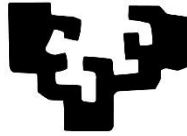


eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

FARMAZIA  
FAKULTATEA  
FACULTAD  
DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Curso 2022-2023

# USO DE NANOPARTÍCULAS INORGÁNICAS EN TERANOSIS

TRABAJO FIN DE GRADO

**Autora:** Patricia Sainz Pérez

**Directora:** María Luz Fidalgo Mayo

# ÍNDICE

## RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN .....	1
2. OBJETIVOS .....	3
3. METODOLOGÍA .....	3
4. DESARROLLO .....	3
4.1. Nanomedicina y nanotecnología farmacéutica .....	3
4.1.1. Ventajas de la utilización de nanopartículas .....	4
4.1.2. Sistemas de liberación de fármacos .....	5
4.1.3. Nanodiagnóstico .....	5
4.1.4. Aplicaciones terapéuticas de la nanomedicina .....	6
4.2. Síntesis y funcionalización de las nanopartículas .....	7
4.3. Tipos de nanopartículas utilizadas en nanotecnología farmacéutica .....	8
4.3.1. Nanopartículas orgánicas .....	8
4.3.2. Nanopartículas inorgánicas .....	9
4.3.2.1. Nanotubos de carbono .....	9
4.3.2.2. Puntos cuánticos .....	9
4.3.2.3. Nanopartículas de sílice mesoporosa .....	10
4.3.2.4. Nanopartículas magnéticas .....	10
4.3.2.5. Nanopartículas metálicas .....	11
4.4. Teranosis .....	13
4.4.1. Técnicas de imagen .....	14
4.4.1.1. Imagen por resonancia magnética .....	14
4.4.1.2. Tomografía computarizada .....	15
4.4.1.3. Imagen fotoacústica .....	16
4.4.2. Terapias .....	17
4.4.2.1. Hipertermia .....	17
4.4.2.2. Sistema transportador y liberador de fármacos .....	18
4.4.3. Estrategias de teranosis en oncología .....	18
4.4.4. Principales limitaciones .....	20
5. CONCLUSIÓN .....	21
6. BIBLIOGRAFÍA .....	22

## RESUMEN

La nanotecnología es una rama científica que emplea partículas a escala nanométrica para su uso en múltiples campos, lo que ha provocado en los últimos años grandes mejoras en diferentes áreas de investigación, especialmente en el área de la salud. De entre las nanopartículas que existen, las inorgánicas, y, más concretamente, las nanopartículas metálicas y magnéticas, presentan un conjunto de atributos que son de gran interés para su utilización en diferentes áreas de la nanomedicina y nanotecnología farmacéutica, como en técnicas de imagen y en diferentes terapias. El tamaño, la forma y el material del que se componen son los principales factores de los que dependen las características de las nanopartículas. La modificación de estos factores conlleva un cambio en sus propiedades eléctricas, ópticas y/o magnéticas, pudiendo aprovecharse para diferentes aplicaciones, como diagnóstico, transporte de fármacos y otros tipos de terapia. De esta manera, se ha conseguido aumentar la sensibilidad de las técnicas de imagen, pudiendo detectar de manera más precoz las enfermedades. Asimismo, son capaces de transportar los fármacos de manera selectiva al tejido diana, aumentando la especificidad del tratamiento y disminuyendo los efectos secundarios derivados de una actuación en tejidos sanos. En los últimos años se ha desarrollado una nueva técnica, a la que se ha denominado teranosis, que combina el diagnóstico y la terapia en una única nanopartícula, permitiendo su ejecución al mismo tiempo, de manera más optimizada y segura. De esta manera, se conseguiría aumentar la eficiencia de los diagnósticos y de los tratamientos de enfermedades que a día de hoy presentan dificultades para la medicina convencional, como es la oncología. En este trabajo se determina la potencialidad de las nanopartículas inorgánicas para su uso en teranosis, debido a que ésta se posiciona como una técnica con un gran potencial en medicina.

## 1. INTRODUCCIÓN

La nanotecnología es una tecnología emergente que está destacando por sus potenciales aplicaciones en campos de investigación muy diversos, como son la industria alimentaria, la contaminación ambiental, la purificación del agua, la búsqueda de energías renovables o la electrónica, entre otras (**Figura 1**). Además, uno de los campos más prometedores es el de la medicina y la tecnología farmacéutica <sup>[1]</sup>.



**Figura 1.** Aplicaciones principales de la nanotecnología <sup>[2]</sup>

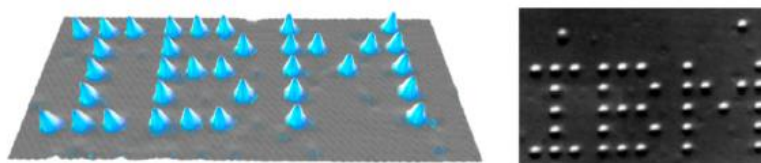
La nanotecnología se basa en la aplicación de los conocimientos generados por la nanociencia, que estudia el comportamiento de la materia a escala atómica. En base a esto, la nanotecnología se puede definir como la fabricación de sistemas a escala nanométrica, con dimensiones entre 1 y 100 nm. El prefijo “Nano” proviene del griego *nannos*, cuya definición literal es enano. Según el Sistema Internacional de Unidades, un nanómetro es la milmillonésima parte del metro, es decir  $10^{-9}$  metros <sup>[3,4]</sup>.

La nanociencia ha demostrado que la materia a dimensiones moleculares exhibe unas propiedades diferentes e inusuales, tanto a nivel físico, como químico y biológico, abriendo así un nuevo abanico de posibilidades de uso. Este cambio de las propiedades del material se debe a que éste se encuentra en unas dimensiones con predominio del efecto cuántico, donde las leyes de la física clásica ya no son aplicables <sup>[1,3]</sup>.

La humanidad ha utilizado las nanopartículas (a partir de ahora NPs) con distintos fines desde hace siglos (por ejemplo, para la fabricación de vidrieras de las catedrales e iglesias a partir de NPs de oro y plata). Sin embargo, no fue hasta 1959 que se empezó a hipotetizar sobre la

nanotecnología y sus aplicaciones, a raíz de la conferencia que el físico Richard Feynman impartió, titulada “There’s Plenty of Room at the Bottom”. En esta conferencia especuló sobre la manipulación de la materia a escala atómica. El concepto de nanotecnología fue primeramente usado en 1974 por el científico japonés Norio Taniguchi, el cual la definió como “el procesamiento, separación y manipulación de materiales átomo por átomo” [4].

La nanotecnología no habría conseguido desarrollarse hasta el estado actual de no ser por la invención de varios instrumentos que consiguieron llevar las hipótesis a realidades consumadas. Una de estas herramientas fue el microscopio de efecto túnel (STM, del inglés *Scanning Tunneling Microscope*). El desarrollo de esta tecnología permitió a los científicos manipular los átomos de manera individual para crear estructuras y generar imágenes de la materia a nanoescala (**Figura 2**). Este microscopio abrió paso a nuevas tecnologías, como el microscopio de fuerza atómica (AFM, del inglés *Atomic Force Microscope*). Otro gran descubrimiento fueron los fullerenos y los nanotubos de carbono. Éstas son moléculas nanométricas hechas de carbono a partir de la evaporación de grafito que, debido a su forma geométrica, permiten encapsular moléculas en su interior [3].



**Figura 2.** Logos de IBM generado por la manipulación de 35 átomos de xenón sobre una lámina de níquel en un STM. La imagen de la derecha se trata de la litografía sacada con el STM, y la imagen de la izquierda es la figura representativa. [4]

Desde sus orígenes, la nanotecnología ha experimentado un considerable crecimiento y, gracias a su desarrollo en el área sanitaria han surgido dos importantes ramas de conocimiento: la nanomedicina y la nanotecnología farmacéutica. En líneas generales, las aplicaciones principales de la nanotecnología en estos campos han sido en el diagnóstico, la terapia y la medicina regenerativa [5].

En los últimos años ha surgido una nueva área de investigación que combina el diagnóstico y la terapia, a la que se le ha denominado teranosis o teragnosis. Este trabajo fin de grado profundiza en el uso de nanomateriales de naturaleza inorgánica de uso en la teranosis. El uso de NPs permite dirigir la terapia hasta el tejido dañado, además de realizar diagnósticos más específicos y sensibles. La gran ventaja de la teranosis es la realización de diagnósticos y tratamientos específicos e individualizados para los pacientes [6].

## **2. OBJETIVOS**

El objetivo principal de este trabajo es exponer la aplicación de la nanotecnología en la teranosis, una rama de la nanomedicina relativamente nueva y en vías de desarrollo. Para ello, se definirán los conceptos de nanotecnología, nanotecnología farmacéutica y nanomedicina, contextualizando y señalando sus aplicaciones. Además, se mostrarán los tipos de nanopartículas inorgánicas, profundizando en aquellas con un potencial uso en teranosis, atendiendo a tres puntos principales: qué son, cómo se producen y cuáles son sus propiedades. Para terminar, se dará a conocer los fundamentos de la teranosis, la potencialidad de estas nanopartículas, sus aplicaciones, principales limitaciones y perspectivas de futuro.

## **3. METODOLOGÍA**

La metodología utilizada para el desarrollo de este trabajo se ha basado en una búsqueda bibliográfica profunda de los últimos 5 años acerca de las nanopartículas inorgánicas, tanto en lo referido a procedimientos sintéticos como en su aplicación biomédica, además de los fundamentos de la teranosis y la potencialidad de estas nanopartículas en esta área. Para ello se han empleado Pubmed o Scopus como bases de datos bibliográficos, utilizando las palabras clave “nanomedicina”, “nanopartículas” y “teranosis”, entre otras. Se han seleccionado los artículos científicos más relevantes, eligiendo la información con espíritu crítico.

## **4. DESARROLLO**

### **4.1. NANOMEDICINA Y NANOTECNOLOGÍA FARMACEÚTICA**

La nanomedicina es una de las aplicaciones de la nanotecnología más estudiadas hoy en día. Ésta trata de aplicar la nanotecnología para mejorar la prevención, el diagnóstico, y el tratamiento de las enfermedades, incluso las que se encuentran en los primeros estadios.

Al tratarse de un campo multidisciplinar, donde se combinan la tecnología, la biología y la química, ha conseguido aplicarse para mejorar en muchos aspectos donde la medicina tradicional tiene su límite. Ha mejorado la eficiencia de los sistemas de diagnóstico de enfermedades, creado varios instrumentos de gran utilidad terapéutica, como los nanobiosensores, e incluso generado nuevas herramientas, como la teranosis. Además, ha aumentado la especificidad de los sistemas de transporte y liberación de fármacos, mejorando

la eficacia de las terapias *in vivo* y revolucionado la medicina regenerativa <sup>[5]</sup>. Por otro lado, esta nueva tecnología posibilita el uso de fármacos cuyo uso estaba extinto debido a malas características, como una baja biodisponibilidad, baja estabilidad, estrecho margen terapéutico, alta toxicidad o corta semivida.

Los nanomedicamentos llevan en el mercado más de 20 años. El primero que se aprobó fue el Doxil en 1995, por la US Food and Drug Administration (FDA), y en 1996 por la Comisión Europea <sup>[7,8]</sup>. Éste es un conjunto de liposomas conjugados con polietilenglicol que encapsulan la doxorubicina, el principio activo <sup>[9]</sup>. A partir de entonces se fueron aprobando más medicamentos, y hoy en día hay algunos nanomedicamentos más en el mercado, como Abraxane y Rapamune <sup>[8]</sup>, y otros aún en fases clínicas de desarrollo.

#### 4.1.1. Ventajas de la utilización de nanopartículas

La nanotecnología es de especial utilidad en el campo de la medicina y la farmacia debido a las interesantes características intrínsecas de las NPs.

El tamaño es uno de los principales factores influyentes en la efectividad de un tratamiento, ya que dependen directamente de él factores como la solubilidad, la estabilidad y la absorción del fármaco. Las NPs, al tener el tamaño en el rango de los nanómetros, cuentan con una mayor solubilidad y absorción, comparado con las medicinas tradicionales, lo que conlleva una mayor biodisponibilidad del fármaco. Además, les permite alcanzar zonas a las que los fármacos convencionales no pueden acceder, como la barrera hematoencefálica y los capilares, consiguiendo tratar enfermedades en lugares anatómicos de difícil acceso <sup>[10]</sup>.

Relacionado con el tamaño, tiene especial importancia la relación área superficial/volumen. Éste es un ratio fundamental del que depende la velocidad de disolución de un fármaco. El área superficial es la superficie de contacto entre la partícula y el líquido donde se está disolviendo. Una mayor superficie de contacto entre estas dos implica un mayor acceso del fármaco al medio circundante, por lo que se disolverá a una velocidad mayor. Una reducción del volumen de la partícula implica un aumento del área superficial <sup>[11]</sup>. En las NPs, al contar con este tamaño pequeño, se incrementa esta relación, lo que implica una liberación y, en consecuencia, una absorción más rápida del fármaco.

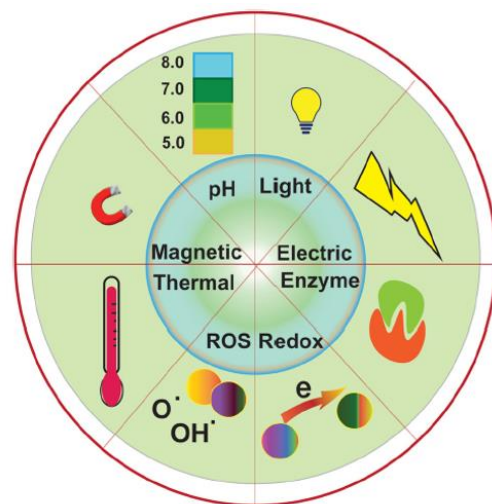
#### 4.1.2. Sistemas de liberación de fármacos

La nanotecnología ha servido para crear unos nanosistemas que sean capaces de transportar el fármaco deseado al sitio diana y liberarlo allí. Estos sistemas de liberación de fármacos (DDS, del inglés *Drug Delivery Systems*) se crearon con el objetivo de mejorar la efectividad del tratamiento y minimizar los efectos secundarios <sup>[9,12]</sup>. Las NPs son de gran interés debido a la efectividad para proteger el fármaco, su estabilidad y facilidad de preparación <sup>[12]</sup>.

La entrada al sitio diana puede ocurrir de forma activa y de forma pasiva. La penetración de forma activa se produce añadiendo al DDS unos ligandos que sean específicos del órgano o célula dañados. El transporte de forma pasiva se produce por la penetración del DDS a través de los espacios intercelulares, ya que, al tratarse de un tejido dañado, estos espacios son más permeables, pudiendo filtrarse las NPs <sup>[13]</sup>.

Para que una NP funcione correctamente como DDS es necesario un proceso denominado funcionalización, que consiste en añadir a la superficie de la NP diferentes moléculas, como pueden ser proteínas, ligandos, anticuerpos y DNA. De esta manera, se consigue una mejora de la eficacia terapéutica al transportarlos a la diana, evitar interacciones no específicas, y mejorar su biocompatibilidad <sup>[12]</sup>.

Una vez en el tejido dañado se produce la liberación del fármaco de la NP. Estos sistemas de transporte se han desarrollado de tal manera que la liberación del fármaco se produzca de manera controlada respondiendo a ciertos estímulos, que pueden ser internos (pH, procesos redox, señales enzimáticas o generación de ROS, del inglés *reactive oxygen species*) o externos (temperatura, luz, campo magnético o eléctrico) (**Figura 3**) <sup>[5]</sup>.



**Figura 3.** Estímulos que inducen la liberación del fármaco contenido en la nanopartícula <sup>[5]</sup>

#### 4.1.3. Nanodiagnóstico

Otro de los grandes avances que ha supuesto la nanotecnología en el campo de la medicina ha sido la mejora de los diagnósticos clínicos, mejorando las técnicas de imagen y permitiendo una detección más específica, precisa, sensible y rápida. La mejora de las técnicas clásicas de diagnóstico implica una detección de la enfermedad más temprana, es decir, en estadios tempranos, incluso cuando el paciente no experimenta aún ningún síntoma. Una detección



precoz de una enfermedad permite una respuesta rápida, logrando que los tratamientos sean más eficaces y cortos <sup>[14]</sup>.

En los diagnósticos *in vivo* los agentes mayormente utilizados son los nanosistemas de imagen, o también denominados agentes de contraste, y los nanobiosensores <sup>[12]</sup>. Los agentes de contraste, como su nombre indica, consiguen aumentar el contraste de las técnicas, permitiendo la observación de diferentes planos <sup>[14]</sup>. Los nanobiosensores son dispositivos que llevan incorporado un receptor biológico (anticuerpos, DNA o enzimas) y un transductor, de manera que pueden reconocer una sustancia y medir la reacción biológica que ocurre. Las principales ventajas de los nanobiosensores es que tienen la capacidad de medir estas reacciones de una muestra a tiempo real, con una gran precisión y sensibilidad. Los análisis que realizan los nanobiosensores son tanto de carácter cualitativo como cuantitativo, y, además, permiten distinguir los mecanismos que se han producido en la reacción <sup>[15]</sup>.

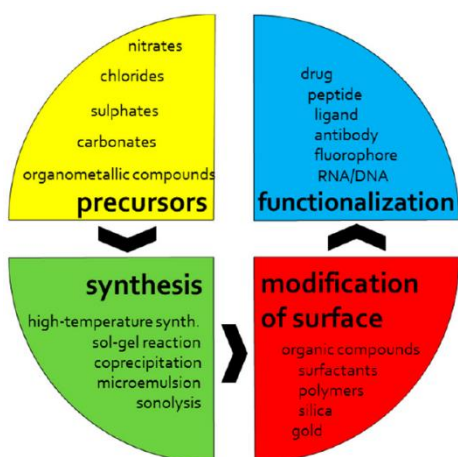
Por otro lado, se han desarrollado unos dispositivos denominados “lab on a chip”, consistentes en unas plataformas en las que se pueden integrar varias funciones que se realizan en un laboratorio, reducidas a escala nanométrica <sup>[16]</sup>. Mediante estos dispositivos se puede medir e identificar los marcadores específicos de una enfermedad, pudiendo detectar microorganismos, enzimas, metabolitos, etc.

#### 4.1.4. Aplicaciones terapéuticas de la nanomedicina

La nanotecnología ha supuesto un gran avance en el tratamiento de muchas enfermedades, aumentando tanto la esperanza de vida como la calidad de vida de los pacientes que las padecen. Las diferentes aplicaciones que se han investigado son: alteraciones sanguíneas, endocrinas y metabólicas, enfermedades mentales y del sistema nervioso, enfermedades inmunológicas, cardiovasculares, oculares y de la piel, en oncología y en infecciones microbianas. La oncología ha recibido el mayor interés, debido a los muchos efectos secundarios que se producen en el tratamiento y de la necesidad de una mejora en los diagnósticos <sup>[13]</sup>. A la oncología le siguen las infecciones microbianas, debido al incremento de resistencias a antibióticos y la necesidad de encontrar nuevos mecanismos de acción <sup>[17]</sup>.

## 4.2 SÍNTESIS Y FUNCIONALIZACIÓN DE LAS NANOPARTÍCULAS

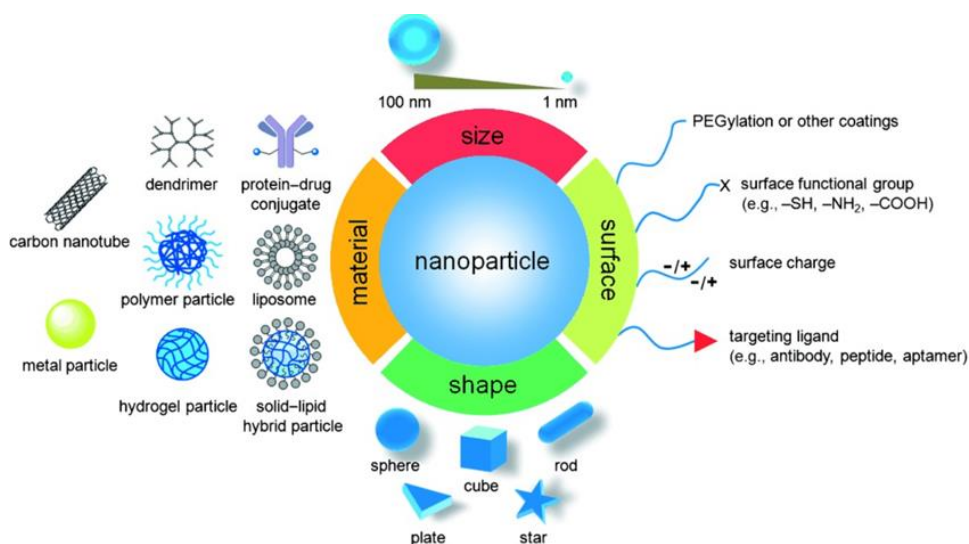
La preparación de las NPs se puede resumir en los pasos de síntesis y funcionalización (**figura 4**). Es importante el control de estos procesos, debido a que tanto el tamaño como la forma modifican muchas de las características de las NPs (por ejemplo, las propiedades ópticas y magnéticas <sup>[5]</sup>), así como algunos factores, entre ellos la solubilidad, estabilidad y biodistribución <sup>[12]</sup>. Hoy en día existen diferentes rutas de síntesis. Los métodos de síntesis de las NPs se pueden clasificar en dos grandes grupos: las síntesis “top-down” y las síntesis



**Figura 4.** Etapas de síntesis y funcionalización de las NP <sup>[18]</sup>

“bottom-up”. Los métodos “bottom-up” incluye los métodos en los que se construye la NP átomo a átomo (como ejemplo, la precipitación, el autoensamblaje o el origami ADN). Los métodos “top-down” se tratan de reducciones del tamaño de partículas más grandes <sup>[19]</sup>. Además, las vías de síntesis se pueden dividir en métodos físicos, por ejemplo, la ablación láser o la radiación ultravioleta; los métodos químicos, como la co-precipitación o el método sol-gel <sup>[20]</sup>, y métodos biológicos, los cuales utilizan extractos de plantas naturales, microorganismos o biomacromoléculas, estando cada vez más en auge debido a la necesidad de métodos de preparación más sostenibles y con menor impacto ambiental <sup>[21]</sup>.

Por otro lado, las NPs deben pasar por un proceso de funcionalización, con el fin de dotarlas de nuevas aplicaciones, así como de mejorar sus características. Como puede observarse en la **figura 4** y **figura 5**, la superficie de las NPs puede cubrirse de moléculas como DNA, anticuerpos y péptidos y, de esta manera, que pueda dirigirse a una diana específica. Mediante la adición a la cubierta de moléculas como polímeros, ácidos grasos y/o aminoácidos, se consigue mejorar la biocompatibilidad de las NPs, aumentar su estabilidad y protegerla de posibles oxidaciones <sup>[20,21]</sup>.



**Figura 5.** Esquema de las diferentes características a elegir al crear nanopartículas: tamaño, forma, material y funcionalización de cubierta [22].

### 4.3. TIPOS DE NANOPARTÍCULAS UTILIZADAS EN NANOTECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Las NPs pueden estar compuestas de diversos tipos de nanomateriales que afectan a sus características, dotándolas de una gran diversidad. Las nanopartículas se pueden clasificar en tres grandes grupos: NP orgánicas, NP inorgánicas y NP híbridas orgánicas-inorgánicas.

#### 4.3.1. Nanopartículas orgánicas

Las NPs orgánicas abarcan numerosos tipos, destacando los dendrímeros, las poliméricas y los nanosistemas lipídicos. Los dendrímeros son polímeros sintéticos tridimensionales, simétricos y muy ramificados, que se han utilizado como transportadores de fármaco y como análogo de moléculas biológicas para realizar estudios biomédicos [23]. Las NPs poliméricas se presentan de dos maneras: en forma de nanocápsula, actuando como un reservorio, y en forma de nanoesfera, actuando como un sistema matricial. Pueden ser naturales o sintéticos, y son especialmente útiles para formar un DDS [24,25]. Los nanosistemas lipídicos son NPs formadas a base de lípidos, entre los que se incluyen los liposomas, niosomas, transferosomas y NPs lipídicas sólidas (SLN, del inglés *solid lipid nanoparticle*), entre otros. Se utilizan como transportadores de fármacos, ya que su naturaleza lipídica les confiere la habilidad de transportar fármacos que sean tanto de carácter hidrofílico como hidrofóbico [26].

#### 4.3.2. Nanopartículas inorgánicas

Las NPs inorgánicas representan un grupo compuesto principalmente de nanotubos de carbono (CNT, del inglés *carbon nanotubes*), NPs de sílice mesoporosa (MSN, del inglés *Mesoporous Silica Nanoparticles*), NPs magnéticas, NPs metálicas, y puntos cuánticos (QD, del inglés *quantum dot*). Debido a que presentan varias propiedades ópticas y magnéticas únicas, han servido tanto para la mejora del diagnóstico de enfermedades como el tratamiento de éstas. En este apartado se tratarán más en profundidad aquellas NPs con potencial en la teranosis.

##### 4.3.2.1. Nanotubos de carbono

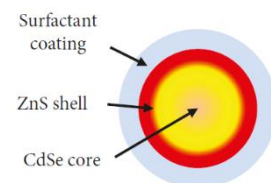
Los CNT son unas estructuras formadas a base de grafeno, una de las formas alotrópicas del carbono. Estos carbonos están unidos por enlaces tipo  $sp^2$ , generando estructuras muy fuertes y resistentes <sup>[27]</sup>, y se unen de tal manera que pueden formar una sola capa o varias capas, denominándose nanotubos de carbono de pared simple (SWCNT) (**figura 6**) o de pared múltiple (MWCNT), respectivamente. Exhiben una alta área superficial y resistencia mecánica, y una alta conductividad, tanto eléctrica como térmica, además de tener un peso extremadamente ligero <sup>[28]</sup>. Las aplicaciones más frecuentes de los CNT son en el diagnóstico, terapias



**Figura 6.** Nanotubo de carbono de pared simple <sup>[25]</sup> oncológicas como hipertermia, y como DDS <sup>[27,28]</sup>.

##### 4.3.2.2. Puntos cuánticos

Los QD son NPs inorgánicas fluorescentes y semiconductoras cuyo tamaño se encuentra entre 1 y 10 nanómetros. Habitualmente se componen de un elemento calcógeno (Se, Te o S), combinado con un metal del grupo 12 (Cd, Zn) formando, por ejemplo, CdS, ZnS o CdTe (**figura 7**) <sup>[25]</sup>. El tamaño provoca un fenómeno denominado confinamiento cuántico o confinamiento electrónico que, en materiales semiconductores, produce fluorescencia dependiente del tamaño, consiguiendo emitir luz en diferentes longitudes de onda <sup>[29, 30]</sup>.



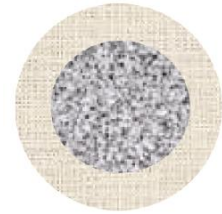
**Figura 7.** Imagen de un punto cuántico <sup>[25]</sup>

La nanomedicina ha aprovechado estas propiedades ópticas que presentan los QD para mejorar el diagnóstico de enfermedades. Hoy en día, las mediciones que realizan los puntos

cuánticos son de una alta sensibilidad. Pueden actuar como biomarcadores al conjugarse con biorreceptores, que reconocerán un ligando específico y se acumularán en la zona de reconocimiento, emitiendo fluorescencia, y también como nanobiosensores [29, 30].

#### 4.3.2.3. Nanopartículas de sílice mesoporosa

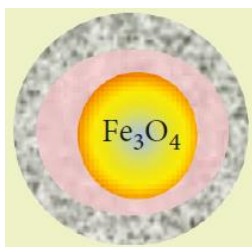
Este tipo de NPs están formadas de sílice ( $\text{SiO}_2$ ), un material cuyo uso en nanotecnología farmacéutica se ha explorado ampliamente [31]. Éstas presentan una estructura porosa, pudiendo cargar grandes cantidades de agentes terapéuticos en la matriz de la sílice (**figura 8**), y de esta manera, funcionar como DDS [25,31]. Otras aplicaciones que se han estudiado de las MSN han sido como tratamiento antibacteriano, en regeneración ósea, y terapia génica [31].



**Figura 8.** Figura de nanopartícula de sílice mesoporosa [25]

#### 4.3.2.4. Nanopartículas magnéticas

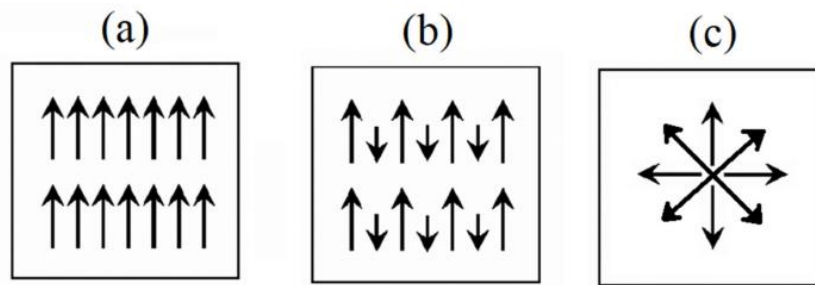
Las NPs magnéticas poseen propiedades magnéticas especiales. Entre las más utilizadas se encuentran las NPs de óxidos de hierro, también denominadas NPs de ferrita, ya que, al estar



presente el hierro de forma natural en el cuerpo humano (por ejemplo, en la hemoglobina), se ha demostrado que son las más biocompatibles [5]. A su vez, estas NPs se pueden subdividir en magnetitas, como  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  (**figura 9**), maghemitas, como  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  y ferritas mixtas, como  $\text{MFe}_2\text{O}_4$ , siendo M un metal como el cobalto, el níquel o el zinc [20].

**Figura 9.** Imagen de magnetita [25]

Como puede observarse en la **figura 10**, los materiales magnéticos pueden presentar diferentes comportamientos magnéticos, denominados ferromagnetismo, ferrimagnetismo y superparamagnetismo, en los que difiere el ordenamiento de los momentos magnéticos [32]. Cuando los materiales magnéticos se reducen a unos pocos nanómetros de tamaño (entre 10 y 20 nm [5]), sufren un cambio en su magnetismo y presentan lo que se denomina superparamagnetismo, por lo que a estas NPs se les denomina nanopartículas de óxidos de hierro superparamagnéticas (SPION, del inglés *superparamagnetic iron oxide nanoparticles*) [32]. Este fenómeno de superparamagnetismo es una de las razones que hacen a estas nanopartículas tan interesantes en aplicaciones biológicas.



**Figura 10.** Comportamientos magnéticos: a) ferromagnetismo b) ferrimagnetismo c) superparamagnetismo <sup>[32]</sup>

La aplicación más extendida de las nanopartículas magnéticas es como agentes de contraste en técnicas de imagen, como la imagen por resonancia magnética (MRI, del inglés *magnetic resonance imaging*). Debido a sus propiedades magnéticas y ópticas, consiguen aumentar el contraste de las imágenes, lo que permite una observación más sensible de los tejidos dañados <sup>[6]</sup>. También se han utilizado para desarrollar bionanosensores debido a que presentan gran sensibilidad, son sencillos de producir, y pueden medir con volúmenes de muestras pequeños <sup>[20]</sup>.

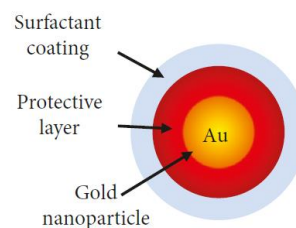
Las propiedades magnéticas de estas nanopartículas se pueden aprovechar para producir DDS. De esta manera, se pueden enlazar las moléculas de fármaco a la superficie de la nanopartícula y, mediante un campo magnético externo, dirigirla a los tejidos dañados y controlar la liberación del fármaco <sup>[33]</sup>.

Por otro lado, este tipo de NPs son capaces de desprender calor debido al superparamagnetismo que presentan, lo que las posiciona como potenciales agentes para la hipertermia, una terapia oncológica, ya que consigue eliminar las células cancerosas colindantes <sup>[33]</sup>. Un ejemplo de un producto en el mercado que utiliza la hipertermia magnética como tratamiento es Nanotherm, que está indicado para el tratamiento de glioblastoma multiforme. Se trata de una dispersión acuosa de NP de óxido de hierro cubiertas de aminosilano. Éste se inyecta en el tumor directamente, y mediante campos magnéticos alternos se procede a realizar la terapia de hipertermia <sup>[6]</sup>. Actualmente también se encuentra en fases clínicas y preclínicas en estudios de tratamiento de cáncer de próstata y pancreáticos <sup>[20]</sup>.

#### 4.3.2.5. Nanopartículas metálicas

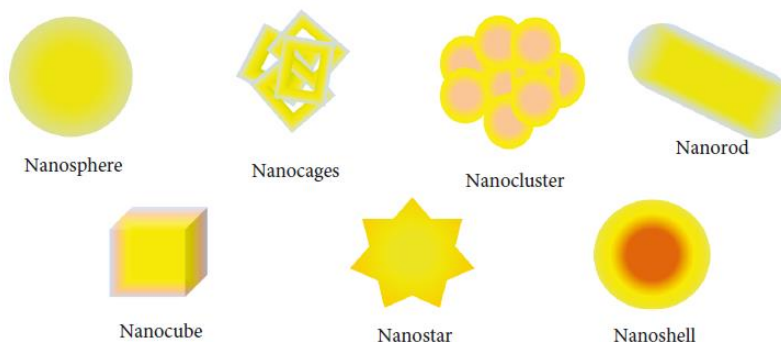
Este grupo abarca un número considerable de diferentes NPs, en las que difiere el metal del que se componen, como oro, plata, cobre, aluminio y zinc, entre otros, así como algunos

metaloideos, como el selenio <sup>[21]</sup>. Las más utilizadas son las nanopartículas de oro (AuNPs, **figura 11**) y de plata (AgNPs), debido a que presentan un conjunto de características que las hacen muy versátiles en cuanto a aplicaciones biomédicas se trata. Estas NPs están formadas por un núcleo metálico cubierto de una capa de grupos reactivos negativos <sup>[5]</sup>.



**Figura 11.** Nanopartícula de oro recubierta <sup>[25]</sup>

La principal característica de este tipo de NPs son sus propiedades ópticas, debido a que presentan un fenómeno denominado resonancia de plasmón superficial (LSPR, del inglés *Localized Surface Plasmon Resonance*). Ésta ocurre en metales nobles, alcalinos, y en el cobre, siendo la absorbancia del oro, la plata y el cobre en la zona visible del espectro electromagnético <sup>[19]</sup>. La resonancia de plasmones es la excitación de los electrones libres de una capa metálica a causa de la incidencia de radiación. Esto provoca oscilaciones resonantes de los electrones, pudiendo absorber y emitir energía <sup>[19, 34]</sup>. Esta propiedad está directamente correlacionada con la morfología y el tamaño de las NPs, con lo cual, las propiedades ópticas se pueden modificar con solo cambiar estos parámetros <sup>[34]</sup>. En la **figura 12** se pueden observar las diferentes formas de las nanopartículas de oro, siendo las más aplicadas en nanotecnología farmacéutica los nanoalambres y las nanoestrellas <sup>[35]</sup>.



**Figura 12.** Morfología de las nanopartículas de oro <sup>[25]</sup>

Estas propiedades ópticas son muy útiles en terapias fototérmicas, debido a que son capaces de desprender calor cuando se incide con una radiación externa. Las NPs que más se han investigado para esta aplicación son las AuNPs <sup>[34]</sup>.

Aparte del efecto de resonancia de plasmones, estas NPs presentan otras propiedades ópticas, como índice refractario, fotoluminiscencia y comportamiento como cristales fotónicos, lo que las hace útiles para la formación de biosensores y nanosondas, y para la realización de técnicas como bioimagen. Las NPs que se han investigado para su uso en diagnóstico son las de oro, plata, cobre, platino y paladio <sup>[21]</sup>. También se ha estudiado su aplicación en teranosis.

Asimismo, se ha comprobado su utilidad como DDS. Son capaces de transportar y liberar fármacos, genes, péptidos y proteínas [34]. Además, las soluciones coloidales de NPs de oro, plata y cobre muestran propiedades antimicrobianas, siendo el uso de la plata como agente antimicrobiano una de las aplicaciones más extendidas. Esta propiedad bactericida se debe a una oxidación lenta de la NP, dando lugar a una liberación de iones que interactúan con la membrana y las mitocondrias de las bacterias [19, 36].

Para finalizar el apartado de tipos de NPs se presenta la **tabla 1**, en la que se muestra un resumen de los nanomedicamentos formados por NP magnéticas o metálicas que se encuentran en fases clínicas o en el mercado.

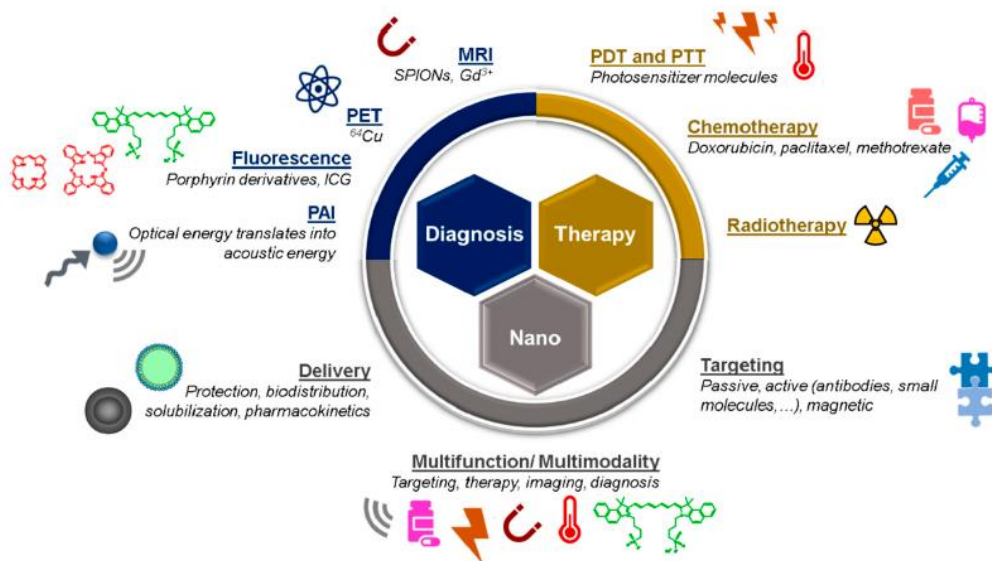
**Tabla 1.** Algunos nanomedicamentos de carácter inorgánico en el mercado o en fases clínicas. Información modificada de la referencia 13.

Nombre comercial	Formulación	Aplicación terapéutica	Estado
[68Ga]Nanocolloid	NP de óxido de hierro cargada con galio-68	Cáncer de próstata	Fase clínica
Cavrotolimod	AuNP cargada con siRNA	Cáncer de cabeza y cuello, otros	Fase I/II
Ferucarbotran/ Cliavist/ Resovist	SPION cubierto de carboxidextrano	Agente de contraste MRI para diagnóstico de cáncer de hígado	Fase I
Ferumoxytol/ Feraheme	SPION	MRI, anemia ferropénica	2009
Insulin PharmaFilm	AuNP cargada con insulina	Diabetes	Fase II
AST-005	AuNP cargada con siRNA	Psoriasis en placas	Fase I
Sebacia Microparticles	NP de sílica cubiertas de oro	Acné	2018

#### 4.4. TERANOSIS

La teranosis es la combinación de la diagnosis y el tratamiento de las enfermedades en un único paso. En ésta se emplean nanopartículas debido a su naturaleza para poder actuar como agentes de diagnóstico y de terapia simultáneamente. Es por ello por lo que los agentes que se utilizan en teranosis se denominan comúnmente nanoteranósticos. En la **figura 13** se representa de forma esquematizada sus características.





**Figura 13.** Esquema de las tres características principales que presentan los nanoteranósticos: son partículas de tamaño nanométrico, agentes de diagnóstico y agentes terapéuticos [37]

#### 4.4.1. Técnicas de imagen

Las técnicas de imagen que se utilizan en teranosis son aquellas que no son invasivas, es decir, que no necesitan procesos quirúrgicos previos para introducirse en el organismo [38]. Las técnicas más usadas en las que se utilizan nanopartículas inorgánicas son la imagen por resonancia magnética (MRI, del inglés *Magnetic Resonance Imaging*), la tomografía computarizada (CT, del inglés *Computed Tomography*), y las técnicas de imagen fotoacústica (PAI, del inglés *Photoacoustic Imaging*).

##### 4.4.1.1. Imagen por resonancia magnética

La imagen por resonancia magnética (MRI) es una modalidad de las técnicas de imagen tomográficas, en la que se obtienen imágenes por la modificación de los momentos nucleares de los átomos del organismo. Las principales ventajas de esta técnica son su seguridad, relevancia clínica, resolución espacial, y una detección precisa [39]. Es una técnica no invasiva que se ha utilizado para la detección de tejidos inflamados y tumores, así como se ha utilizado en teranosis para monitorizar la liberación del fármaco de la nanopartícula [38].

En presencia de un campo magnético externo estático, los protones de los núcleos de los átomos presentes en el organismo tienden a alinearse con el campo magnético externo y, de esta manera, se excitan. Cuando este campo magnético se apaga, estos protones tienden a

volver a su estado fundamental cediendo energía. Los agentes de contraste, lo que permiten, es reducir el tiempo de relajación de los protones, y, de esta manera, aumenta el contraste de las imágenes de la resonancia magnética, permitiendo distinguir con mayor sensibilidad los tejidos sanos de los dañados [6].

Las NPs magnéticas que se utilizan como agentes de contraste para la diagnosis de enfermedades *in vivo* son las SPION. Estas NPs acortan el tiempo que tardan los protones en volver al estado fundamental de energía [20], de tal manera que oscurecen la imagen, proporcionando más contraste entre los tejidos [39]. Se ha observado que cuando se reduce el núcleo de las SPION por debajo de 4 nm el contraste de las imágenes aumenta aún más. Este tipo de SPION de núcleo reducido han recibido el nombre de nanopartículas superparamagnéticas ultra pequeñas de óxidos de hierro (USPION, del *inglés* *Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles*) [20].

Otro tipo de NPs utilizadas son las paramagnéticas, compuestas principalmente por gadolinio. Sin embargo, estas han perdido interés debido a la nefrotoxicidad que producen [6]. En cambio, se ha observado la utilización conjunta mediante la formación de un núcleo superparamagnético y una capa externa paramagnética, separadas por una capa para evitar interferencias entre ambas. Debido a que producen la relajación de protones por diferentes vías, son útiles para producir imágenes con un contraste superior, y proveen resultados más precisos y fiables [39].

#### 4.4.1.2. Tomografía computarizada

La tomografía computarizada es una técnica que se basa en la generación de imágenes debido a la incidencia de rayos X en el paciente, los cuales rotan alrededor de éste, generando imágenes tridimensionales [39,40].

Esta técnica se compone de una fuente de rayos X, un detector y un ordenador. La fuente emite una serie de rayos que inciden en el paciente. Cuando salen del organismo el detector, que se sitúa en dirección opuesta a la fuente, los recoge y los transforma en señales medibles, que se transmiten al ordenador para ser procesadas. El ordenador traduce estas señales en imágenes bidimensionales, como “rebanadas”, que se van acumulando [40]. De esta manera, se van recogiendo imágenes transversales, que cuando se juntan forman una imagen tridimensional que proporciona la visualización anatómica de los tejidos de interés con una alta resolución [38,40].

La realización de la técnica sin agentes de contraste permite la visualización de estructuras densas, como los huesos, sin embargo, los tejidos blandos no son capaces de visualizarse tan fácilmente. Es por ello que la utilización de agentes de contraste es útil para incrementar el contraste de los tejidos blandos <sup>[40]</sup>. Los agentes de contraste utilizados son materiales de una alta densidad electrónica, por lo que las AuNPs son de especial interés, y han ganado una gran atención en los últimos años <sup>[39]</sup>. De entre las AuNPs, las que más se han investigado son las que tienen forma de nanocluster. Por ejemplo, investigadores han utilizado nanoclusters de oro conjugados con ácido fólico, con una cubierta de sílice, y demostraron tanto que eran biocompatibles como que eran excelentes agentes de contraste en CT <sup>[39]</sup>.

#### 4.4.1.3. Imagen fotoacústica

Se trata de una técnica relativamente nueva, que se ha desarrollado en los últimos años como modalidad de imagen para aplicaciones biomédicas. Esta técnica combina la técnica de imagen óptica con la acústica, y se basa principalmente en el efecto fotoacústico <sup>[41]</sup>.

Mediante un láser se incide en la zona deseada, y esta energía es absorbida por los agentes de contraste, lo que provoca una expansión elástica del tejido por el calentamiento producido, generando una serie de ondas ultrasónicas. Estas ondas son recogidas por un transductor, que las transforma en señales eléctricas, procesándolas como imágenes <sup>[42]</sup>. Esta técnica puede presentar varias modalidades, como la tomografía fotoacústica o la tomografía computarizada fotoacústica <sup>[41]</sup>.

Debido a que estas ondas, cuando se encuentran en el organismo, apenas se dispersan, se pueden obtener imágenes sin que se produzca una pérdida de la intensidad de la señal, consiguiendo obtener información anatómica y molecular de alta resolución a tiempo real <sup>[41,42]</sup>. Además, se trata de una técnica segura debido a la ausencia de radiación ionizante <sup>[42]</sup>.

Las NPs que son de gran utilidad en esta técnica como agentes de contraste son las metálicas, más concretamente las de oro, especialmente por las propiedades ópticas que, como se ha explicado anteriormente, son fácilmente moldeables. Es por ello por lo que se ha investigado la utilización de nanopartículas de oro con distintas formas, como nanovarillas o nanoestrellas <sup>[42]</sup>.

#### 4.4.2. Terapias

Entre las estrategias de tratamiento en teranosis mediante la utilización de nanopartículas destacan la hipertermia y sistema transportador de fármacos.

##### 4.4.2.1. Hipertermia

La hipertermia es un tratamiento que se basa en la liberación de calor por parte de las nanopartículas para la eliminación de células dañadas. Dependiendo de si la nanopartícula es de carácter metálico o magnético, se tratará de terapia fototérmica (PTT, del inglés *photothermal therapy*) o hipertermia magnética <sup>[39]</sup>. Es una terapia que se utiliza principalmente para el tratamiento del cáncer, ya que las células cancerosas son más vulnerables al calor que las células no dañadas. De esta manera, mediante esta terapia se aumenta la temperatura del medio por encima de 42°C, lo que provoca la desnaturalización de proteínas, provocando la eliminación de las células cancerosas, sin afectar a las células sanas <sup>[20]</sup>.

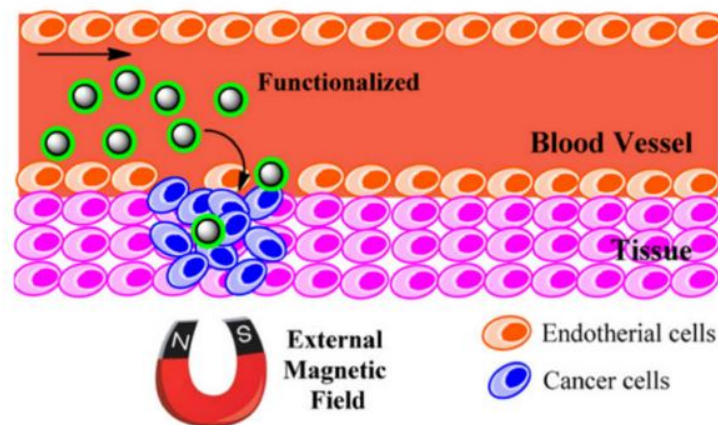
En la PTT se utilizan nanopartículas metálicas, más comúnmente las AuNPs, debido al efecto de resonancia de plasmones que presentan. Se incide con una radiación resonante externa en el tejido dañado, donde se hallan las AuNPs, las cuales son capaces de transformar la luz en calor, aumentando la temperatura del tejido circundante <sup>[34]</sup>. Para prevenir que el calor dañe al tejido sano, se ajusta la absorción de longitud de onda de las nanopartículas a lo que se denomina la ventana biológica, la cual se encuentra entre 750 y 1000 nm en el NIR (infrarrojo cercano) <sup>[39,41]</sup>. Las AuNPs que han demostrado ser las más útiles en PTT son las nanovarillas, las núcleo-coraza y las nanojaulas <sup>[34,39]</sup>.

La hipertermia magnética es otra terapia de generación de calor para eliminación de células, en la que se utilizan NPs magnéticas. En ausencia de un campo magnético externo, los momentos magnéticos de las nanopartículas están orientados al azar, con lo cual, no presentan magnetización. Cuando se aplica un campo magnético alterno, los momentos magnéticos comienzan a moverse debido a la necesidad de éstos de vencer la barrera energética que se ha creado. Cuando los átomos se relajan eliminan esa energía en forma de calor para volver a su estado de equilibrio normal, consiguiendo eliminar las células colindantes dañadas <sup>[6]</sup>.

#### 4.4.2.2. Sistema transportador y liberador de fármacos

El transporte de fármacos mediado por NPs surgió debido a la necesidad de crear sistemas que transportaran el fármaco y lo liberaran en un tejido en concreto, para así conseguir un efecto mayor y evitar que las células sanas se dañen.

Tanto las nanopartículas magnéticas como metálicas tienen un gran potencial como transportadores de fármacos por poder transportar altas dosis de fármaco a tejidos diana <sup>[43]</sup>. Las NP magnéticas pueden dirigirse y liberar el fármaco de manera controlada bajo la influencia de un campo magnético externo, que puede ser tanto estático como alterno. En la **figura 14** se puede observar la conducción a través de un campo externo de las NP magnéticas. Una vez en la diana, mediante el campo se puede inducir que liberen el fármaco <sup>[32]</sup>.



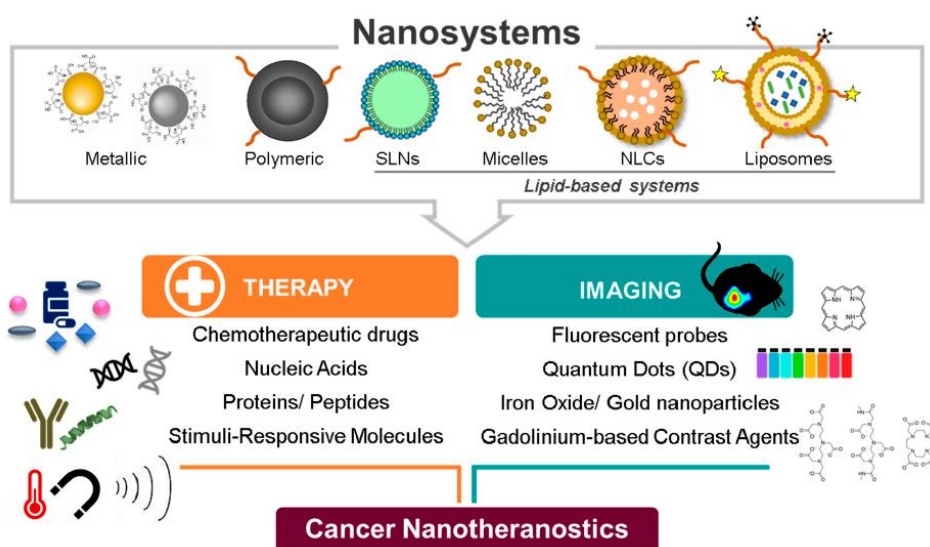
**Figura 14.** Transporte y liberación de fármacos contenidos en NP magnéticas controlado por la presencia de un campo magnético externo <sup>[32]</sup>.

Las NP deben poseer suficiente magnetización y anisotropía para que penetren en los tejidos y realicen de manera correcta su función. Las NP que mejores características de magnetización y anisotropía presentan son las NP alargadas, como los nanoalambres <sup>[32]</sup>.

#### 4.4.3. Estrategias de teranosis en oncología

Una vez comprendidas las bases de las técnicas de imagen y terapias que se pueden realizar en teranosis con este tipo de NPs, se puede proceder a combinarlas para crear diferentes estrategias frente a las enfermedades. La nanoteranosis es la denominación común a la aplicación de nanopartículas en teranosis.

La aplicación más ampliamente estudiada de la nanoteranosis se desarrolla en la oncología (**figura 15**). Las terapias actuales del cáncer provocan una gran cantidad de efectos secundarios debido a que los tratamientos no afectan exclusivamente a las células cancerosas. Además, existe una alta tasa de pacientes donde los tratamientos convencionales no han sido efectivos, primariamente debido a la heterogeneidad de las células que forman el tumor, o a la falta de una detección temprana del tumor <sup>[37]</sup>. Es por ello que ha surgido en los últimos años esta nueva terapia, que tiene como objetivo mejorar el diagnóstico y la efectividad del tratamiento, así como disminuir la toxicidad sistémica que provoca los efectos secundarios <sup>[6]</sup>.



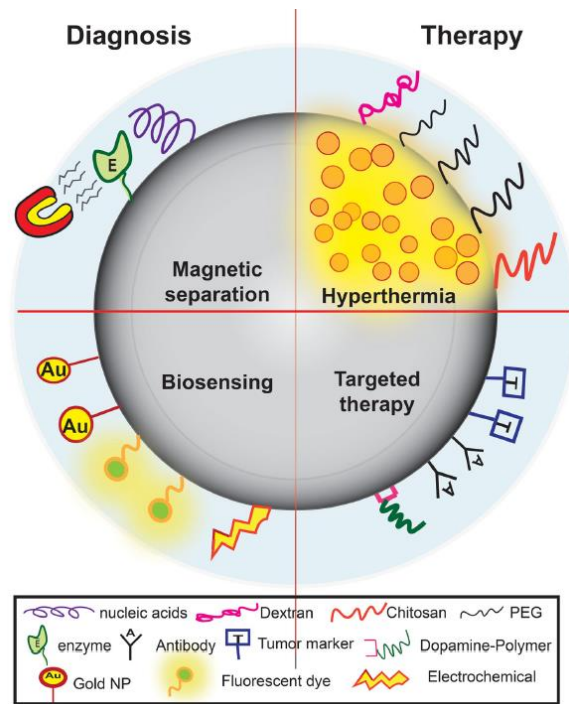
**Figura 15.** Esquema de nanoteranosis en oncología <sup>[37]</sup>.

Las NPs inorgánicas tienen un gran potencial debido a las propiedades ópticas intrínsecas que presentan, la capacidad para poder transportar altas dosis de fármacos, y a su característica de poder generar calor.

Se pueden seguir diferentes enfoques que combinan de diferentes maneras el diagnóstico y el tratamiento. Una aplicación muy estudiada es la liberación del fármaco y una monitorización del proceso a tiempo real. La utilización de nanoteranósticos permite transportar el principio activo al tejido afectado y monitorizar la liberación, la biodistribución y la acumulación por técnicas de imagen, de manera simultánea a la realización de la terapia. Para ello se han utilizado SPION (**figura 16**) y AuNPs, utilizando MRI y CT o PAI respectivamente <sup>[37,39]</sup>. La terapia puede ser tanto transporte de fármacos anticancerígenos, como terapias de hipertermia. Kostevsek et al desarrollaron unas NP de óxido de hierro y oro, funcionalizados con quitosan, y consiguieron combinar las propiedades fototérmicas y las de PAI en una sola NP <sup>[37]</sup>.

Debido a la heterogeneidad de los tumores, en muchas ocasiones es necesario la realización de diferentes tratamientos. Los nanoteranósticos magnéticos y metálicos se han investigado con un enfoque de medicina personalizada, y se ha podido conseguir un efecto doble de terapia, en el que se combina la quimioterapia (transporte del agente anticancerígeno convencional) y la hipertermia [6].

Otros enfoques que se han estudiado de la teranosis son la cirugía guiada por imágenes, ya que se ha demostrado que las técnicas de imagen por NIR son muy útiles para identificar el tumor y facilitar su extirpación [39]; y predecir la respuesta terapéutica, debido a que permiten la observación de la progresión de la enfermedad y el resultado del tratamiento realizado [37].



**Figura 16.** Figura que recoge las aplicaciones de las SPIOs [5]

#### 4.4.4. Principales limitaciones

Actualmente, existen ciertas barreras que impiden el uso de los nanoteranósticos. Las principales son la toxicidad y nanoseguridad de los nanomateriales, y la estandarización por parte de las agencias reguladoras.

Existe cierto riesgo a sufrir toxicidad por los nanomateriales debido al tamaño y alta reactividad, convirtiéndose en factores potencialmente peligrosos [12]. La toxicocinética en humanos todavía no está estudiada en profundidad debido principalmente a la falta de modelos que sean buenos para medirla y estudiarla [39].

Por otro lado, hay que tener en consideración la formación de coronas proteicas en las NPs que son inyectadas en la sangre. Consisten en una capa de proteínas que se genera por su adsorción a la superficie de las NPs, condicionada por algunos parámetros o propiedades físicas, como el potencial zeta y la funcionalización de la superficie. Esta formación modifica la biocinética y distribución de las NPs, provocando efectos impredecibles [35].

Además, es necesario destacar que las NPs producen efectos tóxicos medioambientales, principalmente por su deposición en el suelo, llegando hasta el agua y el aire. La sedimentación de los nanomateriales es potencialmente tóxica, tanto para el medioambiente como para los seres vivos <sup>[12]</sup>.

Otra limitación que existe a día de hoy es la falta de estandarización de las nanotecnologías. Es necesario que las agencias reguladoras acuerden y validen unos estándares para los productos nanotecnológicos a nivel internacional <sup>[12]</sup>.

## **5. CONCLUSIÓN**

La nanotecnología aplicada en el campo de la medicina está aportando grandes avances en la mejora de la eficiencia de los diagnósticos, los tratamientos y la prevención. Se trata de un área de investigación en progresivo crecimiento y con grandes expectativas de futuro. Se han expuesto las diferentes características de las NP inorgánicas y su interés para su aplicación en teranosis. Además, se han explicado los fundamentos de la teranosis, exponiendo la necesidad de diagnósticos más sensibles y tratamientos más específicos en ciertas enfermedades.

En base a los estudios realizados, se ha demostrado que tanto las SPIONs como las AuNPs tienen un gran potencial como agentes nanoteranósticos, debido a que el conjunto de características que presentan se puede aprovechar para realizar diagnósticos de gran precisión y tratamientos de alta especificidad. Además, estas características son fácilmente moldeables, pudiendo adaptar cada agente nanoteranóstico a las necesidades que la enfermedad del paciente (medicina personalizada). Tal y como ha quedado demostrado en este trabajo, la teranosis abre un abanico nuevo de posibilidades en el tratamiento de enfermedades tan ampliamente extendidas como el cáncer. Existen grandes expectativas de que esta técnica pueda revolucionar la manera de abordar el diagnóstico, el tratamiento, y la prevención de las enfermedades. A pesar de que todavía es necesaria una investigación más profunda para determinar tanto su toxicidad como su aplicación real, se trata de una herramienta muy prometedora y esperanzadora, que puede reducir de manera considerable la mortalidad, y aumentar la calidad y esperanza de vida de las personas



## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. National Nanotechnology Initiative. What is so special about nano? [Consultado el 15/04/2023]. Disponible en: <https://www.nano.gov/about-nanotechnology/what-is-so-special-about-nano>
2. Ávalos A, Haza AI, Mateo D, Morales P. Nanopartículas de plata: aplicaciones y riesgos tóxicos para la salud humana y el medio ambiente. *Revista Complutense de Ciencias veterinarias*. 2014;7(2):1-23.
3. Mansoori GA, Fauzi TA. Nanotechnology- An introduction for the standards community. *Journal of ASTM International*. 2005;2(6):1-22.
4. Bayda S, Adeel M, Tuccinardi t, Cordadni M, Rizzolio F. The history of nanoscience and nanotechnology: from chemical-physical applications to nanomedicine. *Molecules*. 2020;25(112):1-15.
5. Abdel-Mageed HM, AbuelEzz et al. Nanoparticles in medicine: a comprehensive updated review on current status, challenges and emerging opportunities. *Journal of Microencapsulation*. 2021;38(6):414-436.
6. Gobbo OL, Sjaastad K, Radomski MW, Volkov Y, Prina-Mello A. Magnetic Nanoparticles in Cancer Theranostics. *Theranostics*. 2015; 5(11):1249-1263.
7. Zingg R, Fischer M. The consolidation of nanomedicine. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2019;11(6):1569.
8. European Union Observatory For Nanomaterials (EUON). Nanomedicamentos en el mercado de la UE. [Consultado el 20/04/23]. Disponible en: <https://euon.echa.europa.eu/es/nanomedicines-on-the-eu-market>
9. Rojas-Aguirre Y., Aguado-Castrejón K., González-Méndez I. La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿la (r)evolución de la terapia contra el cáncer? *Educación Química*. 2016;27:286-291.
10. Mazayen ZM, Ghoneim AM, Elbatanony RS, Basalious EB, Bendas ER. Pharmaceutical nanotechnology: from the bench to the market. *Futur J Pharm Sci*. 2022;8(1):12.
11. Kohane DS. Microparticles and nanoparticles for drug delivery. *Biotechnol Bioeng*. 2007;96(2):203-9.
12. Díaz-Marcos J, Guimerà-Ballesta G, Mendoza-González J, Serena-Domingo PA, Tenorio-Tuñas M. Libro blanco de las nanotecnologías II: estado del arte de la I+D+i. 1ª edición. Pamplona:Editorial Aranzadi; 2022.

13. Shan X, Gong X, Li J, Wen J, Li Y, Zhang Z. Current approaches of nanomedicines in the market and various stage of clinical translation. *Acta Pharm Sin B*. 2022;12(7):3028-3048.
14. Ruiz-Posadas, L. La nanotecnología médica. *Agro Productividad*. 2018;6(4).
15. Lechuga L. Nanomedicina: aplicación de la nanotecnología en la salud. *Biotechnología aplicada a la salud humana*. 2011: 98-112
16. Staicu CE, Jipa F, Axente E, Radu M, Radu BM, Sima F. Lab-on-a-Chip Platforms as Tools for Drug Screening in Neuropathologies Associated with Blood-Brain Barrier Alterations. *Biomolecules*. 2021;11(6):916.
17. Gómez Garzón M. Usos terapéuticos de nanomateriales y nanopartículas. *Repertorio de Medicina y Cirugía*. 2019.
18. Kudr J, Haddad Y, Ritchera L, Heger Z, Cernak M, Adam V, Zitka O. Magnetic nanoparticles: from design and synthesis to real world applications. *Nanomaterials*. 2017;7:243.
19. Slepicka P, Kasálková NS, Siegel J, Kolská, Svorcík V. Methods of gold and silver nanoparticles preparation. *Materials*. 2020;13(1):1.
20. Dadfar SM, Roemhild K, Drude NI, von Stillfried S, Knuchel R, Kiessling F, et al. Iron oxide nanoparticles: diagnostic, therapeutic and theranostic applications. *Adv Drug Deliv Rev*. 2019;138:302-325.
21. Shnoudeh AJ, Hamad I, Abdo RW, et al. Synthesis, characterization and applications of metal nanoparticles. *Biomaterials and Biotechnology*. 2019;527-612.
22. Sun, T., Zhang, Y.S., Pang, B., Hyun, D.C., Yang, M. and Xia, Y. Engineered Nanoparticles for Drug Delivery in Cancer Therapy. *Angew. Chem. Int. Ed*. 2014,53:12320-12364.
23. Mittal P., Saharan A., Verma R. et al. Dendrimers: A New Race of Pharmaceutical Nanocarriers. *Biomed Reserch International*. 2021;1-11.
24. Zielińska A., Carreiró F., Oliveira AM, et al. Polymeric Nanoparticles: Production, Characterization, Toxicology and Ecotoxicology. *Molecules*. 2020;25(16):3731
25. Lombardo D., Kiselev M.A., Caccamo M.T. Smart nanoparticles for drug delivery applications: development of versatile nanocarrier platforms in biotechnology and nanomedicine. *Journal of Nanomaterials*. 2019;1-26.
26. Lu H., Wang J, Wang T, Zhong J, Bao Y, Hao H. Recent progress on nanostructures for drug delivery applications. *Journal of Nanomaterials*. 2016; 1-12.
27. Tilmaciu CM, Morris MC. Carbon nanotube biosensors. *Front. Chem*. 2015;3:59.
28. Witkowska M, Florek E, Mrówczyński R. Assessment of pristine carbon nanotubes toxicity in rodent models. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23.

29. Díaz-Álvarez M., Martín-Esteban A. Molecularly Imprinted Polymer-Quantum Dot Materials in Optical Sensors: An overview of their synthesis and applications. *Biosensors*. 2021; 11, 79.
30. Romero-Morelos P., Peralta-Rodríguez R, Mendoza-Rodríguez M, et al. La nanotecnología en apoyo a la investigación del cáncer. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; 49(6):621-630.
31. Gisbert-Garzarán M, Lozano D, Vallet-Regí M. Mesoporous silica nanoparticles for targeting subcelular organelles. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9696.
32. Kouhpanji MRZ, Stadler BJH. A guideline for effectively synthesizing and characterizing magnetic nanoparticles for advancing nanobiotechnology: a review. *Sensors*. 2020;20(9):2554.
33. Arriortua, O. Funcionalización y estudio de nanopartículas de magnetita para su aplicación en terapias de hipertermia magnética [tesis doctoral]. Facultad de Ciencia y Tecnología, Leioa: UPV/EHU, 2015.
34. Singh P, Pandit S, Mokkalapati VRSS, Garg A, Ravikumar V, Mijakovic I. Gold nanoparticles in diagnostics and therapeutics for human cancer. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):1979.
35. García-Álvarez R, Hadjidemetriou M, Sánchez-Iglesias A, Liz-Marzan LM, Kostarelos K. In vivo formation of protein corona of gold nanoparticles. The effect of their size and shape. *Nanoscale*. 2018;10:1256.
36. Naidu KSB, Govender P, Adam JK. Biomedical applications and toxicity of nanosilver: a review. *Medical Technology SA*. 2015;29(2):13-19.
37. Silva CO, Pinho JO, Lopes JM, Almeida AJ, Gaspar MM, Reis C. Current Trends in Cancer Nanotheranostics: Metallic, Polymeric, and Lipid-Based Systems. *Pharmaceutics*. 2019;11(1):22.
38. Kujachan S, Ehling J, Storm G, Kiessling F, Lammers T. Non-invasive Imaging of Nanomedicines and Nanotheranostics: Principles, Progress and Prospects. *Chem Rev*. 2015;115(19):10907-10937.
39. Pelaz B, Alexiou C, Alvarez-Puebla RA, Alves F, Andrews AM, Ashraf S, et al. Diverse Applications of Nanomedicine. *ACS Nano*. 2017;11:2313-2381.
40. National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering. Computed Tomography. [Consultado el 18/05/23]. Disponible en: <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/computed-tomography-ct#pid-1016>
41. Liu Y, Bhattarai P, Dai Z, Chen X. Photothermal therapy and photoacoustic imaging via nanotheranostics in fighting cancer. *Chem Soc Rev*. 2019;48(7):2053-2108.

42. Li W, Chen X. Gold nanoparticles for photoacoustic imaging. *Nanomedicine (Lond)*. 2015;10(2):299-320.
43. Gul S, Khan SB, Rehman IU, Khan MA, Khan MI. A comprehensive review of magnetic nanomaterials modern day theranostics. *Front Mater*. 2019; 6:179.