips sense central and peripheral disease. *J Biochip Tissue Chip* 2013; 3 (1): 1-2.
52. Online Visibility from Vocus [Internet]. Global theranostic nanomaterial market to reach \$188 billion by 2017: BBC Research. [updated 2012 August 02; cited 2014 May 13]. Available from: <http://www.prweb.com/releases/2013/8/prweb10988156.htm>
53. Meng E, Sheybani R. Insight: implantable medical devices. *Lab Chip* 2014; 14 (17): 3233-40.
54. Kim TH, Lee S, Chen X. Nanotheranostics for personalized medicine. *Expert Rev Mol Diagn* 2013; 13 (3): 257-69.
55. Ruckh T, Clark H. Implantable nanosensors: toward continuous physiologic monitoring. *Anal Chem* 2013; 86 (3): 1314-23.