



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE FÍSICA

**“APLICACIONES BIOMÉDICAS ORIENTADAS AL
DIAGNÓSTICO Y TERAPIA DE CÁNCER USANDO
NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS: UNA BREVE REVISIÓN
SOBRE TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS EN LA ÚLTIMA
DÉCADA.”**

Trabajo de Titulación

Tipo: Proyecto de Investigación

Presentado para optar al grado académico de:

BIOFÍSICA

AUTORA: YOSSELYN VIVIANA LOZANO OCAÑA

DIRECTORA: Ing. GABRIELA VIVIANA TUBÓN USCA, PhD

Riobamba – Ecuador

2021

©2021, Yosselyn Viviana Lozano Ocaña

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

Yo, Yosselyn Viviana Lozano Ocaña, declaro que el presente trabajo de titulación es de mi autoría y los resultados del mismo son auténticos. Los textos en el documento que provienen de otras fuentes están debidamente citados y referenciados.

Como autora asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este trabajo de titulación. El patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Riobamba, 16 de Septiembre del 2021

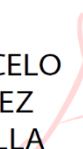


A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Yosselyn Viviana Lozano Ocaña', written in a cursive style.

Yosselyn Viviana Lozano Ocaña

060451342-4

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE FÍSICA

El tribunal de Trabajo de Titulación certifica que: el Trabajo de Titulación: Tipo Proyecto de Investigación, “**APLICACIONES BIOMÉDICAS ORIENTADAS AL DIAGNÓSTICO Y TERAPIA DE CÁNCER USANDO NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS: UNA BREVE REVISIÓN SOBRE TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS EN LA ÚLTIMA DÉCADA**”, realizado por la señorita: **YOSSELYN VIVIANA LOZANO OCAÑA**, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal del Trabajo de Titulación, el mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en virtud el Tribunal Autoriza su presentación.

	FIRMA	FECHA
Mat. Luis Marcelo Cortez Bonilla, MSc PRESIDENTE DEL TRIBUNAL	LUIS MARCELO CORTEZ BONILLA  <small>Firmado digitalmente por LUIS MARCELO CORTEZ BONILLA Nombre de reconocimiento (DN): c=EC, o=BANCO CENTRAL DEL ECUADOR, ou=ENTIDAD DE CERTIFICACION DE INFORMACION-ECIBCE, l=QUITO, serialNumber=0004597075, cn=LUIS MARCELO CORTEZ BONILLA Fecha: 2021.10.13 14:20:50 -05'00'</small>	<hr/> 2021/09/16
Ing. Gabriela Viviana Tubón Usca, PhD DIRECTORA DEL TRABAJO DE TIRULACIÓN	 <small>Firmado electrónicamente por:</small> GABRIELA VIVIANA TUBON USCA	<hr/> 2021/09/16
Dr. Richard Pachacama Choca, MSc MIEMBRO DEL TRIBUNAL	 <small>Firmado electrónicamente por:</small> RICHARD WILLIANS PACHACAMA CHOCA	<hr/> 2021/09/16

DEDICATORIA

El presente trabajo de titulación va dedicado con mucho cariño y amor, principalmente a Dios, quien ha sido mi amigo fiel y guía durante toda mi vida, quien me ha llenado de bendiciones y me ha brindado la fuerza para continuar con este proceso de alcanzar una de mis metas más anheladas. A mis queridos padres Juan y Laura, ya que sin ellos esto no sería posible, pues son el pilar fundamental de mi vida y el motor que me impulsa a cumplir cada uno de mis sueños que con su amor, apoyo incondicional y confianza me han acompañado durante mi carrera universitaria, de igual manera a mis hermanos Erick y Juan por estar siempre conmigo y ser un apoyo constante en el trayecto de mi vida, ya que con su presencia, apoyo y cariño me impulsan a salir adelante, sabiendo que mis logros también son los suyos. Y sin dejar atrás a toda mi familia por confiar en mí, a mis abuelitos, primos y tíos gracias por ser parte de mi vida y por permitirme ser parte de su orgullo.

Yosselyn

AGRADECIMIENTO

En primer lugar agradezco a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH) por haberme permitido ser parte de ella, en especial a la Facultad de Ciencias, Carrera de Biofísica, así como también a los diferentes docentes que me brindaron sus conocimientos y su apoyo para seguir adelante día a día. Mi agradecimiento también va dirigido a mi tutora, Ing. Gabriela Tubón y al Dr. Richard Pachacama por haberme brindado la oportunidad de recurrir a su conocimiento y capacidad científica, así como su disposición y paciencia, para guiarme durante todo el desarrollo de este trabajo. Para finalizar también agradezco a todos los que fueron mis compañeros de clase durante todos los niveles de Universidad, ya que gracias al compañerismo, amistad y apoyo moral, han contribuido mucho a mis ganas de seguir adelante en mi carrera profesional.

Yosselyn

TABLA DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS.....	ix
ÍNDICE DE FIGURAS.....	x
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	xi
ÍNDICE DE ANEXOS.....	xii
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	xiii
RESUMEN.....	xiv
SUMMARY.....	xv
INTRODUCCIÓN.....	1

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL.....	2
1.1. Antecedentes.....	2
1.2. Planteamiento del problema.....	3
1.3. Justificación.....	4
1.4. Objetivos.....	5
1.4.1. <i>Objetivo General</i>	5
1.4.2. <i>Objetivos Específicos</i>	6
1.5. Marco Teórico.....	6
1.5.1. <i>Cáncer</i>	6
1.5.2. <i>Métodos convencionales de tratamiento y diagnóstico del cáncer</i>	7
1.5.2.1. <i>Cirugía</i>	7
1.5.2.2. <i>Radioterapia</i>	8
1.5.2.3. <i>Quimioterapia</i>	8
1.5.2.4. <i>Diagnóstico</i>	9
1.5.3. <i>Nanotecnología y Nanomedicina</i>	10
1.5.4. <i>Nanopartículas Magnéticas (NPMs)</i>	10
1.5.5. <i>Comportamiento Magnético</i>	12
1.5.6. <i>Métodos de producción de las NPMs</i>	18
1.5.6.1. <i>Método de co-precipitación</i>	18
1.5.6.2. <i>Método de descomposición térmica</i>	19
1.5.6.3. <i>Método de microemulsión</i>	19

1.5.6.4.	<i>Método de hidrotermal</i>	20
1.5.7.	Revestimiento de las NPMs	20
1.5.7.1.	<i>Revestimientos Orgánicos</i>	20
1.5.7.2.	<i>Revestimientos Inorgánicos</i>	21
1.5.8.	Entrega dirigida de NPMs a los tumores	22
1.5.9.	Aplicaciones Biomédicas de las nanopartículas magnéticas	23
1.5.9.1.	<i>Hipertermia</i>	24
1.5.9.2.	<i>Agentes de contraste en imágenes por resonancia magnética (IRM)</i>	24
1.5.9.3.	<i>Transporte y liberación de fármacos</i>	25
1.5.9.4.	<i>Terapia genética</i>	25
1.5.10.	Toxicidad	25
1.6.	Bases conceptuales	26
1.6.1.	<i>Metástasis</i>	26
1.6.2.	<i>Teragnosis</i>	26
1.6.3.	<i>Dominios magnéticos</i>	26
1.6.4.	<i>Curva H-M</i>	27
1.6.5.	<i>Bucles de histéresis</i>	27
1.6.6.	<i>Ensayos clínicos</i>	27
1.6.7.	<i>Ensayos in vivo y/o in vitro</i>	28
1.6.8.	RES	28
1.6.9.	EPR	28

CAPÍTULO II

2.	MARCO METODOLÓGICO	29
2.1.	Tipo de investigación	29
2.2.	Diseño de la investigación	29
2.2.1.	<i>Búsqueda de la información</i>	29
2.2.2.	<i>Organización de la información</i>	30
2.2.3.	<i>Análisis de la información</i>	32
2.2.4.	<i>Propuesta final</i>	33
2.2.5.	<i>Diseño no experimental</i>	34
2.2.5.1.	<i>Operacionalización de los objetivos</i>	34
2.2.5.2.	<i>Localización del estudio</i>	37

2.2.5.3.	<i>Población de estudio y método de muestreo</i>	37
2.2.5.4.	<i>Técnicas de recolección de datos</i>	37
2.2.5.5.	<i>Análisis Estadístico</i>	37

CAPÍTULO III

3.	MARCO DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	38
3.1.	Nanopartículas magnéticas (NPMs)	38
3.2.	Bases biológicas	39
3.3.	Avances de la biomedicina en la última década	41

CONCLUSIONES	43
---------------------------	----

RECOMENDACIONES	44
------------------------------	----

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

ÍNICE DE TABLAS

Tabla 1-1:	Ventajas de las NPMs en el tratamiento de cáncer.....	12
Tabla 1-2:	Búsqueda empleada en la investigación.....	30
Tabla 2-2:	Operacionalización de los objetivos.....	34
Tabla 1-3:	Métodos de producción, tamaño y tratamientos en las que son utilizadas las NPMs.....	39

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-1.	Representación de las células normales y tumores.....	7
Figura 2-1.	Efectos secundarios de la quimioterapia.....	9
Figura 3-1.	Composición de una NPM utilizada en aplicaciones biomédicas.....	11
Figura 4-1.	Esquematación de las propiedades magnéticas de una NPM.....	17
Figura 5-1.	Representación esquemática de los tipos de recubrimientos de las NPMs.....	22
Figura 6-1.	Tipos de focalización de las nanopartículas hacia los tumores.....	23
Figura 7-1.	Bucles de histéresis de materiales diferentes.....	27
Figura 1-2.	Organización de los artículos de nanomedicina.....	31
Figura 2-2.	Organización de los artículos de nanopartículas magnéticas.....	31
Figura 3-2.	Organización de los artículos de Aplicaciones biomédicas.....	32
Figura 4-2.	Organización de los artículos de tratamiento y diagnóstico de cáncer... ..	32

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1-3:	Representación de los tipos de NPMs utilizadas en la investigación.....	38
Gráfico 2-3:	Porcentaje de estudios in vivo/in vitro analizados.....	40
Gráfico 3-3:	Biocompatibilidad reportada en los ensayos clínicos.....	40
Gráfico 4-3:	Toxicidad reportada en ensayos clínicos.....	41
Gráfico 5-3:	Avances de la Biomedicina en la última década.....	42

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo A: Artículo científico de revisión presentado por la autora

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

NPMs	Nanopartículas magnéticas
NPs	Nanopartículas
RES	Sistema retículo endotelial
EPR	Efecto de permeabilidad y retención mejorada
CTC	Criterios de toxicidad
Fe	Hierro
TN	Temperatura de Néel
SAR	Tasa de absorción específica
SLP	Potencia de pérdida específica
H_c	Campo coercitivo
ILP	Parámetro de pérdida intrínseca
M	Magnetización
M_s	Magnetización de saturación
H	Campo magnético
μ₀	Permeabilidad magnética del vacío
K	Constante de anisotropía magnética
H_k	Campo de anisotropía
FDA	Administración de medicamentos y alimentos
W/O	Relación molar de agua a aceite
DC	Corriente continua
AC	Corriente alterna
SPION	Nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas
USPIO	Nanopartículas superparamagnéticas ultra pequeñas
DMJP	Nanopartícula magnética de Janus
TEM	Microscopía electrónica de transmisión
nm	Nanómetro
RM	Resonancia Magnética
IRM	Imagen por Resonancia magnética
RMN	Resonancia magnética nuclear
IRI	Isquemia-reperfusión

RESUMEN

El presente trabajo de titulación tuvo como objetivo investigar las nanopartículas magnéticas orientadas al diagnóstico y terapia de cáncer, así como las aplicaciones biomédicas reportadas en la última década. La metodología fue de tipo cualitativa/cuantitativa, la búsqueda de información se realizó con bases en datos como: Scopus, PubMed, Medline, Springer, Google Scholar, ingresando las palabras claves propuestas. Se recolectaron 124 artículos científicos y por el método de inclusión y exclusión fueron seleccionados 93, posteriormente se realizó la lectura crítica de cada uno de ellos, organizándolos en Zotero. El procesamiento de datos y la clasificación de la información con base en los indicadores planteados para esta investigación se llevaron a cabo en Excel. Se determinaron varios tipos de nanopartículas magnéticas como óxidos de hierro, ferritas y Janus, con excelentes propiedades, pero aquella que destaca por su comportamiento superparamagnético y capacidad de magnetizarse en presencia de un campo magnético aplicado es la nanopartícula de óxido de hierro superparamagnética (SPION), que proporciona una mejor resolución y contraste del tejido tumoral en resonancia magnética, además ofrece tratamientos alternativos como la hipertermia magnética, administración de fármacos y terapia genética con baja toxicidad y buena biocompatibilidad, lo que conduce a una mejor eficacia y reducción significativa de los efectos secundarios comunes en los tratamientos convencionales. Con todo lo analizado se redactó un artículo de revisión que abarca todos los hallazgos científicos de los artículos revisados. Se concluye que, la síntesis de nanopartículas sigue emergiendo a lo largo de los años con nuevos e innovadores métodos que mejoran cada vez más las propiedades magnéticas, la biocompatibilidad y reduce la toxicidad, haciendo importantes aportes a la oncología y estilo de vida del paciente con cáncer. Se recomienda la suscripción a bases de datos científicas de alto impacto.

Palabras clave: <APLICACIONES BIOMÉDICAS>, <CÁNCER>, <HIPERTERMIA MAGNÉTICA>, <NANOMEDICINA>, <NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS (NPMs)>, <RESONANCIA MAGNÉTICA (RM) >.

LEONARDO
FABIO MEDINA
NUSTE

Firmado digitalmente
por LEONARDO FABIO
MEDINA NUSTE
Fecha: 2021.10.18
08:32:33 -05'00'



1571-DBRAI-UTP-2021

SUMMARY

The aim of this thesis was to investigate magnetic nanoparticles for cancer diagnosis and therapy, as well as the biomedical applications reported in the last decade. The methodology was qualitative/quantitative, the search for information was carried out using databases such as: Scopus, PubMed, Medline, Springer, Google Scholar, entering the proposed key words. A total of 124 scientific articles were collected and 93 were selected by the inclusion and exclusion method, after which each of them was critically read and organised in Zotero. The data processing and classification of the information based on the indicators proposed for this research were carried out in Excel. Several types of magnetic nanoparticles were determined, such as iron oxides, ferrites and Janus, with excellent properties, but the one that stands out for its superparamagnetic behaviour and ability to magnetise in the presence of an applied magnetic field is the superparamagnetic iron oxide nanoparticle (SPION), which provides better resolution and contrast of tumour tissue in magnetic resonance imaging, as well as offering alternative treatments such as magnetic hyperthermia, drug delivery and gene therapy with low toxicity and good biocompatibility, leading to improved efficacy and significantly reduced side effects common to conventional treatments. A review article was written covering all the scientific findings of the reviewed articles. It is concluded that, nanoparticle synthesis continues to emerge over the years with new and innovative methods that increasingly improve magnetic properties, biocompatibility and reduce toxicity, making important contributions to oncology and cancer patient's lifestyle. Subscription to high impact scientific databases is recommended.

Keywords: <BIOMEDICAL APPLICATIONS>, <CANCER>, <HYPERTHERMIA MAGNETIC>, <NANOMEDICINE>, <MAGNETIC NANOPARTICLES (MNPs)>, <MAGNETIC RESONANCE (MR)>.

INTRODUCCIÓN

El cáncer y su falta de eficacia en el diagnóstico y tratamiento han llevado a diversas disciplinas a investigar y desarrollar posibles soluciones. Una de estas disciplinas es la nanomedicina, la aplicación de la nanotecnología en el campo médico. Esta disciplina es la que está desarrollando mayores avances con el pasar de los años debido a sus importantes aplicaciones, particularmente en el diagnóstico y terapia de enfermedades como el cáncer (Lechuga, 2011, p. 98).

La nanomedicina mediante el uso de nanopartículas magnéticas (NPMs), se ha enfocado en desarrollo de varios estudios donde se demuestra el gran potencial de estos nanomateriales en el área clínica. Dado que las NPMs tienen tamaño nanométrico y propiedades que los distinguen de los materiales de tamaño normal, pueden ser fácilmente manipuladas y rediseñadas mediante la síntesis, recubrimiento y funcionalización, para hacer de este un material altamente útil en aplicaciones biomédicas para el diagnóstico y terapia del cáncer. Tales aplicaciones consisten en agentes de contraste en resonancia magnética (RM), transporte y liberación de fármacos terapéuticos, hipertermia magnética y terapia genética.

En base a lo expuesto anteriormente en el presente trabajo se realiza una revisión bibliográfica acerca de las aplicaciones biomédicas orientadas al diagnóstico y terapia de cáncer usando NPMs durante un periodo de tiempo de una década, con el propósito de adquirir información actualizada de nuevas NPMs y métodos alternativos para posibles investigaciones futuras. El documento consta de tres capítulos estructurados de la siguiente manera:

En el capítulo I, se describe el marco teórico referencial, que consta de los antecedentes de la investigación, planteamiento del problema, justificación y los objetivos a alcanzar. A continuación se presenta el marco teórico conceptual donde se describe los principales fundamentos teóricos del cáncer, NPMs y las aplicaciones biomédicas para comprender mejor el estudio.

En el capítulo II, se presenta el marco metodológico utilizado para diseñar la investigación, señalando los pasos seguidos para la búsqueda, organización y análisis de la información de los artículos científicos seleccionados para la investigación.

En el capítulo III, se muestran los resultados obtenidos del análisis crítico de cada uno de los artículos mediante gráficas y tablas. Finalmente, las conclusiones y recomendaciones se redactan en base a los objetivos planteados de la investigación en curso.

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL

1.1. Antecedentes

A continuación se presentan diferentes investigaciones de campo internacional y nacional relacionado con el problema de investigación ya antes propuesto, las cuales se centran en investigación de nuevas aplicaciones biomédicas con el uso de nanopartículas magnéticas.

La biotecnología tiene inicio con el desarrollo de una multitud de nuevas técnicas y procesos, particularmente en lo que respecta a organismos viables en términos de efectividad y posibles riesgos. En 1919, el ingeniero humanólogo Karl Ereky dio una definición de biotecnología, quien según él "la biotecnología comprendía procesos ascendentes y descendentes que producían sustancias a través de materias primas por organismos vivos". La Diversidad Biológica de Río de Janeiro en el año 1992 definió a la biotecnología como "cualquier aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos, organismos vivos o sus derivados, para fabricar o modificar procesos o productos para un uso específico". La biotecnología aplicada fue reconocida en 1970 con la introducción de la tecnología del ADN recombinante (Nezhad Fard, et al., 2013, párr. 1). Actualmente, la biotecnología biomédica está siendo el centro de la investigación para aplicaciones diagnósticas y terapéuticas y, por lo tanto se denomina biotecnología moderna.

Un grupo de investigadores estadounidenses realizaron la investigación denominada "Terapia génica basada en células madre activada mediante hipertermia magnética para mejorar el tratamiento del cáncer", la cual informa sobre una reciente aplicación de nanopartículas núcleo-capa, que consta de un núcleo magnético dotado con zinc altamente magnético y un recubrimiento de sílice mesoporosa biocompatible. Estas nanopartículas poseen dos funciones: de entrega y activación de un vector genético inducido por calor que modifica el ligando que induce a la apoptosis en las células madres mesenquimales derivadas del tejido adiposo (AD-MSCS). Se realizaron ensayos in vivo e in vitro para estudiar la exposición del AD-MSCS modificado a partir de una hipertermia magnética leve de aproximadamente 41 °C que resultó en una muerte celular significativas en el cáncer de ovario (Yin, et al., 2016, pp. 46– 57).

Otra investigación titulada "Avances en Nanopartículas Magnéticas para Aplicaciones Biomédicas", realiza una revisión de los avances emergentes en el campo de investigación de aplicaciones biomédicas, la cual describe la síntesis, propiedades magnéticas, estructura y funcionalización de las NPMs, además, muestra sus efectos más relevantes y como estos a veces limitan su investigación

biomédica. Demostrando que a lo largo de los años, gracias a sus propiedades físicas y químicas únicas, las NPMs se han convertido en un tipo importante de nanomateriales para ser utilizados en el área médica, como administración de fármacos, hipertermia, ingeniería de tejidos y teragnóstica. También proporciona una discusión crítica de los principales retos y una perspectiva para futuras investigaciones con el uso de NPMs en aplicaciones biomédicas avanzadas (Cardoso, et al., 2018).

En el año 2019, se realizó la investigación “Evaluación de parámetros magnéticos de nanopartículas magnéticas para uso en Aplicaciones biomédicas”. En este trabajo se presenta un procedimiento para evaluar de forma global los parámetros de dos tipos de nanopartículas magnéticas comerciales, como la constante de anisotropía magnética, la magnetización de saturación, la distribución del tamaño del núcleo, y el tiempo de relajación de Néel para uso en biomedicina. Para evaluar estos parámetros se utilizaron medidas experimentales independientes y muestras inmovilizadas de NPMs para medir la curva de magnetización estática. De esta manera, se pudo seleccionar las nanopartículas magnéticas apropiadas para aplicaciones biomédicas. Se concluyó que las nanopartículas con núcleos grandes son más óptimas para tratamientos de hipertermia (Elrefai, et al., 2019, pp. 522–527).

A nivel Nacional, en el Centro Investigación y Valoración de la Biodiversidad de la Universidad Politécnica Salesiana, se ha realizado la investigación “Nanopartículas magnéticas (Fe_3O_4) ¿Son seguras en realidad?”, donde se realizó un revisión de varios estudios in vitro y/o in vivo de nanopartículas de óxido de hierro para evaluar su toxicidad, en especial la toxicidad neuronal que es las más conocidas y el riesgo que presenta en el campo biomédico cuando son introducidas en el sistema biológico de los pacientes oncológicos durante la ejecución de terapias con hipertermia o durante un diagnóstico mediante resonancia magnética (Ramírez, 2015, pp. 77-83).

1.2. Planteamiento del problema

Hoy en día, el cáncer se ha convertido en la segunda causa principal de muerte a nivel mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en inglés), el cáncer fue responsable de 10 millones de muertes en el 2020. Esto se debe principalmente a que los avances tecnológicos del sistema de salud no han sido 100% eficientes en la detección, tratamiento y postratamiento del cáncer, dado que cada tipo de carcinoma demanda un protocolo característico que puede requerir más de una modalidad (WHO, 2021).

Existen varias complicaciones en el diagnóstico del cáncer, por ejemplo, las pruebas actuales de detección no pueden diagnosticar el cáncer. Si el resultado de una de estas pruebas es anormal, se necesitarán pruebas adicionales para detectar el cáncer, ya que pueden dar lugar a resultados erróneos, como: falso positivo o falso negativo, es decir, las pruebas muestran cáncer cuando no lo hay o

viceversa. Los resultados muestran que no existe cáncer cuando lo hay. Estos malos resultados conllevan a que el paciente tenga que someterse a pruebas de mayor riesgo o aplazar la búsqueda de un tratamiento incluso sin tener síntomas (INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER, 2015).

En cuanto a terapias, existen tres tipos generales de tratamiento del cáncer: resección quirúrgica, radioterapia y quimioterapia. Su uso depende de la ubicación y el grado de progresión de la enfermedad. También existen otros tratamientos poco conocidos y utilizados como la terapia fotodinámica, terapia biológica y terapia hormonal (Ortiz Garzón, et al., 2014, p. 78). La quimioterapia convencional es el tratamiento más utilizado, sin embargo, carece de una acumulación suficiente de los agentes terapéuticos en la zona del tumor y afecta a todo el cuerpo provocando severos efectos secundarios graves como disfunción renal y hepática, supresión de la médula ósea, náuseas y alopecia como consecuencia de este tratamiento (Lyer, et al., 2015, párr. 1). Por lo tanto, es importante el estudio de nuevas técnicas que permitan el desarrollo de métodos de tratamiento y diagnóstico alternativos que mejoren la eficacia de los tratamientos actuales y reduzcan tanto los efectos secundarios como la tasa de mortalidad por cáncer.

El uso de la nanotecnología en los últimos diez años ha permitido realizar grandes avances tecnológicos mediante la aplicación de las nanopartículas magnéticas (NPMs) en el campo médico. Debido a sus propiedades físicas únicas, comportamiento magnético y pequeño tamaño pueden interactuar a nivel células, subcelular o incluso a nivel molecular. Esto las convierte un nanomaterial muy útil que pueden ser empleadas como agentes de diagnóstico para mejorar el contraste en imágenes por resonancia magnética (IRM), permitiendo la diferenciación entre el tejido normal y el patógeno. Por otro lado, como agente terapéutico, la hipertermia magnética provoca la destrucción de tumores debido a la capacidad de las NPs para generar calor al incidir un campo magnético externo. Como resultado, la nanotecnología ofrece muchos beneficios potenciales, incluido el tratamiento y diagnóstico temprano del cáncer, biocompatibilidad mejorada, focalización activa y pasiva de la enfermedad y multifuncionalidad que abarca tanto las capacidades de imagen como terapéuticas, lo que permite el tratamiento y seguimiento de la enfermedad al mismo tiempo (Ramos y Castillo, 2011, p. 629; Wang, et al., 2013, párr. 3).

1.3. Justificación

Debido a que alrededor del 56% de los tipos de cánceres no tienen cura, la tasa de mortalidad para algunos de ellos es de 5 años. En consecuencia, esta patología tiene un impacto significativo en la población ya que afecta a un tercio de las personas a lo largo de su vida (Doello, et al., 2015, p. 139). Por esta razón resulta de especial interés conocer los principales factores que aumentan la mortalidad en

los últimos años, y a partir de ahí adoptar o investigar nuevos métodos alternativos para su diagnóstico y tratamiento.

La presente investigación surge de la necesidad de realizar un estudio en las áreas de nanociencia y nanotecnología aplicadas a la biomedicina, con el propósito de adquirir un amplio conocimiento acerca del funcionamiento de las NPMs para poder comprender como sus propiedades físicas, químicas y biológicas a nivel nanométrico influyen en el desarrollo de nuevos tratamientos oncológicos.

La investigación busca estudiar los avances en aplicaciones médicas que se han propuesto durante la última década. Esta información será útil en el desarrollo de nuevos sistemas de imágenes y análisis para el diagnóstico precoz de enfermedades o disfunciones celulares utilizando nanosistemas de administración de fármacos que se encargan de transportar los medicamentos solamente en células o áreas afectas, lo que hace posible una mayor eficacia en el tratamiento con menos efectos secundarios (Mejias Sánchez, et al., 2009, párr. 5).

Debido a que no se cuenta con suficientes estudios de alcance nacional sobre el desarrollo de nuevos sistemas terapéuticos con nanopartículas magnéticas y sus métodos de producción, con el presente trabajo se pretende alcanzar un mayor conocimiento acerca de la ocurrencia de cada terapia diferenciando los distintos tipos de cáncer que existen actualmente ofreciendo un amplio resumen acerca de las aplicaciones biomédicas más relevantes dando así por sentado una referencia para impulsar el desarrollo e investigación científica de futuras generaciones.

Este trabajo es de gran interés para la comunidad científica que trabajan en áreas de investigación biomédicas o multidisciplinarias, ya que se convierte en una base para próximas investigaciones experimentales, y a su vez contribuye al análisis y combinación de una terapia actual con una alternativa llamada terapia coadyuvante con el fin de encontrar nuevos diseños de nanopartículas que permitan que los tratamientos actuales de cáncer sean más eficaces y menos tóxicos para el paciente.

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo General

Investigar las aplicaciones biomédicas orientadas al diagnóstico y terapia de cáncer usando nanopartículas magnéticas sobre tratamientos alternativos en la última década.

1.4.2. *Objetivos Específicos*

- Determinar las fuentes de literatura científica especializada actualizada.
- Investigar los avances en el campo de la biomedicina con el uso de nanopartículas magnéticas (NPMs) en el ámbito de diagnóstico y tratamiento.
- Identificar cuáles nanopartículas con mejores propiedades magnéticas son más utilizadas y cuáles son sus métodos de producción.
- Describir las bases físicas, químicas y biológicas de las nuevas terapias alternativas para entender de mejor manera su funcionamiento en sistemas biológicos.
- Evaluar los riesgos y beneficios de las técnicas alternativas de tratamiento y diagnóstico.

1.5. Marco Teórico

1.5.1. *Cáncer*

El cáncer surge de un grupo de células mesenquimales anormales que se reproducen de forma autónoma, incontrolable e irregular. Las células cancerosas pueden diseminarse y hacer metástasis (anidar) en tejidos y órganos distantes, su tasa de crecimiento está fuera de los límites normales y sus vías de dispersión pueden ser mediante el sistema circulatorio o linfático. Cuando el material genético de las células presenta anormalidades se produce la carcinogénesis, proceso mediante el cual ocurre el cáncer, dichas anormalidades pueden ser causadas por: carcinógenos como las radiaciones ionizantes o ultravioletas, determinadas sustancias químicas como el humo de la leña o del tabaco y agentes infecciosos como las hepatitis B o el virus del papiloma humano o simplemente por defectos genéticos adquiridos en la replicación del ADN. Tales defectos genéticos pueden ser hereditarios, por lo tanto, es más probable que desarrollen la enfermedad. Actualmente existen más de 200 tipos distintos de cáncer, según el tejido del que procedan los más comunes son la piel, los pulmones, las mamas, el colon y el recto (Garza Salazar y Juárez Sánchez, 2013, pp. 38-40).

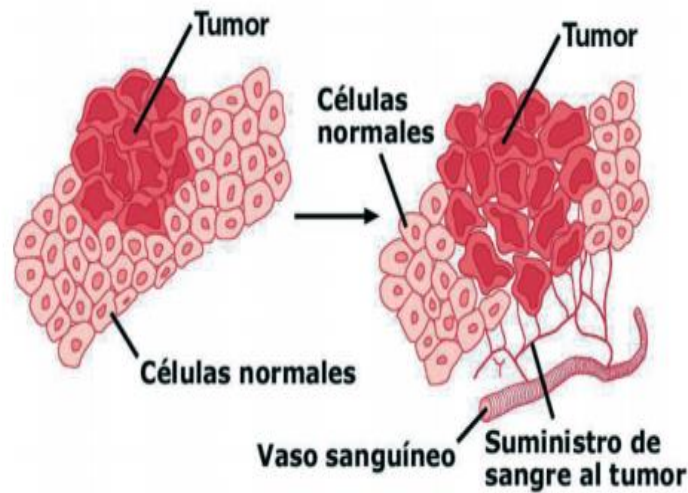


Figura 2-1. Representación de las células normales y tumores

Realizado por: (Garza Salazar y Juárez Sánchez, 2013, p. 39).

Las células cancerosas morfológicamente son anaplásicas (poco diferenciadas) en diversos grados y van desde muy diferenciadas a indiferenciadas. Cuando las células cancerosas tienen un bajo grado de diferenciación, indican que son muy distintas de las células que provienen y pueden conducir a una falta de especialización o función celular, las células más indiferenciadas tendrán mayor malignidad, por lo tanto, mayor será su tasa de crecimiento (Garza Salazar y Juárez Sánchez, 2013, p. 40).

1.5.2. Métodos convencionales de tratamiento y diagnóstico del cáncer

La cirugía, la radioterapia y la quimioterapia son las tres terapias que se utilizan actualmente en el ámbito clínico para tratar el cáncer. Solos o en combinación, constituyen el conjunto de herramientas existentes para el tratamiento de pacientes oncológicos. No obstante, todos estos métodos presentan serios inconvenientes asociados con la ineficacia y los efectos secundarios dañinos (Cardoso, et al., 2018, párr. 38).

1.5.2.1. Cirugía

El método quirúrgico hasta la actualidad sigue siendo utilizado como tratamiento de cáncer. No obstante, en varios pacientes, el cáncer después un corto tiempo reaparece. Por ejemplo, el 25% y 30% de los pacientes que padecen cáncer colorrectal en el momento de diagnóstico no muestran signos de metástasis, pero desarrollan metástasis dentro de 5 años. De acuerdo a estudios in vivo

realizados se ha comprobado que el estrés quirúrgico promueve el crecimiento de cáncer, además produce inflamación, lesión por isquemia-reperfusión (IRI), activa el sistema parasimpático e incrementa la liberación de citosinas, produciendo un aumento de la presión arterial y posible recurrencia del cáncer (Chen, et al., 2019, pp. 1-3).

1.5.2.2. Radioterapia

La radioterapia es un método que utiliza radiación ionizante para eliminar las células tumorales. Esta radiación deposita energía en las células del tejido por el que pasa, matando las células tumorales y dañando el material genético de las células, lo que evita que se dividan nuevamente y se propaguen más. La radioterapia se puede utilizar como terapia neoadyuvante o adyuvante. Los cánceres que se tratan comúnmente con radioterapia son: cáncer de próstata, cáncer de piel, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón y cáncer de linfoma. El método clínico general y más utilizado para administrar la radiación es mediante la liberación de rayos de alta energía desde fuera del cuerpo hasta la zona tumoral. Este método presenta algunos inconvenientes, ya que daña no solo las células malignas, sino también las células benignas y sus efectos son de corto alcance (Baskar, et al. 2012, p. 194).

1.5.2.3. Quimioterapia

Uno de los tratamientos más utilizados para combatir el cáncer es la quimioterapia, que consiste en la inyección de medicamentos que ralentizan el crecimiento de las células tumorales y/o evitan que se multipliquen. Existen dos tipos de quimioterapia, cuyo uso depende del tipo y la etapa del cáncer que se esté tratando. La quimioterapia sistémica, que consiste en administrar el medicamento vía oral o su vez inyectarlo directamente a la vena o musculo. Una vez que este medicamento ingrese al torrente sanguíneo, es capaz de alcanzar a las células tumorales de todo el organismo. El otro tipo de quimioterapia es la regional, este tipo de quimioterapia se aplica directamente al líquido cefalorraquídeo, de manera directa al órgano afectado, el medicamento llega principalmente a las células tumorales en dichas áreas (Garza Salazar y Juárez Sánchez, 2013, p. 80).

Es importante mencionar que la toxicidad de los tratamientos quimioterapéuticos afecta negativamente la calidad de vida de los pacientes y el riesgo de vida en determinadas situaciones. La toxicidad de la quimioterapia tiene que ser evaluada tanto a corto como a largo plazo tomando en cuenta la sensibilidad, la duración y la toxicidad objetiva o subjetiva. Para evitar la toxicidad, es necesario conocer los efectos secundarios relacionados a cada tipo de quimioterapia utilizada. Esto

se realiza utilizando los criterios de toxicidad (CTC), un sistema clasificado según la gravedad y el deterioro de varios órganos y sistemas (Blasco y Caballero, 2019).

La clasificación de la toxicidad en función al momento de aparición se muestra en la figura 2-1.

TOXICIDAD INMEDIATA (Horas-días tras QT)	TOXICIDAD PRECOZ Días-semanas tras QT	TOXICIDAD RETARDADA Semanas-meses tras QT	TOXICIDAD TARDIA Meses-años tras QT
Vómitos Fiebre Hiper/Hipotensión Flebitis Insuficiencia renal aguda Reacciones alérgicas Rash cutáneo Cistitis hemorrágica Necrosis tisular local	Alopecia Aplasia medular: leucopenia, anemia, trombopenia Mucositis Diarrea Íleo paralítico Hiperglucemia Psicosis Retención hídrica Síndrome pseudogripal	Ototoxicidad Anemia Aspermia Pigmentación cutánea Fibrosis pulmonar Neuropatía periférica Cardiotoxicidad Fibrosis del conducto lagrimal Ataxia cerebelosa Daño hepatocelular Fenómeno de Raynaud Síndrome hemolítico-urémico Hiperpigmentación cutánea	Hipogonadismo/esterilidad Leucemias agudas Linfomas Encefalopatía Cataratas Carcinogénesis Menopausia precoz Fibrosis hepática/cirrosis Osteoporosis

Figura 2-1. Efectos secundarios de la quimioterapia

Realizado por: (Blasco y Caballero, 2019).

1.5.2.4. Diagnóstico

Muchos de los biomarcadores utilizados para el diagnóstico de cáncer son eficaces en pacientes en etapa tardía, pero son deficientes cuando el paciente se encuentra en etapa temprana y, peor aún, cuando el paciente es asintomático no detectan el cáncer. Otra de las desventajas se produce cuando el nivel de un biomarcador no específico de tejido se ve afectado por una enfermedad distinta al cáncer, entonces su uso en la detección del cáncer también se verá afectado (Diamandis, 2010, p. 1463).

Hay varios tipos de técnicas de imagen que se utilizan para diagnosticar el cáncer, incluida la tomografía por emisión de positrones (PET), la imagen óptica, la imagen por resonancia magnética (IRM) y la imagen por resonancia magnética espectroscópica (SPECT) para monitorear los cambios estructurales, funcionales y molecular en tejido canceroso. La PET y la SPECT se utilizan para mapear y calcular la actividad biológica en una área específica y son ampliamente consideradas como tipos de imágenes moleculares. Aunque poseen una excelente sensibilidad, tienen mala resolución, además, la aplicación de radiación nuclear puede dificultar su empleo para múltiples mediciones en

poco tiempo. Las imágenes ópticas se utilizan para visualizar las propiedades moleculares específicas del cáncer utilizando agentes de contraste moleculares, pero la necesidad de insertar la sonda óptica en el tejido evita su uso repetido y no es adecuada para examinar porciones de tejido extraídas de la sonda (Haris, et al., 2015, p. 313).

1.5.3. Nanotecnología y Nanociencia

La Iniciativa Nacional de Nanotecnología (NNI) define a la nanotecnología de la siguiente manera:

La nanotecnología es la comprensión y el control de la materia en dimensiones entre aproximadamente 1 y 100 nanómetros (nm), donde fenómenos únicos permiten aplicaciones novedosas. Abarcando la ciencia, la ingeniería y la tecnología, la nanotecnología implica imágenes, mediciones, modelado y manipulado de la materia a esta escala de longitud (National Science and Technology Council, 2014, p. 1).

Por su parte, la nanomedicina es una ciencia con un gran potencial para tratar y diagnosticar enfermedades, dado que aprovecha las características y propiedades físicas de los materiales a nanoescala denominados nanomateriales. En los últimos años, se han desarrollado nuevos nanomateriales que pueden ser usados en el diagnóstico y administración de terapias por medio de barreras biológicas, para de esta manera acceder a moléculas, medir sus interacciones y detectar sus cambios de forma sensible y poderosa. En comparación con los materiales de tamaño normal y los átomos, los nanomateriales poseen propiedades físicas, químicas y biológicas únicas. Gracias a estas propiedades, los nanomateriales están siendo incorporados a nuevos sistemas de vehículos para la administración de medicamentos, equipos de diagnóstico y agentes de contraste, algunos de los cuales aún se encuentran en investigación clínica o ya han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para su aplicación en humanos (Kim, et al., 2010, p. 2434).

1.5.4. Nanopartículas Magnéticas (NPMs)

Las nanopartículas magnéticas son unidades físicas que debido a su pequeño tamaño pertenecen al nivel nanométrico, contienen un momento magnético neto (μ), que es miles de veces el valor del magnetón de Bohr, $\mu_B = 9,27 \times 10^{-24} \text{ Am}^2$ (Coral y Mera, 2017, p. 233). Cuando la NMP es recubierta por un polímero, se convierte en una nanoplataforma biomédica que en su estructura más sencilla está formada por un núcleo magnético de tamaño variable recubierta por un polímero o material biocompatible (Figura 3-1). El recubrimiento proporciona grupos funcionales adecuados que permiten que se unan diversos tipos de moléculas, como proteínas, péptidos, anticuerpos, que

confieren estabilidad en condiciones fisiológicas para reconocer dianas biológicas (Ramos y Castillo, 2011, p. 631).

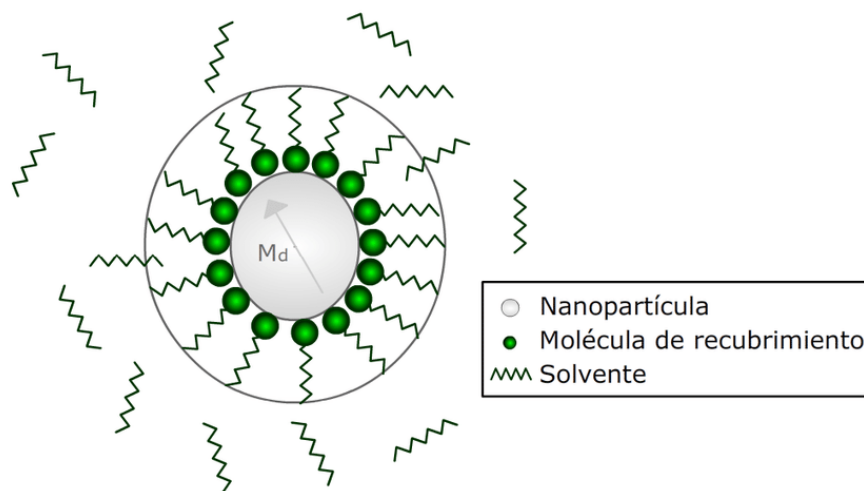


Figura 3-1. Composición de una NPM utilizada en aplicaciones biomédicas

Realizado por: (Mojica Piscioti, 2009, p. 12).

Las NPMs poseen propiedades únicas que son muy distintas en comparación con sus materiales a granel, poseen muy buena reactividad, mayor relación superficie/volumen y una magnética excelente (Wu, et al., 2019, p. 1). Materiales puros como (Fe, Co y Ni, etc.) y óxidos metálicos (Fe_3O_4 , $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, CoFe_2O_4 , etc.) con magnetizaciones de alta saturación son prioridad al momento de producir NPMs. Sin embargo, los materiales puros no son aptos para su uso en el área clínica, debido a que su estructura superficial no es adecuada, ya que generan alta toxicidad y propiedades oxidativas, que hacen inestable el tratamiento con este tipo de material (Hajba & Guttman, 2016, p. 356). Por todo ello, actualmente las nanopartículas magnéticas con recubrimiento tienen una gran variedad de aplicaciones en el campo de la biomedicina.

Tabla 1-1: Ventajas de las NPMs en el tratamiento de cáncer

Ventajas	
1	Combinación de las propiedades únicas de su núcleo magnético con una alta capacidad de transporte de fármacos.
2	La flexibilidad que se puede obtener a partir de un recubrimiento idóneo y biocompatible.
3	Mayor eficiencia en la administración específica de fármacos dirigida a sitios del tumor, minimizando los efectos secundarios graves.
4	Liberación programada de los fármacos a partir de estímulos endógenos o exógenos.
5	La NPM actúa como una sonda en resonancia magnética para controlar la administración de fármacos en tiempo real.

Fuente: (Zhang, et al., 2018, p. 404).

Realizado por: Lozano, Yosselyn, 2021.

1.5.5. Comportamiento magnético de las NPMs

El efecto magnético se produce por el movimiento de partículas con masa y carga eléctrica. La estructura de dominio de un material ferromagnético determina la dependencia del tamaño de su comportamiento magnético. Un material ferromagnético al reducir de tamaño por debajo de un nivel crítico, se convierte en un material monodominio. El tamaño crítico de cada dominio individual está influenciado por factores como la fuerza de la anisotropía cristalina, el grado de saturación magnética y la fuerza de intercambio, energía superficial y forma de partícula. Cuando se aplica un campo magnético a los materiales ferromagnéticos, su respuesta está representada por la curva M-H (bucle de histéresis), caracterizada principalmente por dos parámetros: fuerza coercitiva y remanencia. En el caso de las partículas finas, la fuerza coercitiva es la propiedad más interesante y depende particularmente del tamaño. Se ha determinado que cuando el tamaño de la partícula disminuye, la fuerza coercitiva incrementa hasta un máximo valor y luego disminuye hasta cero (Akbarzadeh, et al., 2012, p. 3).

Las orientaciones de los momentos magnéticos ayudan a interpretar los diferentes tipos de comportamiento magnético presentes en la naturaleza. Existen cinco tipos de magnetismo:

diamagnetismo, paramagnetismo, ferromagnetismo, antiferromagnetismo y ferrimagnetismo (Akbarzadeh, et al., 2012, pp. 3-4):

- Diamagnetismo: al aplicar un campo magnético externo, el circuito de corriente generado por el movimiento de los orbitales reacciona para reponerse al campo magnético aplicado. Esta repulsión se denomina diamagnetismo, pero este magnetismo es muy bajo, por lo que cualquier otro tipo de magnetismo puede superar su efecto de bucle de corriente. El diamagnetismo ocurre principalmente en los materiales con subcapas llenas de electrones, en estas subcapas los momentos magnéticos se acoplan y eliminan entre sí y tienen una susceptibilidad magnética negativa ($\chi < 0$). Todos los demás tipos de magnetismo se deben en parte a electrones no apareados en sus capas atómicas, generalmente en las capas 3d y 4f de cada átomo.
- Paramagnetismo: se presenta en los materiales que poseen campos magnéticos de desacoplamiento, es decir, tienen un momento desordenado a largo alcance de susceptibilidad magnética positiva ($\chi = 0$).
- Ferromagnetismo: este tipo de magnetismo posee campos magnéticos alineados de la misma magnitud. En ausencia de un campo magnético aplicado, esta alineación puede conducir a una magnetización automática.
- Antiferromagnetismo: se produce cuando un material tiene la misma cantidad de momentos atómicos dispuestos de forma antiparalela y la magnetización neta debida a la interacción de intercambio de los momentos antiparalelos acoplados es cero.
- Ferrimagnetismo: es una cualidad de los materiales cuyos átomos o iones por debajo de la temperatura de Néel (TN) presentan una disposición ordenada y antiparalela en un campo cero. Normalmente, una fuerte magnetización neta en una zona magnética resulta de una alineación no paralela de subredes adyacentes no equivalentes. Mientras que por encima de TN, el material se vuelve paramagnético, ya que la energía térmica es suficiente para fluctuar aleatoriamente momentos atómicos iguales de orientación opuesta y esto conduce a la pérdida de su orden de largo alcance (Faraji, et al., 2010, p. 2).

Para nanopartículas muy pequeñas, bajo una temperatura finita T , si la barrera de energía E_b es comparable o menor que la energía de fluctuación térmica $k_b T$, el momento magnético cambia de dirección frecuentemente durante un tiempo de medición T_m , entonces la magnetización neta se observa y se promedia a cero, lo que produce el ferromagnetismo. Bajo un cierto tiempo de medición T_m y una temperatura superior T , existe un tamaño crítico D_{sp} en el que se produce el cambio de un dominio único a una nanopartícula superparamagnética. Esta nanopartícula presenta un campo magnético cero en ausencia de un campo magnético externo debido al rápido cambio de los principales momentos magnéticos. Tras aplicar un campo magnético externo, sus momentos

magnéticos se alinean a lo largo del campo, lo que resulta en una magnetización neta distinta de cero. A una temperatura finita T , existe una probabilidad de que el momento magnético de una nanopartícula superparamagnética se mueva entre dos dimensiones preferidas. El tiempo medio entre dos giros se llama tiempo de relajación de Néel de campo cero expresado como:

$$T_N = T_0 e^{\left(\frac{K_{eff} V_m}{K_b T}\right)} \quad (1)$$

Dónde:

T_0 : Tiempo de intento que es alrededor de $10^{-10} - 10^{-9}$ s

K_b : Constante de Boltzmann

K_{eff} : Constante de anisotropía efectiva

V_m : Volumen del núcleo magnético

En la mayor parte de aplicaciones biomédicas, las nanopartículas superparamagnéticas se dispersan en una suspensión llamada ferrofluido, siendo la relajación magnética un efecto sinérgico entre los procesos Brownianos y de Néel como se muestra en las Figura 4-1 (b) y 4-1 (c), el tiempo de relajación browniana en un campo cero esta dado como:

$$T_B = \frac{3nV_h}{K_b T} \quad (2)$$

Dónde:

n : Viscosidad del fluido

V_h : Volumen hidrodinámico de la NPM

Los tipos de relajación Néel y Browniano mostrados en las ecuaciones (1) y (2) presentan un patrón general de NPs superparamagnéticas que no interactúan con un campo magnético nulo. En relación a la presunta independencia de los procesos de Néel y Browniano, el tiempo de relajación efectivo viene dado de la siguiente manera:

$$T = \frac{T_N T_B}{T_N + T_B} \quad (3)$$

Dado que tiempo de medición T_m es mayor que T_N por encima de la temperatura de bloqueo T_B , las nanopartículas (NPs) parecen estar en estado superparamagnético y sus momentos magnéticos se invierten muchas veces durante el periodo de medición, de modo que la magnetización medida se promedia a cero cuando el campo magnético externo es $H = 0$ Oe. Cuando se aplica el campo

magnético externo y se crea una magnetización neta, las NPs superparamagnéticas exhiben un comportamiento paramagnético bajo pequeños campos magnéticos, siendo su curva de magnetización en forma S reversible, que generalmente se simplifica por el modelo de Langevin:

$$M(H) = M_S L\left(\mu_0 \frac{\mu H}{k_B T}\right) \quad (4)$$

Dónde:

μ_0 : Permeabilidad magnética del vacío

L_X : Función de Langevin

H : Campo magnético aplicado

La susceptibilidad magnética es una constante de proporcionalidad que muestra el grado de magnetización de un material en respuesta a un campo magnético externo. Es la relación entre la magnetización M y el campo magnético H , según sus unidades χ es adimensional.

$$M = \chi H \quad (5)$$

Cuando se expone a un campo magnético de corriente alterna CA, es posible que la magnetización de las NPMs no pueda continuar en el campo, debido a su tasa finita de relajación magnética, es por ello que se introduce un retardo de la fase entre el campo de CA y la magnetización. Esta propiedad introduce una susceptibilidad magnética compleja $\chi(\omega)$, que se calcula mediante el modelo de Debye.

$$\chi(\omega) = \frac{\chi_0}{1+j\omega T} = \chi' + j\chi'' = |\chi|e^{j\varphi} \quad (6)$$

$$\chi' = \frac{\chi_0}{1+(\omega T)^2} \quad (7)$$

$$\chi'' = \frac{\chi_0 \omega T}{1+(\omega T)^2} \quad (8)$$

$$\varphi = \tan^{-1}(\omega T) \quad (9)$$

Dónde:

χ_0 : Susceptibilidad de campo de corriente continua DC

ω : Frecuencia angular del campo CA

χ' y χ'' : Componentes de la fase y fuera de fase

La tasa de absorción SAR se utiliza para caracterizar la eficiencia de una combinación dada de suspensión coloidal y propiedades de campo magnético para convertir la energía del campo magnético en energía térmica. Existen varias métricas que se utilizan para normalizar la métrica de

absorción de energía de las NPMs por unidad de masa y por unidad de tiempo. Estos incluyen el SAR y el parámetro de pérdida intrínseca ILP. El SAR es utilizado comúnmente en estudios experimentales, mientras que la potencia de pérdida específica (SPL) se utiliza con frecuencia en estudios teóricos (Wu, et al., 2019, pp. 2-8).

En la Figura 4-1 mostrada por Wu, et al. (2019), se observa el diámetro de núcleo magnético D y la capa de recubrimiento orgánico d (a). Relajación de Néel, rotación del momento magnético dentro de una partícula estacionaria (b). Relajación Browniana, rotación completa de una partícula con su momento magnético (c). Relajación de Néel, Browniana y tiempo de relajación efectiva del diámetro de una nanopartícula a $T= 293$ K, con una viscosidad $\eta= 1$ cp (d). Susceptibilidad magnética que tiene dos componentes: en fase y fuera de fase, se muestra a χ' y χ'' normalizadas como funciones del ωT , el componente fuera de fase alcanza un máximo cuando $\omega T = 1$ (e).

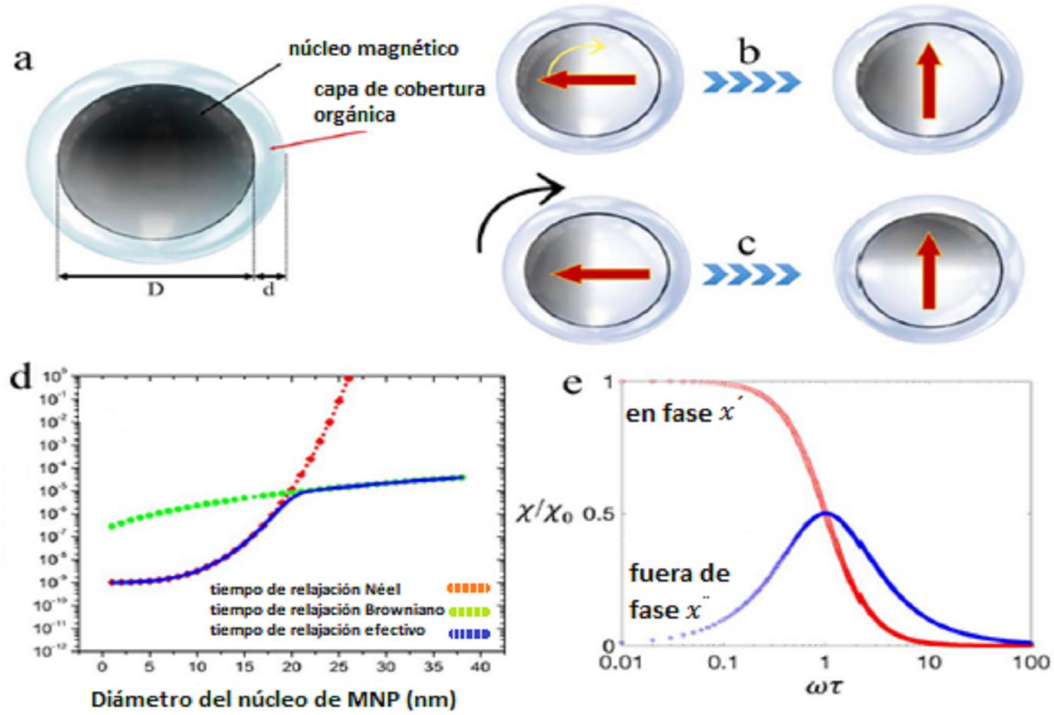


Figura 4-1. Esquematización de las propiedades magnéticas de una NPM

Realizado por: Adaptada de (Wu, et al., 2019, p. 5).

La anisotropía ya antes mencionada expresa que en ausencia de fluctuaciones térmicas, cuando el momento magnético de la NPM forma un ángulo ϕ con el eje de fácil magnetización, la energía de anisotropía magnetocristalina E_K de una NPM de volumen V viene dada por la ecuación:

$$E_K = KV \text{sen } \theta \quad (10)$$

Dónde:

K : Constante de anisotropía magnética

Este modelo indica que dos estados de mínima energía separados por una barrera de potencia son iguales a ΔE . Cuando se aplica un pequeño campo magnético, la altura de la barrera se modifica de forma que:

$$E = KV(1 + h)^2 \quad (11)$$

Dónde, $h = \mu_0 H / KV$, es el campo reducido. El campo aplicado necesario para superar la barrera de energía se conoce como campo de anisotropía H_k y está dado por la ecuación:

$$E_K = \frac{2K}{M_S} \quad (12)$$

En la ecuación (12), $M_S = \mu/V$ es la magnetización de saturación de la NPM (Coral y Mera 2017, p. 326).

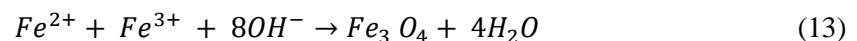
1.5.6. *Métodos de producción de las NPMs*

Los avances en los métodos de síntesis de nanopartículas han llevado a tecnologías que proporcionan NPs de alta calidad que tengan dominio de sus propiedades como el tamaño, la forma y la cristalinidad, debido principalmente a que el rendimiento de las NPs se ve fuertemente afectado por el método de producción. Algunas propiedades requieren condiciones de reacción controladas. Para ello, utilizan factores de seguimiento para controlar las nanopartículas y asegurar su monodispersidad y uniformidad, entre los que se incluyen la temperatura, la concentración de precursores, el tiempo de reacción y el tipo de estabilizador (Frimpong & Hilt, 2010, p.1402).

En cuanto a los tipos de métodos, las nanopartículas magnéticas pueden producirse por métodos físicos o químicos. Los métodos de síntesis químicos son los más utilizados porque son simples, efectivos, baratos y fáciles de manejar, además, tienen control del tamaño, la composición y la forma de las NPs. A diferencia de los métodos de síntesis físicos como la deposición de vapor y la litografía por haz de electrones, en los que el tamaño de la nanopartícula no se puede controlar en el rango de medición (Rahim, et al., 2020, p, 303).

1.5.6.1. *Método de co-precipitación*

Debido a su simplicidad, es una de las técnicas más baratas que se pueden utilizar en aplicaciones biomédicas porque requiere menos sustancias y procedimientos dañinos. También tiene una excelente reproducibilidad y alto rendimiento. No obstante, su velocidad de reacción trae dificultades para controlar la distribución de tamaño, la forma y la composición de las NPMs. La reacción general de la síntesis de co-precipitación es:



Existen dos formas principales de crear NPMs en solución. En el caso del primer proceso, una mezcla estequiométrica de iones (Fe^{2+} y Fe^{3+}) se convierte en un medio acuoso para producir partículas esféricas uniformes. En condiciones normales de oxígeno ambiental, las nanopartículas de Fe_3O_4 son

inestables porque se oxidan fácilmente a Fe_2O_3 y se disuelven en un ambiente ácido. El segundo proceso implica la oxidación parcial del hierro (II) con varios agentes oxidantes, utilizando de ese modo agentes oxidantes suaves (iones NO_3) y álcalis para obtener NPs esféricas con una distribución de tamaño estrecha y diámetros que oscilan entre 30 y 100 nm (Rahim, et al., 2020, p.303).

1.5.6.2. Método de descomposición térmica

El método de descomposición térmica consiste en descomponer precursores de hierro en presencia de tensioactivos orgánicos calientes para producir muestras mejoradas con un buen control de tamaño, distribución de tamaño estrecha, dispersables y con buena cristalinidad de las NPs de óxido de hierro. Básicamente, el proceso consiste en la descomposición a altas temperaturas de precursores orgánicos, como $[\text{M}^n (\text{acac})_n]$, (M= Fe, Co, Ni, Mn, Cr; n= 2 o 3, acac= acetilacetato), $[\text{M}_x (\text{cup})_x]$, (cup= N-nitrodofenil hidroxilamina) o carbonilos como $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$ utilizando tensioactivos y solventes orgánicos como hexadecilamina, ácido oleico y ácidos grasos. La inyección de soluciones FeCup_3 en oclamina en aminas de cadenas largas de 250 °C – 300 °C da como resultado nanocristales de maghemita con diámetros variables de 4 a 10 nm con alto grado de modispersión y dispersables en solventes orgánicos (Majidi, et al., 2016, p.727).

1.5.6.3. Método de microemulsión

La microemulsión se basa en un sistema isotrópico de una sola fase termodinámicamente estable compuesto por tres partes: agua, aceite y un tensioactivo, cuya función principal del tensioactivo es reducir la tensión interfacial producida entre el agua y aceite, formando así una solución transparente. Para producir NPMs mediante este método se requieren procesos de mezcla, reacciones de precipitado y procesos de agregación, que se producen cuando las microgotas de agua con reactivos experimentan una rápida coalescencia. El depósito de las microgotas es de forma esférica y las moléculas de tensioactivo se encuentran al rededor la pared de las microgotas. Estas paredes funcionan como jaulas para el crecimiento de partículas y reducen el tamaño medio de partículas durante la colisión y agregación. Además, el tamaño de las NPs esféricas se puede controlar y ajustar variando el tamaño del depósito de agua W / H. Cuanto mayor sea el valor W / H, mayor será el tamaño de la NP. Cuando se mezclan dos microemulsiones similares de agua en aceite que contienen los reactivos requeridos, las microgotas chocan continuamente, se fusionan y se separan continuamente, y finalmente precipitan sobre las micelas (Faraji, et al., 2010, p. 5).

1.5.6.4. Método de Hidrotermal

Este proceso consiste esencialmente en una reacción "sólido-líquido-solución", en la cual la transferencia y separación de las fases en las relaciones "sólido-líquido y sólido" ocurre durante todo el período de reacción. Para sintetizar ferritas y magnetita cristalinas y muy solubles en agua, generalmente se utiliza FeCl_3 como precursor del hierro, disolventes como etilenglicol, agentes reductores y estabilizadores electrostáticos como polietilenglicol para prevenir la agregación de las partículas. Esta mezcla multicomponente se agita y se sella en teflón no oxidable, luego se calienta a una temperatura de aproximadamente 200 °C durante 72 horas. El tamaño y la distribución de las partículas dependen del tiempo que dura la reacción y la temperatura utilizada. Este método sintético produce nanopartículas magnéticas morfológicas y altamente estructurales de buena calidad (Bañobre-López, et al., 2014, p. 465).

1.5.7. Revestimiento de las NPMs

El revestimiento de las NPMs, también llamado recubrimiento, es un proceso fundamental e importante en el desarrollo de las mismas. Este proceso se puede realizar in situ, es decir, se realiza durante la síntesis o también se puede realizar pos síntesis como en el caso de las NPMs núcleo-capa. El método posterior a las síntesis modifica la superficie de la nanopartícula y disminuye la aglomeración, dado que el recubrimiento es contiguo y no necesita muchos procedimientos (Karimi, et al., 2013, p. 2470). El principal objetivo de este método es asegurar la biocompatibilidad, estabilidad y mejora del tiempo de circulación de las NPMs en la sangre. También puede afectar la relajación r_2 porque aumenta el tiempo de resistencia de las moléculas de agua circulantes y forma puentes de hidrógeno (Nandwana, et al. 2015, p. 69). Las NPMs se pueden recubrir con recubrimientos orgánicos que protegen el núcleo de Fe o con recubrimientos inorgánicos que modifican la superficie de las NPMs, cada uno de los cuales otorga propiedades diferentes a las NPs, siendo el polietilenglicol (PEG) el más utilizado.

1.5.7.1. Revestimientos Orgánicos

- PEG: el polietilglicol es un polímero anfifílico neutro que ya ha sido aprobado por la FDA y se utiliza el área de clínica como adyudante en formulaciones farmacéuticas. Este recubrimiento incrementa el tiempo de circulación de las NPMs en la sangre y mejora su propagación en

ambientes biológicos porque el sistema retículoendotelial no las reconoce fácilmente (Nandwana, et al. 2015: p. 61).

- Dextrano: es un polisacárido estructuralmente ramificado, que consta de subunidades de glucosa y se usa a menudo como recubrimiento para nanopartículas debido a sus interacciones polares, como puentes de hidrógeno y quelación, y buena biocompatibilidad (Nandwana, et al., 2015: p. 61).
- Quitosano: es un polímero de origen natural ampliamente utilizado en asociación con NPMs por su alta biocompatibilidad. Por ejemplo, las NPs de óxido de hierro recubiertas con este polímero son objeto de una extensa investigación en aplicaciones biomédicas, como en la producción de sistemas teragnósticos contra el cáncer (Belanova, et al., 2018: p. 141).
- Dendrímico: presentan un excelente recubrimiento de NPMs que permite la fabricación de nanodispositivos y fusionan las ventajas de los nanomateriales inorgánicos y orgánicos, como la alta capacidad de carga del fármaco terapéutico, y se utiliza como medio de contraste para la liberación dirigida magnéticamente (Parlanti, et al., 2020, párr. 1).

1.5.7.2. *Revestimientos Inorgánicos*

Se utilizan principalmente para modificar la superficie de los núcleos ferromagnéticos a nanoescala con varios metales u óxidos inorgánicos con forma de capa para fabricar nanoestructuras núcleo-capa que permiten la formación de nanomateriales multifuncionales. Las modificaciones conducen a interesantes propiedades energéticas, físicas y químicas de materiales de estructura nanométrica que presentan aplicaciones tecnológicas importantes (Crespo, et al., 2013, p. 12).

- Sílice (SiO_2): los investigadores han tenido mucho interés en las NPMs recubiertas de sílice por sus propiedades no degradantes, independientes de la temperatura o el pH y la capacidad que poseen para unir compuestos orgánicos funcionales mediante grupos silanol, por ejemplo, colorantes para imágenes, moléculas diana y fármacos (Lin, et al., 2010, p. 110).
- Oro (Au): es un material ampliamente utilizado como recubrimiento ya que posee propiedades específicas de superficie. La superficie de las nanopartículas de oro podría funcionalizarse con moléculas orgánicas tioladas, que se pueden utilizar para aplicaciones biomédicas más amplias (Faraji, et al., 2010, p. 12).

En la Figura 5-1 realizada por Kudr, et al. (2017) se muestra un esquema de la estructura de la NPM con diferentes tipos de recubrimientos, (A) NPM núcleo-capa, (B) NPM con recubrimiento polimérico, (C) NPM totalmente encapsulada con recubrimiento polimérico, (D) NPM heterómera y (E) NPM hidrófoba encapsulada en la monocapa lipídica.

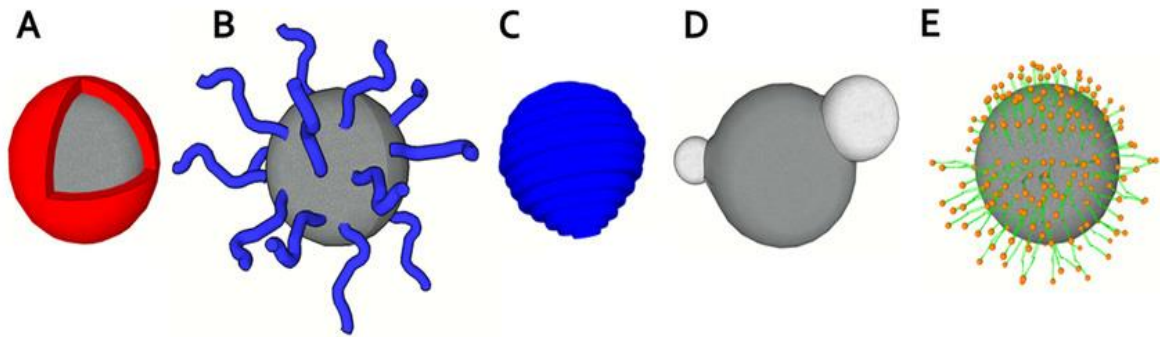


Figura 5-1. Representación esquemática de los tipos de recubrimientos de las NPMs

Realizado por: (Kudr, et al. 2017, p. 243).

1.5.8. Entrega dirigida de NPMs a los tumores

Las nanopartículas magnéticas distribuidas sistemáticamente alcanzan la zona tumoral deseada rompiendo barreras con una pérdida mínima de volumen o actividad. Tras llegar a la zona tumoral, los fármacos deben dirigirse a las células tumorales e inducir citotoxicidad. La administración de las NPs a la zona tumoral por la circulación sistémica se produce con dos métodos estratégicos, focalización o direccionamiento activo y pasivo (Kumari, et al., 2016, 182). La focalización pasiva es responsable de que las NPs se acumulen en zonas tumorales por el efecto EPR y facilita su aplicación diagnóstica, en la que la presencia de materiales paramagnéticos como (maghemita, Fe_2O_3 o magnetita, Fe_3O_4) puede ser detectada por resonancia magnética nuclear (RMN) de alta precisión lo que ha permitido en varios casos realizar un diagnóstico más precoz de tumores, particularmente de aquellos de tamaño muy pequeño. Por tanto, mejora el pronóstico de los pacientes oncológicos (Doello, et al., 2015, p. 140).

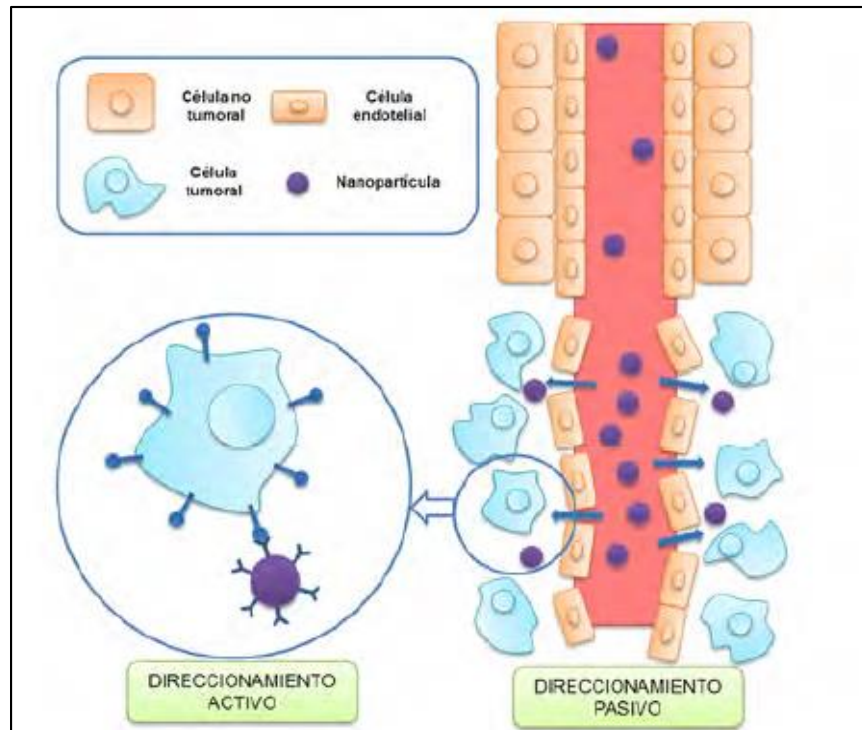


Figura 6-1. Tipos de focalización de las nanopartículas hacia los tumores

Realizado por: (Doello, et al., 2015, p.140).

Por otra parte, la focalización o direccionamiento activo, es responsable del reconocimiento de moléculas y residuos de unión como anticuerpos monoclonales o ligandos en la superficie de la NP que facilita la administración de fármacos en áreas patológicas o atraviesa barreras biológicas mediante la focalización (Kumari, et al., 2016. 182). En los tratamientos con fármacos magnéticos, el medicamento u otras moléculas activas pueden conjugarse con la superficie de las NPMs o encapsularse con moléculas magnéticas como las micelas, liposomas o dendrímeros. La aplicación de un campo magnético externo en la zona tumoral superficial permite la atracción y el mantenimiento de las nanopartículas magnéticas cargadas de moléculas activas en la región del tumor. La focalización magnética se ha venido estudiado en tratamientos de cáncer y diferentes enfermedades (Gobbo, et al., 2015, p. 1255).

1.5.9. Aplicaciones Biomédicas de las NPMs

La aplicación de nanopartículas magnéticas durante la última década ha tenido un gran impacto en el campo biomédico. Las NPMs se utilizan comúnmente en una variedad de aplicaciones diagnósticas y terapéuticas. Sin embargo, en este estudio, se hizo énfasis en cuatro aplicaciones: terapia de

hipertermia magnética, medios de contraste para imágenes por resonancia magnética (IRM), transporte y administración de fármacos y terapia génica.

1.5.9.1. Hipertermia magnética

La hipertermia magnética consiste en calentar a altas temperaturas de 40 - 45 °C las células para destruirlas mediante procesos metabólicos inducidos por calor, como la apoptosis. Estos procesos se producen con el fin de alterar el microambiente extracelular, estimular las respuestas inmunes e inducir a las células cancerosas a convertirse en un patrón metabólico anaeróbico. La hipertermia se puede dividir según el área de aplicación: hipertermia local, hipertermia de cuerpo completo e hipertermia localizada (Jose, et al. 2020. p. 19215).

Dependiendo del tipo de aplicación, la hipertermia de todo el cuerpo puede ser un método invasivo o no invasivo, el primer caso consiste en calentar la sangre, método que produce fuera del cuerpo mientras que el método no invasivo consiste en aumentar la temperatura de las células con aire caliente o radiofrecuencia (FR), pero este método no puede ser utilizado en el tratamiento de tumores pequeños. Por otra parte, la hipertermia regional se encarga de calentar el sitio del tumor mediante métodos no invasivos como la radiación electromagnética (no ionizante) o invasivos que producen calor mediante implantes magnéticos, lo mismo sucede en la hipertermia localizada que utiliza los métodos mencionados anteriormente (Jose, et al., 2020, p. 19215).

1.5.9.2. Agentes de contraste en imágenes por resonancia magnética (IRM)

La resonancia magnética es una técnica de imagen utilizada para detección que proporciona una gran resolución espacial y permite identificar la disimilitud de contraste entre los tejidos. Sin embargo, es necesario desarrollar medios de contraste eficaces que mejoren y amplíen la utilidad diagnóstica. Este método consiste en la igualdad entre el momento magnético extremadamente pequeño en un protón y su número excesivo en los tejidos biológicos, que tiene un efecto medible al aplicar un gran campo magnético (Banerjee, et al. 2010, p. 3133). Por lo tanto, el uso de nanopartículas magnéticas, especialmente las formadas por un núcleo de hierro superparamagnético (SPION), han resultado útiles para la formación de imágenes in vitro de células y la formación de imágenes in vivo de moléculas. Esto se debe principalmente a que los medios de contraste SPION pueden proporcionar una mejor relajación de protones en la resonancia magnética que los medios de contraste paramagnéticos. Por consiguiente, se requieren menos medios de contraste SPION para analizar el organismo humano que un agente paramagnético (Akbarzadeh, et al., 2012, p. 6).

1.5.9.3. Transporte y liberación de fármacos

Las nanopartículas utilizadas para la liberación controlada de fármacos deben tener en cuenta varias propiedades físico-químicas de los materiales (fármacos de carga útil y portadores de fármacos), su comportamiento en ambientes fisiológicos o biológicos y cualquier problema asociado a funciones médicas relevantes. Para lograr una administración eficaz del fármaco, los transportadores de fármacos a base de NPMs deben tener suficiente capacidad de carga, aumentar la biocompatibilidad y proteger la bioactividad del medicamento, dirigirse a zonas de suministro y verificar que la administración se realice de manera eficiente sin que los órganos o tejidos sanos interfieran con la administración completa del fármaco (Huang, et al., 2016, p. 3820). Esto reduce la dosis de medicamentos utilizados en tratamientos convencionales como la quimioterapia, lo que también reduce sus efectos secundarios.

1.5.9.4. Terapia genética

La terapia genética es una de las técnicas más prometedoras para tratar el daño genético subyacente en las células cancerosas, que implica el remplazo e inactivación de genes supresores de tumores y oncogenes para reducir la toxicidad y la inmunogenicidad, mediante la adaptación de vectores virales y aumentando la eficacia de transducción de vectores no virales, así como la orientación y especificidad del vector, regulan la expresión génica y aumentan las sinergias de identificación entre genes basados en genes y otros. Estos tipos de enfoques requieren vectores adecuados para mejorar la entrega y expresión de genes. Sin embargo, los vectores actualmente existentes presentan limitaciones. Por lo tanto, el diseño de vectores es importante para futuras investigaciones sobre nuevos métodos de terapia a partir de genes (Zaimy, et al., 2017, p. 236).

1.5.10. Toxicidad de las NPMs

Según Ramos y Castillo (2011), “Tras su inyección intravenosa, las NPMs se acumulan mayoritariamente en el hígado (del 80 al 90%), del 5 al 8% en el bazo y en la medula ósea del 1 al 2%” (p. 641). La distribución biológica de las NPMs a diferentes órganos depende del tamaño, la estructura química de la superficie y el tipo de recubrimiento. Una vez introducidas por las células mediante endocitosis, las NPs de óxido de hierro (Fe) que son las más comunes y de amplio uso

médico se dirigen hacia los lisosomas, en donde las enzimas hidrolíticas las descomponen en iones de Fe que se unen a las vías metabólicas endógenas del hierro (Ramos y Castillo 2011, p. 642).

El hierro tras ser liberado por las NPMs es metabolizado en el sistema retículoendotelial (RES) para posteriormente formar glóbulos rojos o ser eliminados por los riñones. Si altas concentraciones de iones de Fe se encuentran libres pueden provocar un mal funcionamiento en la homeostasis corporal, pueden provocar daños en el ADN, procesos inflamatorios y estrés oxidativo que es el más común (Kim, et al., 2012, p. 691).

1.6. Bases conceptuales

1.6.1. Metástasis

La metástasis es una característica propia del cáncer que provoca la rápida multiplicación de las células cancerosas que pueden extenderse a una parte distinta de donde comenzó e invadir partes cercanas del cuerpo o extenderse a diferentes órganos (WHO, 2021).

1.6.2. Teragnosis

Es un método que consiste en diagnosticar y tratar una enfermedad concreta, es decir, realiza dos funciones en una misma plataforma, dando como resultado la detección y tratamiento de dicha enfermedad en una única sonda. La nanomedicina tiene propiedades que incluyen principios precisos y diagnóstico de condiciones clínicas para un tratamiento eficaz sin efectos secundarios (Walia y Acharya, 2016, p. 128).

1.6.3. Dominios Magnéticos

Regiones dentro de un material donde los momentos magnéticos de los átomos apuntan a la misma dirección. Estos dominios magnéticos surgen porque el sistema intenta reducir la energía total debido a la competencia producida entre la energía de intercambio que intenta alinear los espines y la energía magnetostática que intenta evitar que los polos magnéticos aparezcan en el centro de la superficie del material (Mejía López y Mejía López, 2017, pp. 82-83).

1.6.4. Curva M-H

La curva M-H es una gráfica que representa el campo magnético (H) con respecto a la magnetización (M). Esta relación no es reversible para materiales ferri o ferromagnéticos. Su mecanismo de funcionamiento se basa en el hecho de que a medida que incrementa el campo magnético incrementa la magnetización, en ese punto la curva es reversible. Si H continúa incrementando, M incrementa más rápido. Si este patrón continua, M comienza a saturarse, en otras palabras, si H aumenta, M ya no aumenta, por lo que la forma de la curva M-H se vuelve plana. Esta magnetización se denomina magnetización de saturación (M_s) (Sirdeshmukh, et al., 2014, p. 314).

1.6.5. Bucles de histéresis

Si la magnetización no regresa a cero cuando el campo magnético ya se ha eliminado, se produce el fenómeno llamado "histéresis" y su curva cerrada se denomina "bucle de histéresis". Su forma y tamaño dependen del tipo de material (Sirdeshmukh, et al., 2014, p. 315).

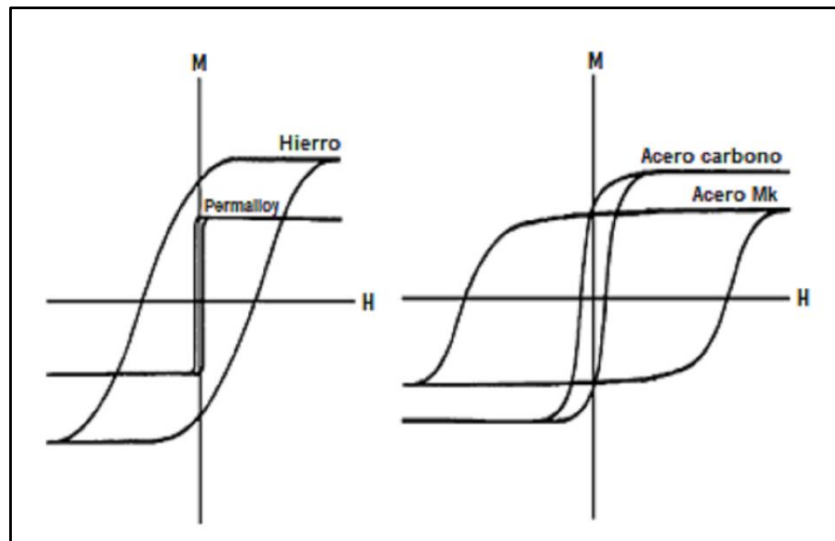


Figura 7-1. Bucles de histéresis de materiales diferentes

Realizado por: (Sirdeshmukh, et al., 2014, p. 316).|

1.6.6. Ensayos Clínicos

Investigaciones en humanos encargadas de identificar o confirmar efectos farmacológicos, farmacodinámicos o clínicos. Además, detectan los efectos secundarios y estudian la farmacocinética

de uno o más fármacos con el objetivo de proporcionar seguridad y/o efectividad (Martínez Nieto, 2010, p. 30).

1.6.7. Ensayos *in vivo* y/o *in vitro*

Las pruebas *in vitro* son utilizadas para determinar los riesgos asociados con sustancias o compuestos químicos. En este tipo de pruebas se puede utilizar material biológico sólido o solo una parte del mismo. Se ha aprobado un número limitado de pruebas *in vitro* para la evaluar los riesgos, generalmente solo para sustancias químicas, no para dispositivos médicos o materiales biológicos. Por otro lado, a diferencia de las pruebas *in vitro*, las pruebas *in vivo* se utilizan en particular para evaluar la seguridad de materiales biológicos y dispositivos médicos. Sin embargo, varias de estas pruebas son utilizadas para confirmar los resultados obtenidos en las pruebas *in vitro*, y la evaluación toxicológica solo se puede determinar a través de pruebas *in vivo* (De Jong, et al., 2012, pp. 127-136).

1.6.8. Sistema retículo endotelial (RES)

El sistema retículoendotelial se encarga de eliminar las nanopartículas de los sistemas biológicos mediante las células macrófagas. Esto contribuye a una mejor concentración del fármaco terapéutico en el tejido tumoral. La interacción producida entre NPs y los macrófagos puede reducir la efectividad de la nanoterapia. Por tanto, el estudio de estas interacciones es fundamental para evitar o reducir la eliminación temprana de NPs cuando se encuentran dentro del organismo (Kalyane, et al., 2019, p. 354).

1.6.9. Efecto EPR

El efecto de permeabilidad y retención mejorada es responsable de la acumulación de nanopartículas en los tumores. Las nanopartículas generalmente se dirigen a los vasos sanguíneos y linfáticos dañados o alterados del tumor. Esta permeabilidad mejorada de la microvascularización anómala del tumor deja que las nanopartículas entren en los espacios entre los tumores y se eliminen al mismo tiempo (Shi, et al., 2017, p. 24).

CAPÍTULO II

2. MARCO METODOLÓGICO

2.1. Tipo de Investigación

En base a que el objetivo del proyecto es investigar las aplicaciones biomédicas orientadas al diagnóstico y terapia de cáncer usando nanopartículas magnéticas sobre tratamientos alternativos en la última década, se utilizó un diseño no experimental que se realizó de manera longitudinal. Además, la investigación según su modalidad se efectuó de manera cualitativa/cuantitativa, ya que, en este caso no busca confirmar una hipótesis previamente establecida. Tomando en cuenta que el tema investigado tiene suficiente sustento teórico se realizó una investigación de tipo exploratoria para conocer y analizar a detalle los nuevos tratamientos alternativos para combatir el cáncer.

2.2. Diseño de la Investigación

El presente proyecto de investigación es de tipo no experimental, pues se realizó un análisis crítico y detallado de estudios retrospectivos relacionados con aplicaciones biomédicas usando nanopartículas magnéticas, se evaluó la calidad y metodología de estas investigaciones, de tal manera que se plasmó en la redacción de la investigación los últimos avances más significativos que han tenido dichas aplicaciones en la última década.

2.2.1 *Búsqueda de la información*

Para llevar a cabo la investigación se realizó la recolección y búsqueda de la literatura en las bases de datos como: Pubmed, Elsevier, Google Scholar, Zlibrary, Scopus, Springer, Medline, donde se introdujo las palabras clave: nanomedicina, nanopartículas magnéticas, aplicaciones biomédicas, cáncer, hipertermia magnética, terapia genética y resonancia magnética.

En la tabla 1-2 se muestra los resultados encontrados al ingresar las palabras claves obteniendo 124 artículos científicos.

Tabla 1-2: Búsqueda empleada en la investigación

Búsqueda	Resultados
Biomedicina	8
NPMs	33
Tratamientos de cáncer	20
Hipertermia magnética	21
Transporte de fármacos	19
IRM	14
Terapia genética	9
Total	124

Realizado por: Lozano, Yosselyn, 2021.

2.2.2. Organización de la información

Esta es una fase de suma importancia, ya que consiste en organizar de manera sistemática la información encontrada. La información fue guardada en el gestor bibliográfico Zotero, donde se crearon carpetas para distribuir la información por grupos, nanomedicina, tratamiento y diagnóstico de cáncer, nanopartículas magnéticas y aplicaciones biomédicas.

A continuación se muestran capturas de pantalla de cómo se organizó los artículos científicos en el gestor bibliográfico Zotero.

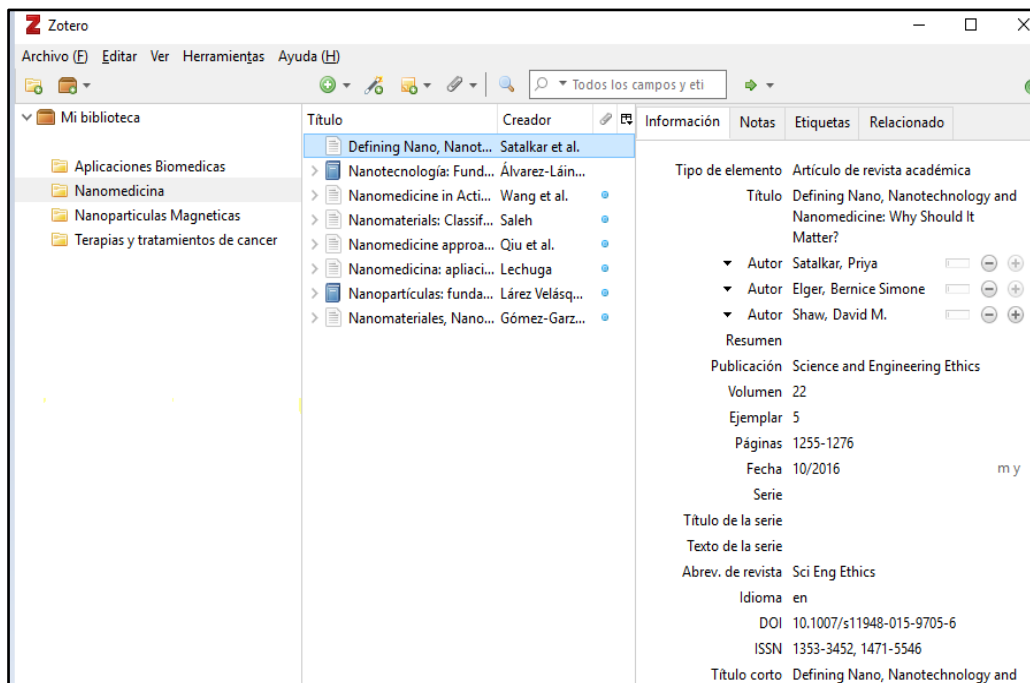


Figura 1-2. Organización de los artículos de nanomedicina

Realizado por: Lozano, Yosselyn, 2021.

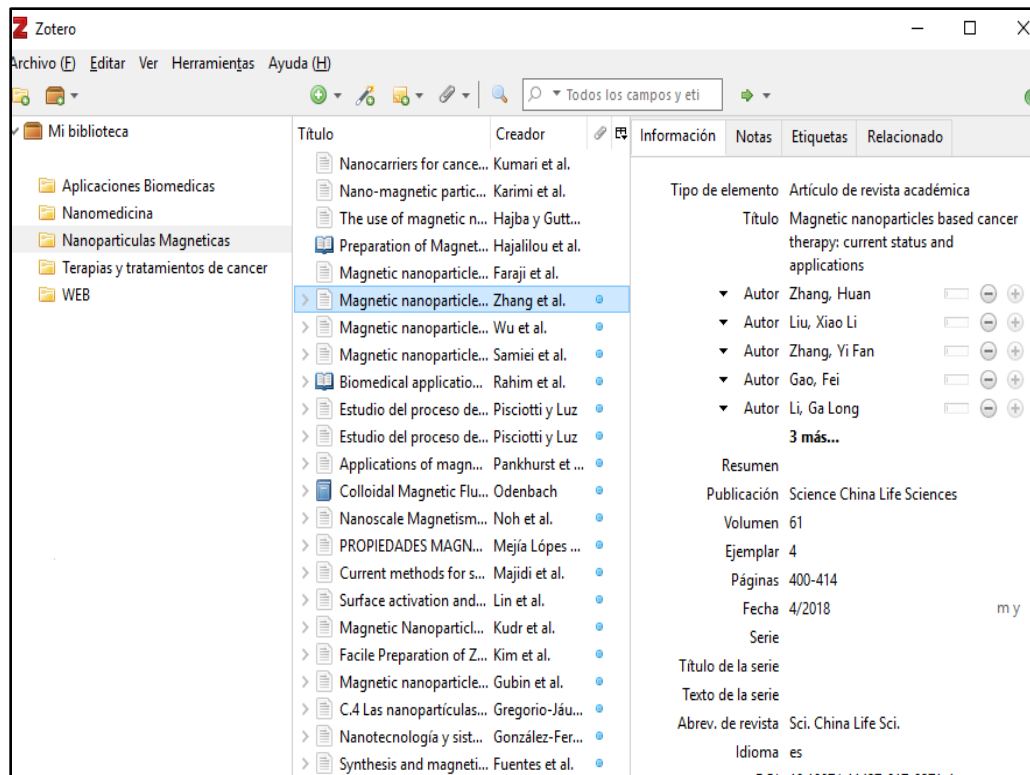


Figura 2-2. Organización de los artículos de nanopartículas magnéticas

Realizado por: Lozano, Yosselyn, 2021.

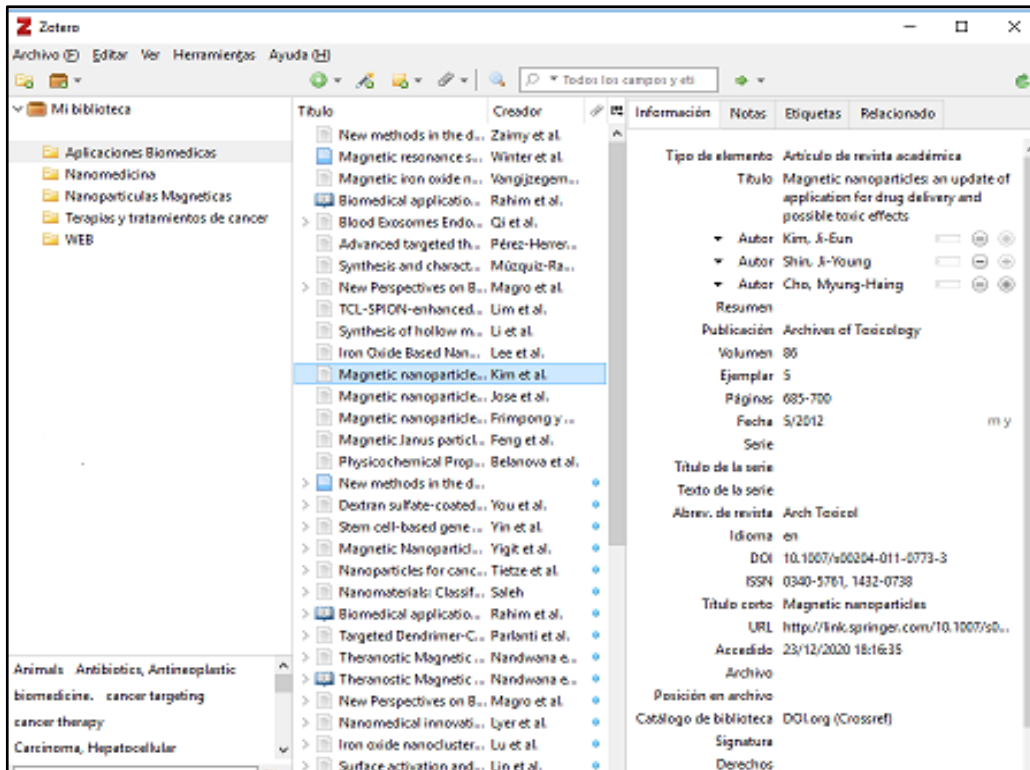


Figura 3-2. Organización de los artículos de Aplicaciones biomédicas

Realizado por: Lozano, Yosselyn, 2021.

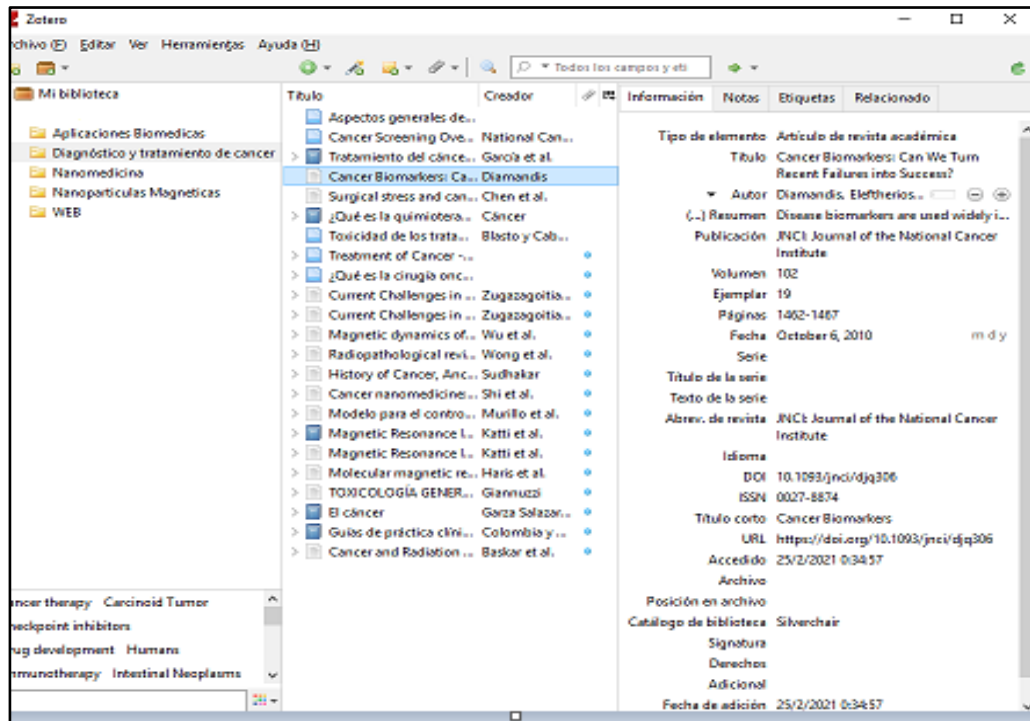


Figura 4-2. Organización de los artículos de tratamiento y diagnóstico de cáncer

Realizado por: Lozano, Yosselyn, 2021.

De los 124 artículos científicos seleccionados, solamente fueron escogidos 93 de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión para seleccionar los más relevantes de acuerdo a los objetivos propuestos y a la calidad de su metodología, es decir los artículos seleccionados tenían un enfoque similar a esta investigación, también presentaban respuestas similares en base a los indicadores propuestos para esta investigación. Mediante el método de exclusión 31 artículos fueron descartados, ya que no poseían información relevante para el desarrollo de esta investigación.

2.2.3. *Análisis de la información*

Para analizar la información se utilizó Zotero, donde se encuentra la información ya agrupada y se realizó la lectura crítica de cada uno de los artículos científicos empezando por los grupos más importantes. La información ya analizada se distribuyó de acuerdo a cada indicador, Para ello, se elaboró 2 archivos en Excel para insertar la información ya analizada. El primero archivo contenía 3 hojas de cálculo donde se realizaron matrices de nanopartículas magnéticas, tratamientos y diagnóstico de cáncer y aplicaciones biomédicas. El segundo archivo contenía matrices de acuerdo a los indicadores propuestos en base a los objetivos, es decir el tipo de NPMs, el tamaño, anisotropía magnética, magnetización de saturación, coercitividad, ensayos in vitro y/o in vivo y ventajas y desventajas.

2.2.4. *Propuesta Final*

Una vez organizada y analizada toda la información extraída de la búsqueda bibliográfica, se propone redactar un artículo de revisión titulado “Revisión de tratamientos alternativos para aplicaciones biomédicas orientadas al diagnóstico terapia de cáncer usando nanopartículas magnéticas”, el cual se envió a la revista Novasinergia para su análisis por parte del comité científico de la revista, y en caso de no ser aceptada la publicación se procederá a buscar otra revista científica indexada, acoplado el formato de investigación al que sugiera el editor de la revista seleccionada.

2.2.5. *Diseño no Experimental*

2.2.5.1. *Operacionalización de los objetivos*

Tabla 2-2: Operacionalización de los objetivos

OBJETIVO GENERAL	OBJETIVOS ESPECIFICOS	CONCEPTO	INDICADOR	INSTRUMENTO
Investigar las aplicaciones biomédicas orientadas al diagnóstico y terapia de cáncer usando nanopartículas magnéticas sobre tratamientos alternativos en la última década.	Determinar las fuentes de literatura científica especializada actualizada.	Las fuentes de literatura científica son un medio de redifusión de información confiable para la investigación científica.	Fuentes de información científica electrónica de alcance internacional.	Artículos Científicos publicados entre los años 2010 y 2020 en navegadores especializados y bases de datos científicos como: <ul style="list-style-type: none"> • Google Scholar • Zlibrary • Scopus • Elsevier • Pubmed • Latindex • Springer • Medline
	Investigar los avances en el campo de la biomedicina con el uso de (NPMs) en el ámbito	La biomedicina permite la investigación y desarrollo de nuevas técnicas médicas para el diseño de dispositivos de diagnóstico	Hipertermia magnética	Agentes de contraste en <u>IRM</u> Terapia Genética

	de diagnóstico y tratamiento.	y terapia para enfermedades degenerativas.	Transporte y liberación de fármacos	
	Identificar cuáles nanopartículas con mejores propiedades magnéticas son más utilizadas y cuáles son sus métodos de producción.	Los efectos magnéticos son causados por el movimiento de partículas que tienen cargas tanto de masa como eléctricas. Las orientaciones de los momentos magnéticos ayudan a interpretar las diferentes formas de magnetismo presentes en la naturaleza.	<ul style="list-style-type: none"> • Tamaño • Tipo de NPM • Anisotropía magnetocristalina • Potencia de pérdida específica (SLP) • Magnetización de saturación • Coercitividad 	Revisión de la literatura especializada con enfoque en el desarrollo de nanopartículas y propiedades magnéticas
	Describir las bases físicas, químicas y biológicas de las nuevas terapias alternativas para entender de mejor manera su funcionamiento en sistemas biológicos	Ensayos in vivo son utilizados para la evaluación toxicológica de tratamientos generalmente en animales. Ensayos in vitro evalúan la viabilidad celular en cultivos celulares.	<ul style="list-style-type: none"> • Ensayos in vivo y/o in vitro • Toxicidad • Biocompatibilidad • Captación 	Revisión de la literatura especializada en Aplicaciones biomédicas.

	<p>Evaluar los riesgos y beneficios de las técnicas alternativas de tratamiento y diagnóstico.</p>	<p>La toxicidad se produce al oxidarse el núcleo magnético de la nanopartícula y si no tiene recubrimiento esta se dirige a diferentes órganos cercanos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ventajas • Desventajas 	<p>Revisión de la literatura especializada de aplicaciones biomédicas.</p>
--	--	--	---	--

Realizado por: Lozano, Yosselyn, 2021.

2.2.5.2. Localización del estudio

El estudio y desarrollo del presente trabajo de investigación, se llevó a cabo en la provincia de Chimborazo, ciudad de Riobamba en la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH).

2.2.5.3. Población de estudio

La población con la que se realizó la investigación es la revisión bibliográfica de 124 artículos científicos publicados en la última década en revistas indexadas. Debido a que se utilizó el método de selectividad se eliminaron 31 artículos científicos que no contenían información relevante para el desarrollo de la investigación, por lo que se trabajó con una muestra de 93 artículos científicos.

2.2.5.4. Técnicas de recolección de datos

Para la recolección de la información de la presente investigación se utilizó la digitalización de fuentes primarias y el internet que proporcionan enormes facilidades de búsqueda y accesos a grandes fuentes bibliográficas de literatura especializada para la búsqueda e interpretación de una adecuada información actualizada relacionada con el tema de estudio. Se accedió directamente desde la WWW a través de navegadores especializados que tengan una base de datos científica sólida y bases de datos suscritas por la ESPOCH.

2.2.5.5. Análisis Estadístico

No aplica

CAPÍTULO III

3. MARCO DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos de la revisión bibliográfica realizada de los artículos científicos en base a los indicadores propuestos.

3.1. Nanopartículas magnéticas (NPMs)

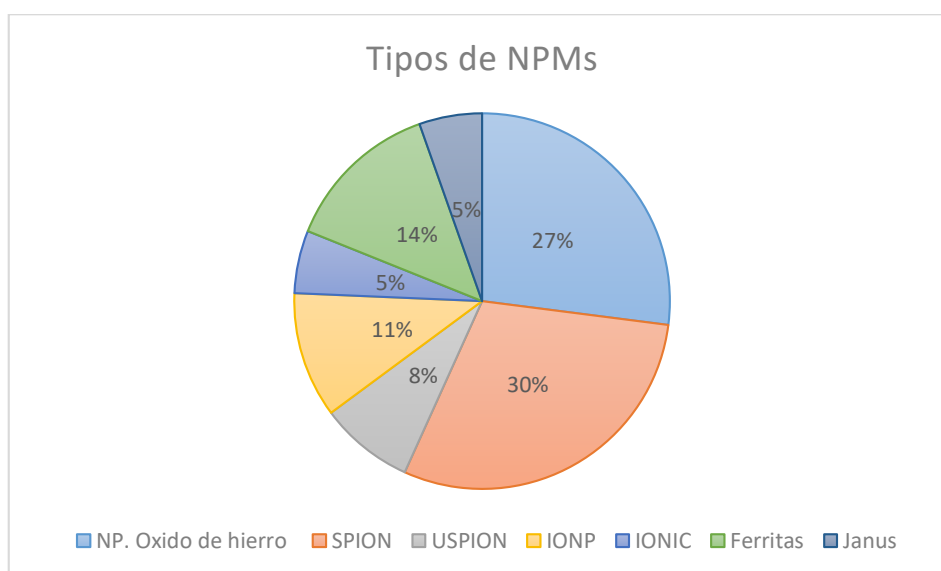


Gráfico 1-3: Representación de los tipos de NPMs utilizadas en la investigación

Realizado por: Lozano, Yosselyn, 2021.

Como se muestra en el Gráfico 1-3, las nanopartículas estudiadas con mayor frecuencia son las SPION, que representa el 30% de la investigación, seguida de las NPs de óxido de hierro con el 27% y las ferritas con el 14%. Esto se debe principalmente a sus excelentes propiedades magnéticas como su capacidad de magnetización y pequeño tamaño por lo que ofrece óptimos resultados en aplicaciones médicas. Por otro lado, las NPs Janus son las menos estudiadas con un porcentaje del 5% al igual que el IONIC. Esto se debe principalmente al hecho de que el proceso de fabricación de las Janus es mucho más complicado que los métodos químicos de obtención del resto de nanopartículas. Sin embargo, muestran buenos resultados después de su uso en el tratamiento del cáncer.

Tabla 1-3: Métodos de producción, tamaño y tratamientos en las que son utilizadas las NPMs

Tipos de nanopartículas magnéticas	Tamaño (nm)	Métodos de producción	Tratamientos alternativos
SPION	> 50	Co-precipitación	Hipertermia magnética
USPIO	< 50	Hidrotermal	Agentes de contraste en IRM
IONP	< 50	Descomposición térmica	Administracion de fármacos
IONIC	< 50	Descomposición térmica	Agentes de contraste en IRM
Ferritas	< 50	Microemulsión	Terapia genética
Janus	> 50	Co-jetting electrodinámico	Administracion de fármacos

Fuente: Artículos analizados

Realizado por: Lozano, Yosselyn, 2021.

Con base a la información encontrada después del análisis crítico de cada artículo, se encontró que, como se muestra en la Tabla 1-3, las seis nanopartículas comúnmente utilizadas en las investigaciones generalmente son sintetizadas por diferentes medios o rutas químicas, tales como: la co-precipitación, descomposición térmica, microemulsión e hidrotermal que son las más utilizadas, produciendo así NPs con una variedad de tamaños, con excepción de las Janus que se producen mediante el proceso de co-jetting electrodinámico. Sin embargo, como ya se sabe, el rango óptimo para aplicaciones biomédicos es de 10-100 nm y se ha determinado que las NPs por debajo de los 50 nm poseen un tiempo de circulación sanguínea más prolongado, lo que las hace más óptimas para la administracion de fármacos y resonancia magnética, mientras que las NPs mayores de 50 nm se utilizan con mayor recurrencia en hipertermia magnética.

3.2. Bases Biológicas

Para evaluar las bases biológicas de las NPMs en los tratamientos, se basó en el indicador de ensayos in vivo y/o in vitro. Donde se encontró que el 52% de las pruebas realizadas fueron mediante ensayos in vitro y el 42% corresponde a ensayos in vivo (Gráfico 2-3).



Gráfico 2-3: Porcentaje de estudios in vivo/in vitro analizados

Realizado por: Lozano, Yosselyn, 2021.

Por lo que, se evidencia una prevalencia de las investigaciones in vitro, esto debido a las características de las nanopartículas estudiadas. En condiciones normales es mayor la cantidad de investigaciones efectuadas in vitro, debido a que los experimentos en biología celular son llevados a cabo fuera del organismo por razones éticas y considerando que las condiciones no necesariamente se presentan de la misma forma que ocurrirían estando dentro del organismo. Los argumentos para efectuar este tipo de investigación se sostienen en la necesidad de describir los efectos de la variable investigada sobre los elementos que se analizan. Debido a que en el presente caso se estudian las aplicaciones biomédicas utilizando nanopartículas se considera más apropiado este tipo de indagaciones para deducir el mecanismo de acción con la participación de menos variables pero focalizados en el proceso objeto de estudio.

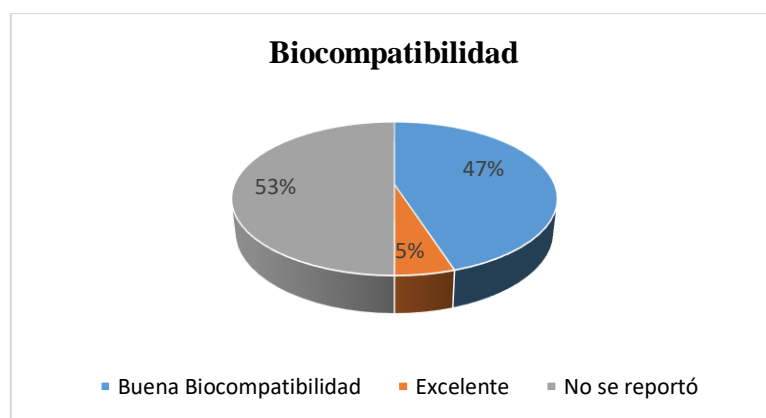


Gráfico 3-3: Biocompatibilidad reportada en los ensayos clínicos

Realizado por: Lozano, Yosselyn, 2021.

En cuanto a los hallazgos sobre la Biocompatibilidad en el 53% de los artículos se identificó como buena, en un 47% de no se reportó y en un 5% fue excelente. Resultados que demuestran que es una para el 58% de las investigaciones analizadas la biocompatibilidad fue un factor adecuado, es decir, disfruta de dicha propiedad.

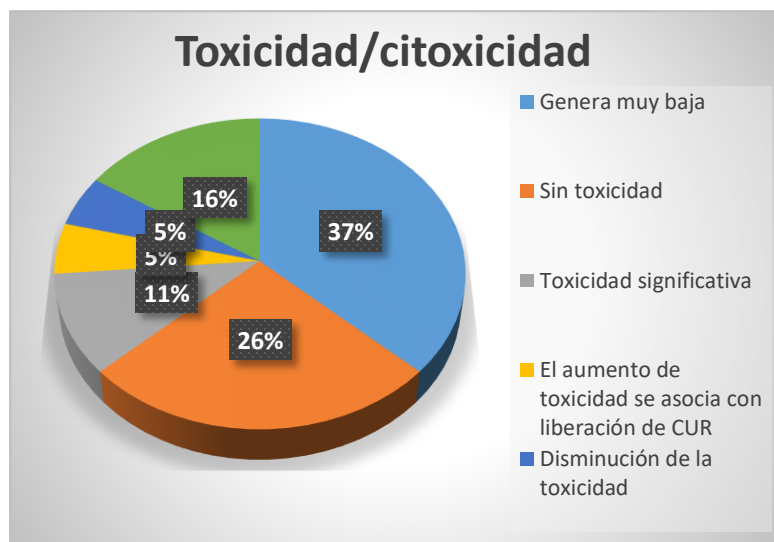


Gráfico 4-3: Toxicidad reportada en ensayos clínicos

Realizado por: Lozano, Yosselyn, 2021.

El análisis de la toxicidad/Citotoxicidad fue variable en todos los estudios analizados con una tendencia a la no ocurrencia de la misma, lo que se presenta en el Gráfico 4-3. El 37% de los estudios se encontró muy baja toxicidad; para el 26% no se encontró; en el 16% se determinó que las disminuye, sólo en el 11% se presentó de forma significativa y 5% se asocia a la liberación de CUR y en otro 5% disminuyó. Por lo que se concluyó que las mayoría de NPMs poseen buena biocompatibilidad y no producen efectos tóxicos después de realizado el tratamiento.

3.3. Avances de la biomedicina en la última década

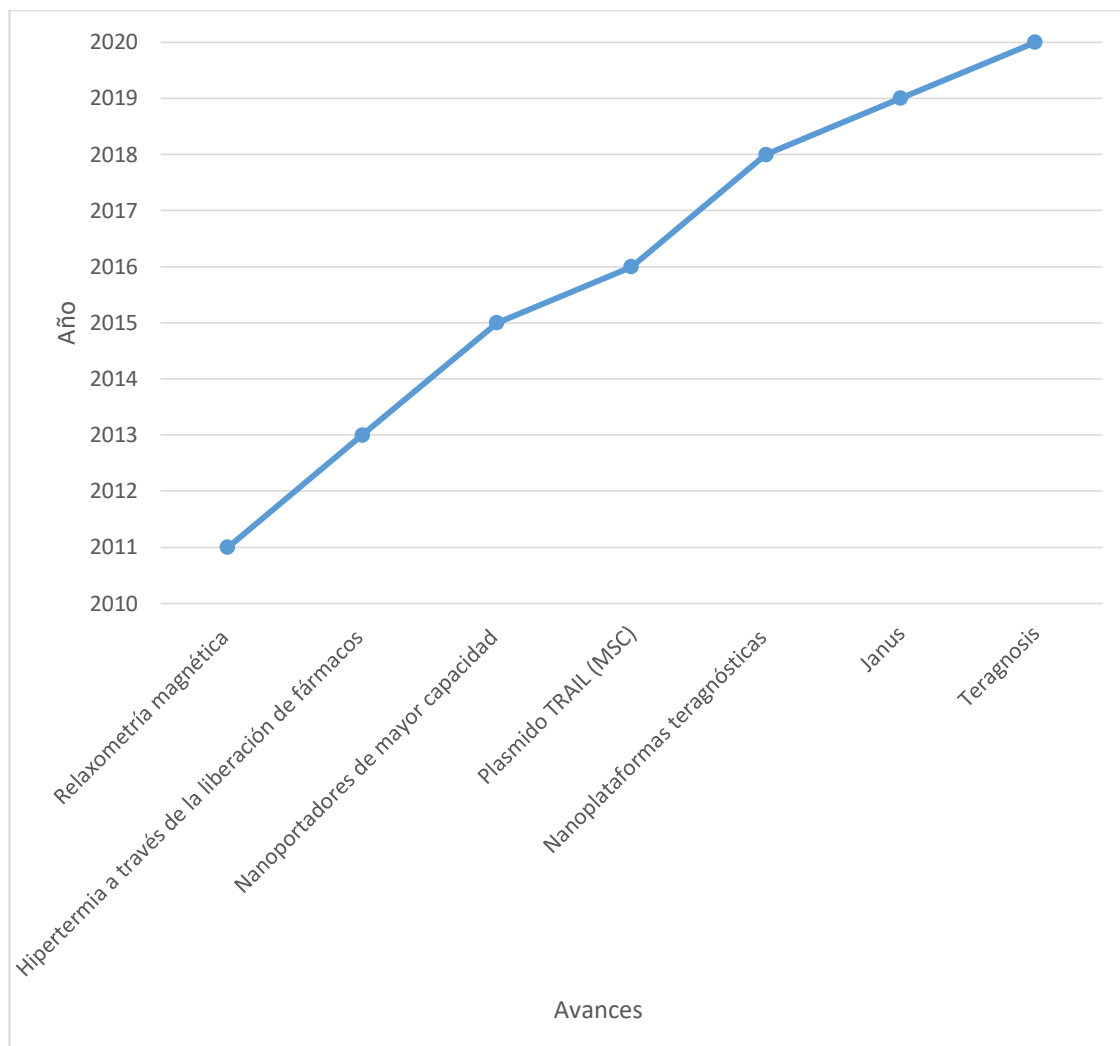


Gráfico 5-3: Avances de la Biomedicina en la última década

Realizado por: Lozano, Yosselyn, 2021.

En base a todos los artículos científicos analizados se encontró que las terapias más investigadas son la hipertermia magnética, liberación de fármacos, agentes de contraste en IRM y terapia genética, por lo que al pasar de los años dichas investigaciones se han enfocado en la mejora de estos tratamientos, encontrando nuevas NPMs, nuevos métodos de evaluación de ensayos o la combinación de dos tratamientos para obtener un mejor resultado.

CONCLUSIONES

Se determinó las fuentes de literatura especializada con importantes aportes científicos que proporcionaron información verificada y actualizada que permitió encontrar y recopilar la información para la presente investigación.

Se realizó una indagación exhaustiva sobre los avances en el campo de la biomedicina con el uso de las nanopartículas magnéticas (NPMs) en el ámbito de diagnóstico y tratamiento, proceso a través del cual se pudo determinar que a lo largo de los años se han buscado nuevas formas de síntesis, nuevos polímeros de recubrimiento y nuevos ligandos que permitan obtener NPMs con mejores propiedades que contribuyen a una mejor eficacia de los tratamientos convencionales.

Se identificó nanopartículas con propiedades magnéticas mejoradas que, cuando se exponen a un campo magnético externo, generan altos valores de SLP, lo que las hace óptimas para su uso en aplicaciones médicas como es el caso de la SPION y que sus métodos de síntesis principales son la co-precipitación, descomposición térmica, hidrotermal y microemulsión.

Se determinó las bases físicas, químicas y biológicas de las NPMs al ser utilizadas en los tratamientos y se estableció que las bases biológicas están relacionadas con su biocompatibilidad, sus bases químicas con sus métodos de síntesis y estructura, mientras que sus bases físicas se deben particularmente al campo magnético aplicado.

Se evaluó los riesgos y beneficios de los tratamientos alternativos mediante el reporte de ensayos *in vitro* y/o *in vivo* presentados en los artículos analizados y se determinó que la mayoría de NPs no presentan toxicidad, por tanto no generan mayor riesgo para el organismo y por su buena biocompatibilidad mostraron resultados favorables.

RECOMENDACIONES

Antes de abordar el tema se debe realizar un una revisión de los principales fundamentos teóricos de las propiedades de las NPMs y cómo estas influyen en el desarrollo de la investigación.

Es importante seleccionar la información de bases de datos científicas reconocidas para que la información obtenida sea 100% confiable y de esta manera no genere malos resultados en la investigación.

Para la búsqueda y recopilación de la información es recomendable realizar una lectura rápida de su abstract para identificar si contiene información que dé respuesta a los indicadores planteados.

BIBLIOGRAFÍA

AKBARZADEH, Abolfazl, et al. "Magnetic nanoparticles: preparation, physical properties, and applications in biomedicine". *Nanoscale Research Letters* [en línea], 2012, (Estados Unidos) 7(1), p. 1-13. [Consulta: 26 Febrero 2021]. ISSN 1556-276X. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1556-276X-7-144>

BANERJEE, R., et al. "Nanomedicine: Magnetic Nanoparticles and their Biomedical Applications". *Current Medicinal Chemistry* [en línea], 2010, (Países Bajos) 17(27), pp. 3120–3141. [Consulta: 26 Noviembre 2020]. ISSN 1875-533X. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/092986710791959765>

BAÑOBRE-LÓPEZ, Manuel, et al. Magnetic Nanoparticles for Biomedical Applications. En: BHARAT BHUSHAN, LUO, et al. (eds.), *Handbook of Nanomaterials Properties* [en línea]. Berlin-Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014, pp. 457–493. [Consulta: 26 Noviembre 2020]. ISBN 978-3-642-31106-2. Disponible en: http://materials.springer.com/lb/docs/sm_smf_978-3-642-31107-9_29

BASKAR, Rajamanickam, et al. "Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions". *International Journal of Medical Sciences* [en línea], 2012, (Australia) 9(3), pp. 193–199. [Consulta: 23 Diciembre 2020]. ISSN 1449-1907. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3298009/>

BELANOVA, Anna A., et al. "Physicochemical Properties of Magnetic Nanoparticles: Implications for Biomedical Applications In Vitro and In Vivo". *Oncology Research and Treatment* [en línea], 2018, (Suiza) 41(3), pp. 139–143. [Consulta: 25 Enero 2021]. ISSN 2296-5262. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/485020>

BLASCO, Ana y CABALLERO, Cristina. Toxicidad de los tratamientos oncológicos - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica, 2019 [en línea]. [Consulta: 8 Febrero 2021]. Disponible en: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos?showall=1>

CARDOSO, Vanessa Fernandes, et al. "Advances in Magnetic Nanoparticles for Biomedical Applications". *Advanced Healthcare Materials* [en línea], 2018, (Alemania) 7(5). [Consulta: 25 Noviembre 2020]. ISSN 2192-2640. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/adhm.201700845>

CHEN, Zhiwei, et al. "Surgical stress and cancer progression: the twisted tango". *Molecular Cancer* [en línea], 2019, (Reino Unido) 18(1), p. 1-11. [Consulta: 24 Febrero 2021]. ISSN 1476-4598. Disponible en: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-019-1058-3>

CORAL, Diego F y MERA, Jenny A. "Una guía para el estudio de nanopartículas magnéticas de óxidos de hierro con aplicaciones biomédicas. Parte I". *Ingeniería y Ciencia* [en línea], 2017, (Colombia) 13(25), pp. 229–249. [Consulta: 14 Enero 2021]. ISSN 2256-4314. Disponible en: <http://publicaciones.eafit.edu.co/index.php/ingciencia/article/view/4572>

CRESPO, Patricia, et al. "Magnetism in nanoparticles: tuning properties with coatings". *Journal of Physics: Condensed Matter* [en línea], 2013, (Reino Unido) 25(48), pp. 1-21. [Consulta: 26 Diciembre 2020]. ISSN 1361-648X. Disponible en: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0953-8984/25/48/484006>

DE JONG, W.H., et al. In vivo and in vitro testing for the biological safety evaluation of biomaterials and medical devices. En: BOUTRAND Jean-Pierre (ed.), *Biocompatibility and Performance of Medical Devices* [en línea]. Elsevier, 2012, pp. 120–158. [Consulta: 6 Enero 2021]. ISBN 978-0-85709-070-6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780857090706500079>

DIAMANDIS, Eleftherios P. "Cancer Biomarkers: Can We Turn Recent Failures into Success?" *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [en línea], 2010, (Estados Unidos) 102(19), pp. 1462–1467. [Consulta: 25 Enero 2021]. ISSN 0027-8874. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/djq306>

DOELLO, Kevin, et al. "Magnetic Nanoparticules in Cancer Diagnosis and Treatment". *ACTUALIDAD MEDICA* [en línea], 2015, (España) 100(796), pp. 139–144. [Consulta: 25 Noviembre 2020]. ISSN 0365-7965. Disponible en: <http://www.actualidadmedica.es/archivo/2015/796/re01.html>

ELREFAI, Ahmed L., et al. "Magnetic parameters evaluation of magnetic nanoparticles for use in biomedical applications". *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* [en línea], 2019, (Países Bajos) Vol. 474, pp. 522–527. [Consulta: 25 Noviembre 2020]. ISSN 0304-8853. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304885318313970>

FARAJI, M., et al. "Magnetic nanoparticles: Synthesis, stabilization, functionalization, characterization, and applications". *Journal of the Iranian Chemical Society* [en línea], 2010, (Irán) 7(1), pp. 1–37. [Consulta: 6 Febrero 2021]. ISSN 1735-2428. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/BF03245856>

FRIMPONG, Reynolds A & HILT, J Zach. "Magnetic nanoparticles in biomedicine: synthesis, functionalization and applications". *Nanomedicine* [en línea], 2010, (Reino Unido) 5(9), pp. 1401–1414. [Consulta: 24 Enero 2021]. ISSN 1748-6963. Disponible en: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/nmm.10.114>

GARZA SALAZAR, Jaime G. de la y JUÁREZ SÁNCHEZ, Paula. *El cáncer* [en línea]. Monterrey-Nuevo León: Universidad Autónoma de Nuevo León, 2013. [Consulta: 23 Noviembre 2020]. Disponible en: <http://cienciaatualcance.uanl.mx/>

GOBBO, Oliviero L., et al. "Magnetic Nanoparticles in Cancer Theranostics". *Theranostics* [en línea], 2015, (Australia) 5(11), pp. 1249–1263. [Consulta: 23 Diciembre 2020]. ISSN 1838-7640. Disponible en: <http://www.thno.org/v05p1249.htm>

HAJBA, Laszlo & GUTTMAN, Andras. "The use of magnetic nanoparticles in cancer theranostics: Toward handheld diagnostic devices". *Biotechnology Advances* [en línea], 2016, (Reino Unido) 34(4), pp. 354–361. [Consulta: 23 Diciembre 2020]. ISSN 0734-9750. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0734975016300088>

HARIS, Mohammad, et al. "Molecular magnetic resonance imaging in cancer". *Journal of Translational Medicine* [en línea], 2015, (Reino Unido) 13(1), p. 313. [Consulta: 7 Febrero 2021]. ISSN 1479-5876. Disponible en: <http://www.translational-medicine.com/content/13/1/313>

HUANG, Jing, et al. "Magnetic Nanoparticle Facilitated Drug Delivery for Cancer Therapy with Targeted and Image-Guided Approaches". *Advanced Functional Materials* [en línea], 2016,

(Alemania) 26(22), pp. 3818–3836. [Consulta: 28 Noviembre 2020]. ISSN 1616-3028. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/adfm.201504185>

INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER. Exámenes de detección del cáncer [en línea], 2015, [Consulta: 3 Noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/deteccion/examenes-de-deteccion>

JOSE, Jobin, et al. "Magnetic nanoparticles for hyperthermia in cancer treatment: an emerging tool". *Environmental Science and Pollution Research* [en línea], 2020, (Alemania) 27(16), pp. 19214–19225. [Consulta: 23 Diciembre 2020]. ISSN 1614-7499. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11356-019-07231-2>

KALYANE, Dnyaneshwar, et al. Transportation and Biointeraction Properties in Nanomaterials Across Biological Systems. En: TEKADE Rakesh K. (ed.) *Basic Fundamentals of Drug Delivery* [en línea]. Elsevier, 2019, pp. 343–368. [Consulta: 6 Diciembre 2020]. ISBN 978-0-12-817909-3. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128179093000091>

KARIMI, Z., et al. "Nano-magnetic particles used in biomedicine: Core and coating materials". *Materials Science and Engineering: C* [en línea], 2013, (Países Bajos) 33(5), pp. 2465–2475. [Consulta: 23 Enero 2021]. ISSN 1873-0191. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493113000581>

KIM, Betty Y.S., et al. "Nanomedicine". *New England Journal of Medicine* [en línea], 2010. (Estados Unidos) 363(25), pp. 2434–2443. [Accedido 7 Febrero 2021]. ISSN 1533-4406. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra0912273>

KIM, Ji-Eun, et al. "Magnetic nanoparticles: an update of application for drug delivery and possible toxic effects". *Archives of Toxicology* [en línea], 2012, (Alemania) 86(5), pp. 685–700. [Accedido 23 Diciembre 2020]. ISSN 1432-0738. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00204-011-0773->

KUDR, Jiri, et al. "Magnetic Nanoparticles: From Design and Synthesis to Real World Applications". *Nanomaterials* [en línea], 2017, (Suiza) 7(9), p. 243. [Consulta: 23 Enero 2021]. ISSN 2079-4991. Disponible en: <http://www.mdpi.com/2079-4991/7/9/243>

KUMARI, Preeti, et al. "Nanocarriers for cancer-targeted drug delivery". *Journal of Drug Targeting* [en línea], 2016, (Estados Unidos) 24(3), pp. 179–191. [Consulta: 8 Febrero 2021]. ISSN 1029-2330. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/1061186X.2015.1051049>

LECHUGA, Laura M. *Nanomedicina: aplicación de la nanotecnología en la salud* [en línea]. Grupo 5, 2011. [Consulta: 19 Febrero 2021]. Disponible en: <https://digital.csic.es/handle/10261/44635>

LIN, Meng Meng, et al. "Surface activation and targeting strategies of superparamagnetic iron oxide nanoparticles in cancer-oriented diagnosis and therapy". *Nanomedicine* [en línea], 2010, (Reino Unido) 5(1), pp. 109–133. [Consulta: 11 Enero 2021]. ISSN 1748-6963. Disponible en: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/nmm.09.96>

LYER, Stefan, et al. "Nanomaterial innovation: the SEON-concept for an improved cancer therapy with magnetic nanoparticles". *Nanomedicine* [en línea], 2015, (Reino Unido) 10(21), pp. 3287–3304. [Consulta: 11 Enero 2021]. ISSN 1748-6963. Disponible en: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/nmm.15.159>

MAJIDI, Sima, et al. "Current methods for synthesis of magnetic nanoparticles". *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology* [en línea], 2016, (Reino Unido) 44(2), pp. 722–734. [Consulta: 27 Diciembre 2020]. ISSN 2169-141X. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/21691401.2014.982802>

MARTÍNEZ NIETO, Concepción. *Ensayos clínicos en España. Ética, normativa, metodología y aspectos prácticos* [en línea]. Madrid-España: Libros Digitales - Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), 2010. [Consulta: 4 Diciembre 2020]. Disponible en: <http://repositorio.ub.edu.ar/handle/123456789/5136>

MEJÍA LÓPEZ, J. y MÉJIA LÓPEZ, A. " PROPIEDADES MAGNETICAS EN NANOESTRUCTURAS.". *Revista Cubana de Física* [en línea], 2017, (Cuba) 34(1), pp. 80–88. [Consulta: 22 Noviembre 2020]. ISSN 2224-7939. Disponible en: <https://go.gale.com/ps/i.do?p=AONE&sw=w&issn=02539268&v=2.1&it=r&id=GALE%7CA599660027&sid=googleScholar&linkaccess=abs>

MEJIAS SÁNCHEZ, Yoerquis, et al. "La nanotecnología y sus posibilidades de aplicación en el campo científico-tecnológico". *Revista Cubana de Salud Pública* [en línea], 2009, (Cuba) 35(3). [Consulta: 5 Noviembre 2020]. ISSN 1561-3127. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rcsp/2009.v35n3/10.1590/S0864-34662009000300006/>

MOJICA PISCIOTTI, Mary Luz. Estudio del proceso de calentamiento de nanopartículas magnéticas con campos magnéticos AC para ser utilizados en tratamiento de hipertermia [en línea]. (Trabajo de Titulación)(Maestría). Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza-Argentina, 2009. p. 12. [Consulta: 23 Diciembre 2020]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/45529487_Estudio_del_proceso_de_calentamiento_de_nanoparticulas_magneticas_con_campos_magneticos_AC_para_su_utilizacion_en_el_tratamiento_de_tumores_por_hipertermia

National Science and Technology Council. National nanotechnology initiative strategic plan [en línea], 2014. [Consulta: 29 Noviembre 2020]. Disponible en: http://www.nano.gov/sites/default/files/pub_resource/2014_nni_strategic_plan.pdf

NANDWANA, Vikas, et al. Theranostic Magnetic Nanostructures (MNS) for Cancer. En: MIRKIN, Chad A., et al. (eds.), *Nanotechnology-Based Precision Tools for the Detection and Treatment of Cancer*. Treatment and investigation of cancer 166 [en línea], 2015. Cham: Springer International Publishing. pp. 51–83. [Consulta: 23 Diciembre 2020]. ISBN 978-3-319-16555-4. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-16555-4_3

NEZHAD FARD, Ramin Mazaheri, et al. "The History of Modern Biotechnology in Iran: A Medical Review". *Journal of Biotechnology & Biomaterials* [en línea], 2013, (Estados Unidos) 3(2). [Consulta: 25 Noviembre 2020]. ISSN 2155-952X. Disponible en: <https://www.omicsonline.org/the-history-of-modern-biotechnology-in-iran-a-medical-review-2155-952X.1000159.php?aid=13401>

ORTIZ GARZÓN, et al. "Relationship between coping strategies, anxiety, depression and self-esteem in a group of adult patients diagnosed with cancer". *Psychologia* [en línea], 2014, (Colombia) 8(1), pp. 77–83. [Consulta: 26 Noviembre 2020]. ISSN 2665-4202. Disponible en: <https://190.131.242.67/index.php/Psychologia/article/view/1216>

PARLANTI, Paola, et al. "Targeted Dendrimer-Coated Magnetic Nanoparticles for Selective Delivery of Therapeutics in Living Cells". *Molecules* [en línea], 2020, (Suiza) 25(9). [Consulta: 4 Febrero 2021]. ISSN 1420-3049. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/9/2252>

RAHIM, et al. Biomedical applications of magnetic nanoparticles. En: SHAH, Muhammad Raza; et al. (ed.) *Metal Nanoparticles for Drug Delivery and Diagnostic Applications* [en línea], 2020. Estados Unidos: Elsevier. pp. 301–328. [Consulta: 14 Enero 2021]. ISBN 978-0-12-816960-5. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128169605000161>

RAMÍREZ, Lenin. "Magnetite (Fe₃O₄) nanoparticles: Are they really safe?". *La Granja* [en línea], 2015, (Ecuador) 21(1), pp. 77-83. [Consulta: 25 Noviembre 2020]. ISSN 1390-8596. Disponible en: <http://revistas.ups.edu.ec/index.php/granja/article/view/21.2015.07>

RAMOS, Milagros y CASTILLO, Claudia. "Aplicaciones biomédicas de las nanopartículas magnéticas". *Ide@s CONCYTEG* [en línea], 2011, (México) 6(72), pp. 629–646. [Consulta: 12 Noviembre 2020]. ISSN 2007-2716. Disponible en: <http://oa.upm.es/13652/>

SHI, Jinjun, et al. "Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities". *Nature Reviews Cancer* [en línea], 2017, (Reino Unido) 17(1), pp. 20–37. [Consulta: 7 Febrero 2021]. ISSN 1474-1768. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nrc.2016.108>

SIRDESHMUKH, D. B., et al. *Electrical, Electronic and Magnetic Properties of Solids* [en línea]. Cham: Springer International Publishing, 2014. [Consulta: 6 Enero 2021]. Springer Series in Materials Science. ISBN 978-3-319-09984-2. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-09985-9>

WALIA, Shanka y ACHARYA, Amitabha. Theragnosis: Nanoparticles as a Tool for Simultaneous Therapy and Diagnosis. En: YADAV, Sudesh Kumar (ed.), *Nanoscale Materials in Targeted Drug Delivery, Theragnosis and Tissue Regeneration* [en línea], 2016. Singapur: Springer. pp. 127–152. [Consulta: 5 Marzo 2021]. ISBN 978-981-10-0818-4. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-981-10-0818-4_6

WANG, Ruibing, et al. “Nanomedicine in Action: An Overview of Cancer Nanomedicine on the Market and in Clinical Trials”. *Journal of Nanomaterials* [en línea], 2013, (Reino Unido) Vol. 2013. [Consulta: 11 Enero 2021]. ISSN 1687-4129. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/jnm/2013/629681/>

World Health Organization (WHO). Cáncer [en línea], 2021. [Consulta: 3 Marzo 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

WU, Kai, et al. “Magnetic nanoparticles in nanomedicine: a review of recent advances”. *Nanotechnology* [en línea], 2019, (Reino Unido) 30(50), pp. 1-48. [Consulta: 7 Noviembre 2020]. ISSN 1361-6528. Disponible en: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6528/ab4241>

YIN, Perry T, et al. “Stem cell-based gene therapy activated using magnetic hyperthermia to enhance the treatment of cancer”. *Biomaterials* [en línea], 2016, (Reino Unido) Vol. 81, pp. 46–57. [Consulta: 20 Febrero 2021]. ISSN 0142-9612. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0142961215009199>

ZAIMY, M A., et al. “New methods in the diagnosis of cancer and gene therapy of cancer based on nanoparticles”. *Cancer Gene* [en línea], 2017, (Reino Unido) 24(6), pp. 233–243. [Consulta: 6 Diciembre 2020]. ISSN 1476-5500. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/cgt201716>

ZHANG, Huan, et al. “Magnetic nanoparticles based cancer therapy: current status and applications”. *Science China Life Sciences* [en línea], 2018, (China) 61(4), pp. 400–414. [Consulta: 8 Febrero 2021]. ISSN 1869-1889. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11427-017-9271-1>

LEONARDO FABIO MEDINA NUSTE Firmado digitalmente por
LEONARDO FABIO MEDINA NUSTE
Fecha: 2021.10.18 08:33:09 -05'00'

ANEXOS

Anexo A: Artículo de revisión presentado por la autora

1 **Revisión de Aplicaciones Biomédicas orientadas al diagnóstico y terapia de**
2 **cáncer usando nanopartículas magnéticas.**

3 **Biomedical Applications review oriented to cancer diagnostic and therapy**
4 **using magnetic nanoparticles.**

5 **Aplicaciones Biomédicas usando nanopartículas magnéticas.**

6 **Yosselyn Lozano-Ocaña¹, Irvin Tubón–Usca⁴, Gabriela Vaca-Altamirano²,**
7 **Gabriela Tubón-Usca^{*}**

8 ¹Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de Ciencias, Carrera de
9 Biofísica, Riobamba, Ecuador. yosselyn.lozano@esPOCH.edu.ec.

10 <https://orcid.org/0000-0002-9086-4819>

11 ⁴ Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y
12 Biotecnología, Dirección de Investigación y Desarrollo (DIDE), Ambato, Ecuador.

13 ir.tubon@uta.edu.ec. <https://orcid.org/0000-0003-0053-4187>

14 ² Universidad Regional Autónoma de los Andes "UNIANDES", Facultad en
15 Ciencias Médicas, Carrera Odontología, Ambato, Ecuador.

16 ua.gabrielavaca@uniandes.edu.ec. <https://orcid.org/0000-0003-4707-7147>.

17 ^{*} Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de Ciencias, Grupo de
18 investigación de materiales avanzados (GIMA), Riobamba, Ecuador.

19 gabriela.tubon@esPOCH.edu.ec. <https://orcid.org/0000-0003-3821-4752>

20 **Correspondencia:** Yosselyn Lozano-Ocaña, Panamericana Sur Kilómetro 3/2,
21 0959888769, yosselyn.lozano@esPOCH.edu.ec

22 23 **Resumen**

24 El incremento de la tasa de mortalidad del cáncer a causa de un ineficaz sistema
25 de salud lo ha convertido en la segunda causa de muerte a nivel mundial. La
26 nanomedicina ha permitido la investigación y desarrollo de nuevos sistemas
27 terapéuticos para contrarrestar este problema mediante el uso de nanopartículas



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

**DIRECCIÓN DE BIBLIOTECAS Y RECURSOS DEL APRENDIZAJE
UNIDAD DE PROCESOS TÉCNICOS Y ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO Y DOCUMENTAL**

REVISIÓN DE NORMAS TÉCNICAS, RESUMEN Y BIBLIOGRAFÍA

Fecha de entrega: 16 / 08 / 2021

INFORMACIÓN DEL AUTOR/A (S)
Nombres – Apellidos: <i>Yosselyn Viviana Lozano Ocaña</i>
INFORMACIÓN INSTITUCIONAL
Facultad: <i>Ciencias</i>
Carrera: <i>Física</i>
Título a optar: <i>Biofísica</i>
f. Analista de Biblioteca responsable: <i>Ing. Leonardo Medina Ñuste MSc.</i>

**LEONARDO
FABIO
MEDINA
NUSTE**

Firmado digitalmente por
LEONARDO FABIO MEDINA
NUSTE
Nombre de reconocimiento (DN):
c=EC, o=BANCO CENTRAL DEL
ECUADOR, ou=ENTIDAD DE
CERTIFICACION DE
INFORMACION-ECIBCE, l=QUITO,
serialNumber=0000621485,
cn=LEONARDO FABIO MEDINA
NUSTE
Fecha: 2021.08.17 08:12:40
-05'00'



1571-DBRA-UTP-2021