

Nanobiomateriales

Frank Eduardo Meléndez Anzures,
Leonardo Chávez Guerrero
CIIDIT, FIME-UANL
leonardo.chavezgr@uanl.edu.mx

RESUMEN

En la última década, el desarrollo de biomateriales ha entrado en la era de la nanotecnología. La interfaz entre los biomateriales y la nanotecnología ha creado enormes oportunidades para mejorar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades. Nanobiomateriales, es un nuevo término que describe y engloba todos aquellos biomateriales desarrollados con al menos una dimensión en la escala nanométrica, que proporcionan no sólo materiales extraordinarios con estructuras y propiedades únicas, sino que también proporcionan los conocimientos y principios sin precedentes hacia la comprensión de la biología, la medicina y la ciencia de materiales.

PALABRAS CLAVE

Biomateriales, nanotecnología, nanobiomateriales.

ABSTRACT

In the last decade, the development of biomaterials has entered the era of nanotechnology. The interface between biomaterials and nanotechnology has created enormous opportunities for improving the prevention, diagnosis and treatment of diseases. Nanobiomaterials, it is a new term that describes and encompasses all those biomaterials developed with at least one dimension in the nanoscale, not only provides extraordinary structures and materials with unique properties, but also provide the knowledge and unprecedented principles in the understanding of the biology, medicine and materials science.

KEYWORDS

Biomaterials, nanotechnology, nanobiomaterials.

INTRODUCCIÓN

Biomateriales, es un término utilizado para los materiales, sustancias o combinación de éstos, de origen natural o sintético, que pueden ser utilizados como un todo o como parte de un sistema que trata, aumenta, o sustituye cualquier tejido, órgano o función del cuerpo,¹ y que no deben de provocar reacciones adversas en los tejidos con los que se encuentren en contacto. En 1987 la Sociedad Europea de Biomateriales definió el término de biocompatibilidad como la habilidad de un material de actuar con una adecuada respuesta al huésped, en una aplicación específica.² La nanotecnología ha permitido estudiar, diseñar, crear, sintetizar, manipular y aplicar materiales biocompatibles, que funcionan a través del control de la materia a la nanoescala (1-100 nm).³ El término Nanobiomateriales engloba todo un campo multidisciplinario que abarca una amplia y diversa gama de tecnologías procedentes de la ingeniería, la física, la química y la

biología. Es la combinación de estos campos que ha llevado al nacimiento de una nueva generación de materiales y métodos de fabricación de ellos.⁴ Los Nanobiomateriales pueden presentar distintas propiedades físicas, eléctricas, mecánicas y químicas que el mismo material a una escala mayor. Cuando una partícula disminuye considerablemente su tamaño, la proporción del número de átomos que se encuentran en la superficie, frente al número total de átomos en la partícula, aumenta significativamente. Es por ello que las partículas en la nanoescala presentan nuevas y mejores propiedades que las mismas partículas a una escala mayor.⁵ Los nanobiomateriales son materiales cuyas dimensiones son cientos de veces más pequeñas que una célula humana (figura 1) y están constituidos por moléculas sintéticas complejas, pueden ser de diferentes tipos, entre ellos nanocristales, nanofibras, nanocables, nanopartículas y nanotubos, cuyas propiedades mecánicas, electrónicas, ópticas, magnéticas y catalíticas, son de gran utilidad en una amplia gama de aplicaciones.⁶ La investigación sobre estos biomateriales se encuentra actualmente en desarrollo; se utilizarían principalmente en el campo de la medicina para la detección, diagnóstico y tratamiento del cáncer.⁷ El objetivo más importante de la medicina ha sido durante mucho tiempo el diagnóstico temprano y preciso de las condiciones clínicas, proporcionando un tratamiento eficaz y sin efectos secundarios. Con la aparición de la nanotecnología, la consecución de este objetivo parece más cerca que nunca. El uso de la nanotecnología para incrementar y mejorar la calidad de vida ha dado como resultado el desarrollo de la nanomedicina. La nanomedicina es la rama de la medicina que aplica las técnicas y herramientas de la nanotecnología para la prevención y el tratamiento de las enfermedades. La investigación en el área de la nanomedicina pretende mejorar el conocimiento y comprensión del cuerpo humano a nivel molecular con el fin de poder analizar, supervisar, controlar, reparar, reconstruir y mejorar cualquier sistema biológico humano.⁸ La necesidad del desarrollo de la nanomedicina como una alternativa para el tratamiento de enfermedades ha impulsado la creación de nuevos materiales y dispositivos que funcionen en la nanoescala, ofreciendo nuevas y potentes herramientas para la formación de imágenes, diagnóstico y terapia.⁹

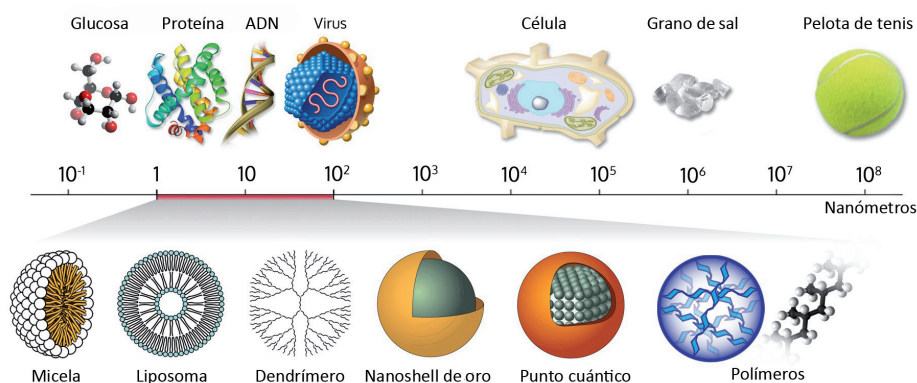


Fig. 1. Nanoestructuras artificiales y biológicas.¹⁰ Las nanopartículas o nanoestructuras se suelen describir como entidades en el intervalo de entre 1 y 100 nm, por lo que muchos materiales biológicos se pueden clasificar como nanopartículas. Por ejemplo, las células eucariotas son del orden microscópico, ya que se encuentran en el intervalo entre 10 y 100 μ m; mientras que los virus, con dimensiones entre 10 y 200 nm, están en el intervalo superior de las nanopartículas. Las proteínas, habitualmente presentan tamaños entre 4 y 50 nm, caen en el intervalo nanométrico inferior.¹¹

Entre los nanomateriales más importantes con aplicación en el área de la medicina se encuentran las nanopartículas, las cuales muestran propiedades físicas y químicas únicas que dependen del tamaño, por ejemplo, propiedades ópticas, magnéticas, catalíticas y electroquímicas. La composición química y la forma de una nanopartícula también influyen en sus propiedades específicas. Las nanopartículas se preparan con polímeros orgánicos (nanopartículas orgánicas) y/o elementos inorgánicos (nanopartículas inorgánicas). Los liposomas, dendrímeros, los nanomateriales de carbono y micelas poliméricas son ejemplos de nanopartículas orgánicas.⁹ Las aplicaciones biológicas de las nanopartículas abren nuevas posibilidades en el diagnóstico y tratamiento de numerosos procesos patológicos. Una de ellas hace referencia al diagnóstico del cáncer, para el que se utilizan nanopartículas fluorescentes con el fin de detectar simultáneamente el perfil de los biomarcadores y genes múltiples. En el cáncer de mama, pueden detectarse hasta tres biomarcadores distintos, que se pueden cuantificar exactamente en secciones tumorales mediante el uso de nanopartículas conjugadas a anticuerpos. El uso futuro de las nanopartículas conjugadas permitirá, al menos, la detección de 10 proteínas relacionadas con el cáncer, proporcionando un nuevo método de análisis del proteoma de un tumor individual. Así mismo, las nanopartículas magnéticas ofrecen interesantes posibilidades como agentes de contraste en la detección del cáncer y en la monitorización de la respuesta al tratamiento.¹³ Otras aplicaciones de las nanopartículas en el campo de la medicina es la liberación controlada, la cual se lleva a cabo a través de los denominados nanotubos. Estos

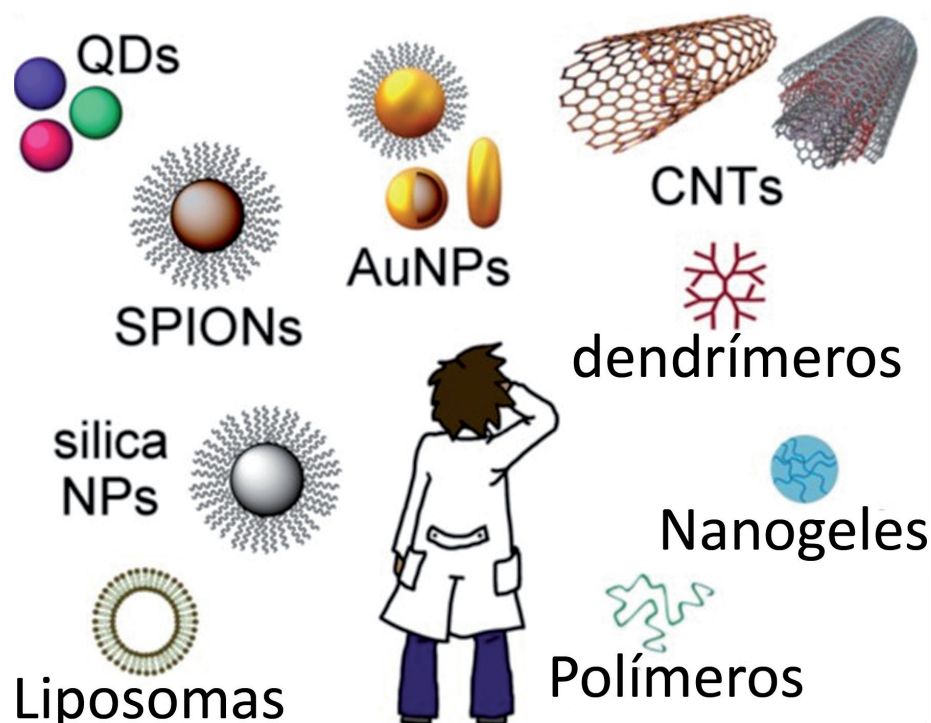


Fig. 2. Nanomateriales en medicina.¹² Entre los nanomateriales más importantes utilizados en el área de la medicina destacan, las nanopartículas de oro (AuNPs), los puntos cuánticos (QDs), las nanopartículas de óxidos de hierro superparamagnéticos (SPIONs), las nanopartículas de sílice, los liposomas, los dendrímeros, los nanotubos de carbono (CNTs), los nanogeles y los polímeros biocompatibles nanoestructurados.

sistemas se originan al unirse el fármaco a grupos funcionales de la superficie externa de los polímeros, dando lugar a una estructura cilíndrica con un volumen interior relativamente grande. Estos vectores se están estudiando como agentes antivirales, antibacterianos y anticancerígenos, así como en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Parkinson.¹³ Otros nanosistemas que se encuentran en fase de investigación son las nanoláminas, que contienen el fármaco embebido en el material polimérico; al ser inyectadas al paciente, se acumulan selectivamente cerca de la zona tumoral y cuando se calientan por acción de un láser infrarrojo, se produce la fusión del polímero y la liberación de la molécula activa en el área afectada.¹³ A continuación mostraremos algunos de los nanomateriales más relevantes, junto con sus posibles aplicaciones (figura 2).

NANOPARTÍCULAS DE ORO

Las nanopartículas de oro son un tipo de nanopartícula metálica (<50 nm) que pueden ser sintetizadas con diferentes geometrías, tales como nanoesferas, nanocápsulas, nanovarillas etc. Estas nanopartículas presentan propiedades basadas en la resonancia de plasmones superficiales, es decir, bajo la irradiación de luz, los electrones de conducción son impulsados por el campo eléctrico asociado a una oscilación colectiva a una frecuencia resonante, absorbiendo así la luz y la emisión de fotones con la misma frecuencia en todas las direcciones.⁹ Las nanopartículas de oro se utilizan como un punto de conexión para construir biosensores para la detección de enfermedades (figura 3). En presencia de luz láser las AuNPs se activan y desprenden calor, siendo muy útiles en el tratamiento selectivo de células tumorales.¹⁶ Por ello, en los últimos años se han realizado notables esfuerzos en la investigación y en la aplicación de las AuNPs para la detección precoz, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer. Una técnica común para una prueba de diagnóstico consiste en un anticuerpo unido a una molécula fluorescente. Cuando el anticuerpo se une a una proteína asociada con una enfermedad específica, la molécula fluorescente se ilumina con luz ultravioleta. En lugar de una molécula fluorescente, una nanopartícula de oro puede estar unida al anticuerpo y a otras moléculas como el ADN. Debido a que muchas copias de anticuerpos y ADN se pueden unir a una sola nanopartícula, este enfoque es

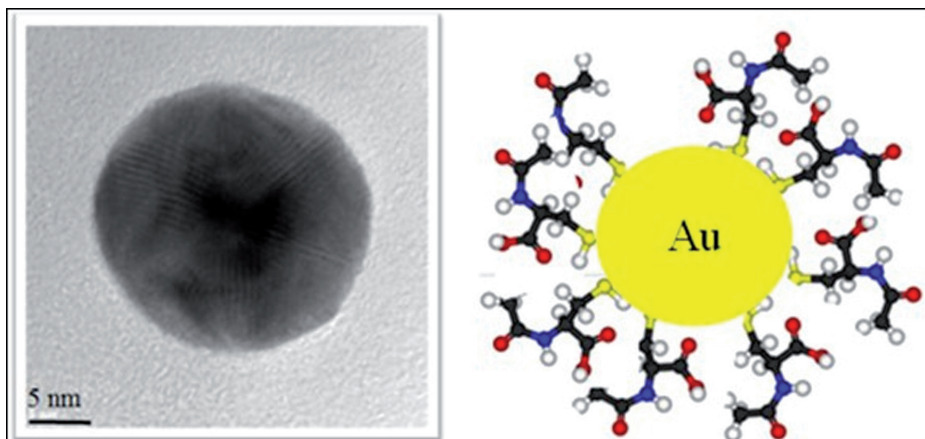


Fig. 3. Nanopartículas de oro.¹⁵ Las nanopartículas de oro destacan especialmente por sus propiedades fototerapéuticas.

mucho más sensible y preciso que las pruebas fluorescentes de las moléculas que se utilizan actualmente.¹⁴ Además de su extraordinario potencial como agentes fototerapéuticos, las AuNPs pueden utilizarse en la elaboración de partículas nanoestructuradas para el transporte y la vectorización selectiva de fármacos y macromoléculas terapéuticas, así como en terapia génica.¹⁷ También destaca el empleo de las AuNPs en la elaboración de sistemas transportadores inteligentes que permiten controlar, en el espacio y en el tiempo, la liberación del compuesto terapéutico asociado, ya sea por activación de un estímulo biológico interno o externo.¹⁸

PUNTOS CUÁNTICOS

Los puntos cuánticos son nanocristales o agregados de átomos, cuya envolvente oscila entre los 2 nm y 10 nm. Debido a ello, los electrones están confinados a moverse en un espacio muy reducido, al igual que sucede en los átomos individuales. Es por ello que se les denomina átomos artificiales⁵ (figura 4). Una característica importante de los átomos que forman la tabla periódica es la naturaleza discreta de la energía emitida y absorbida. En otras palabras, los átomos sólo pueden capturar o emitir luz de una determinada longitud de onda. Estas mismas propiedades ópticas también se manifiestan en los puntos cuánticos. Pero la ventaja adicional es que podemos modificarlos a nuestra conveniencia. Dependiendo del tamaño de los puntos cuánticos, podemos seleccionar la longitud de onda de emisión y absorción. Son muy útiles en medicina como herramienta de diagnóstico.⁵ Utilizando una mezcla de puntos cuánticos de diferentes longitudes de onda, éstos pueden funcionar como marcadores luminiscentes y detectar simultáneamente diferentes tipos de cáncer.⁵ Hay ciertas proteínas o moléculas que se encuentran en mayor proporción en la membrana de las células cancerosas y son características de cada tipo de cáncer. Cuando los puntos cuánticos en función con el biorreceptor específico se acercan a una muestra que contiene dicha proteína, se produce una reacción de reconocimiento biomolecular, de forma

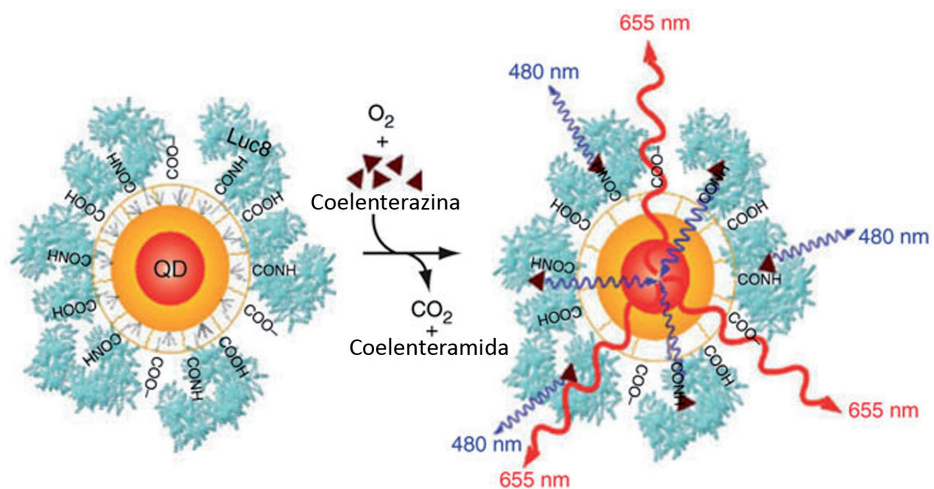


Fig. 4. Puntos cuánticos.¹⁹ Los puntos cuánticos son nanopartículas de materiales semiconductores más fotoestables, monocromáticos y brillantes que cualquier fluorocromo pueden contener desde 100 a 100.000 átomos, con un diámetro de partícula entre 2 a 10 nm.

que se acumularán allí, permitiendo la detección mediante iluminación con luz ultravioleta y posterior observación de la emisión de fluorescencia característica del punto cuántico empleado.²⁰ Para la fabricación de puntos cuánticos cristalinos usualmente se utilizan compuestos de sulfuro de cadmio (CdS), seleniuro de cadmio (CdSe) o telurio de cadmio (CdTe). El tipo de compuesto se elige en función del tipo de longitud de onda de emisión-absorción deseada, aunque estas propiedades dependen del tamaño también, como ya se ha mencionado. El CdS favorece longitudes de onda que van desde el azul hasta el ultravioleta, el CdSe en el espectro visible y el CdTe el intervalo rojo-infrarrojo lejano. Durante la fabricación debe asegurarse la ausencia de imperfecciones y defectos sobre la superficie, que interfieran con el correcto funcionamiento del dispositivo. Asimismo, para evitar reducir la eficiencia óptica, debe evitarse la acumulación de moléculas del aire, de impurezas y la posible disolución espontánea del núcleo. Esto exige el recubrimiento mediante una capa de material transparente, que no interfiera ópticamente, por lo que básicamente es un protector del punto cuántico.⁵

ÓXIDOS DE HIERRO SUPERPARAMAGNÉTICOS (SPIOs)

Las nanopartículas superparamagnéticas se caracterizan por su paramagnetismo y su gran susceptibilidad magnética, con una magnetización que carece de histéresis, lo que las hace ideales para aplicaciones biomédicas. Presentan un tamaño hidrodinámico de partícula de más de 50 nm²¹ y están constituidas por un núcleo de óxido de hierro (magnetita, maghemita u otras ferritas insolubles) con un gran momento magnético en presencia de un campo magnético externo, y por un recubrimiento de origen polimérico u orgánico.²² Las nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas tienen una enorme utilidad en nanomedicina, principalmente como agentes de contraste en resonancia magnética de imagen o como sistemas transportadores de fármacos (figura 5). Entre los agentes de contraste en resonancia magnética de imagen se encuentran los SPIOs como Endorem® y Resovist® estos agentes de contraste son usados para mejorar el contenido de la información de las imágenes de diagnóstico.²⁴ Estos agentes SPIOs muestran una biodistribución de tejido específica hacia los tejidos que contienen células del sistema fagocítico mononuclear, estos agentes de contraste actúan sobre células cancerígenas que a diferencia de las células normales no tiene la

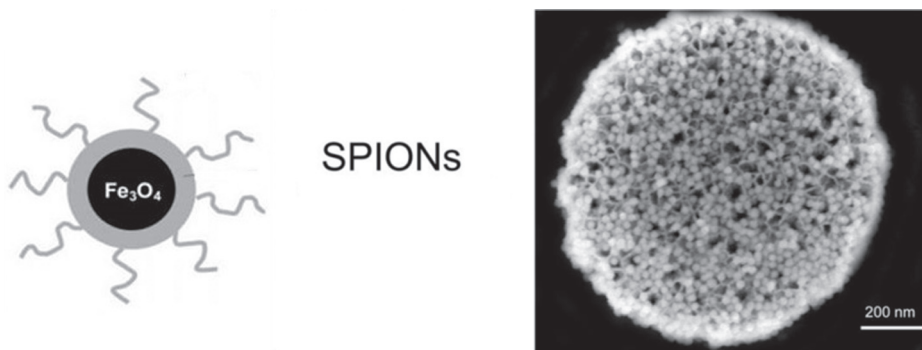


Fig. 5. Nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas.²⁵ El uso de nanopartículas magnéticas, como agentes de contraste para marcaje in vivo, permite aumentar la sensibilidad y dan mayor contraste en las técnicas de imagen.

capacidad de fagocitar las nanopartículas, por lo tanto, la intensidad de la señal de resonancia magnética aumenta logrando incrementar la certeza diagnóstica.²³

NANOPARTÍCULAS DE SÍLICE

Las nanopartículas de sílice SiO_2 , están siendo utilizadas en el campo biológico, como medios para producir biosensores, bioimágenes, dispositivos para el diagnóstico de enfermedades e incluso para encapsulación y liberación de fármacos (figura 6). Estas aplicaciones se presentan gracias a que las nanopartículas de SiO_2 son biológicamente inertes, estables y biocompatibles, y a que la química de las superficies de los silanos es tan amplia que, teóricamente se podría unir a ellas cualquier grupo funcional orgánico mediante el uso de precursores organosilanos.²⁶

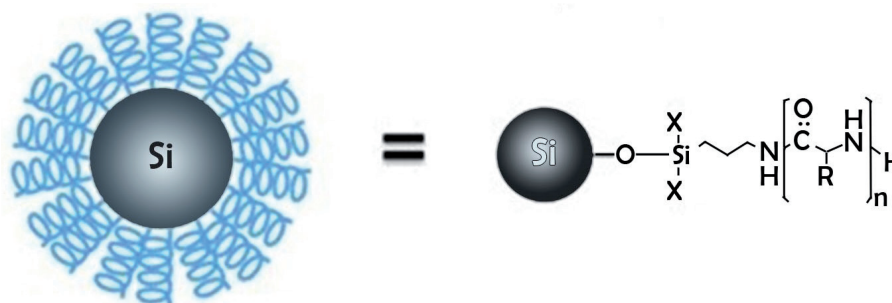


Fig. 6. Nanopartículas de sílice.²⁷ Las nanopartículas de sílice son biológicamente inertes, estables y biocompatibles.

LIPOSOMAS

Los liposomas son vesículas esféricas (50-100 nm) que tienen una estructura de membrana compuesta de una bicapa de fosfolípidos similar a la de las membranas biológicas y una fase acuosa interna.²⁸ Las moléculas anfífilas de los fosfolípidos forman una bicapa cerrada de manera que intentan proteger sus grupos hidrófobos del medio acuoso, mientras se mantiene en contacto con la fase acuosa a través del grupo de la cabeza hidrofílica²⁹ (figura 7). Los liposomas se clasifican según el tamaño y número de capas en multi-, oligo- o uni-laminar. Debido a sus características fisicoquímicas, los liposomas muestran excelentes propiedades de circulación, penetración y difusión intracelular.²⁸ Los liposomas han demostrado ser útiles para la entrega de agentes farmacéuticos, protegen a las moléculas de fármacos que pueden degradarse bajo la influencia de agentes externos, estos sistemas utilizan el contacto facilitando la administración de fármacos, que consiste en la unión o la interacción con la membrana de la célula blanco. Esto permite un mayor intercambio lípido-lípido con la monocapa lipídica de la nanopartícula, lo que acelera el flujo de fármacos lipofílicos.³⁰ La superficie del liposoma puede ser modificada con ligandos y/o polímeros para aumentar la especificidad de administración de fármacos.²⁸ Entre los ejemplos de las aplicaciones de los liposomas en nanomedicina se encuentra la Doxorubicina liposomal (Doxil®) para el tratamiento del sarcoma de Kaposi en SIDA, el cáncer de mama, ovárico y otros tumores.³¹ Y la Anfotericina B liposomal (Ambisome®) para el tratamiento de infecciones por levaduras y mohos clínicamente relevantes,

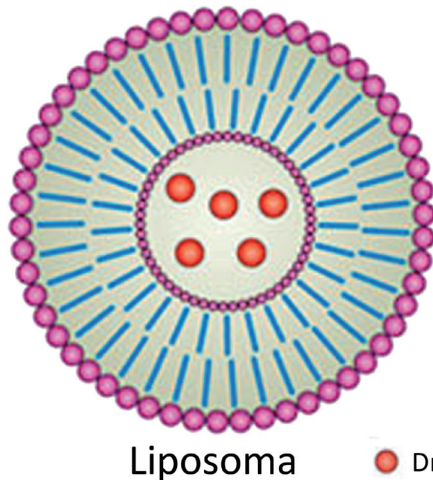


Fig. 7. Los liposomas.³³ Son vesículas esféricas que comprenden una o más estructuras de bicapa de lípidos que encierran un núcleo acuoso. Los liposomas son portadores que protegen fármacos encapsulados de la degradación.

incluyendo *Candida* spp., *Aspergillus* spp. y mohos filamentosos tales como *Zygomycetes*.³²

DENDRÍMEROS

Los dendrímeros son polímeros sintéticos altamente ramificados (<15 nm) constituidos por un núcleo central, una región interna y numerosos grupos terminales que determinan las características del dendrímero.³⁴ Los dendrímeros, se han utilizado como transportadores en sistemas de suministro de fármacos que actúan contra células cancerígenas (figura 8). En algunas variedades de células cancerígenas se encuentran sobre expresados los receptores de folato. Los dendrímeros modificados con folato utilizan dicha circunstancia para orientarse hacia esas células a través del reconocimiento ligando-receptor. Los dendrímeros

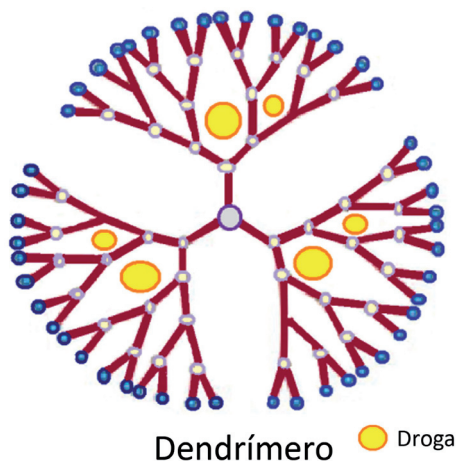


Fig. 8. Los dendrímeros.³³ Los dendrímeros son los nanomateriales más versátiles de todos los nanotransportadores. Constituidos por polímeros altamente ramificados con una estructura tridimensional controlados alrededor de un núcleo central. Los dendrímeros son fácilmente funcionalizados y tiene capacidad para más de 100 grupos terminales.

modificados se conjugan covalentemente con el fármaco metotrexato para matar específicamente las células que expresen este receptor. Esto ocurre después que el complejo dendrímico-metotrexato, atrapado por las células por endocitosis mediada por el receptor, libera el fármaco intracelularmente. El complejo con el dendrímico permite dar dirección, capacidad para formar imágenes y una liberación intracelular del fármaco. Este complejo muestra una toxicidad 100 veces menor que el metotrexato libre.³⁵

NANOTUBOS DE CARBONO

Los nanotubos de carbono pertenecen a la familia de los fullerenos y están formados de láminas de grafito coaxiales que se han enrollado en forma de cilindro para dar nanotubos de una sola pared o de paredes múltiples. Los de una pared muestran un diámetro de 0.4-2 nm y una longitud que va de algunos cientos de nanómetros hasta varios micrómetros. Los de paredes múltiples coaxiales presentan diámetros de 2-100 nm (figura 9). Debido a su naturaleza flexible y a la posibilidad de funcionalizarlos químicamente, los nanotubos de carbono son materiales con potencial para usarlos como excipientes farmacéuticos.³⁶ Los nanotubos de carbono se han utilizado para orientar o dirigir sustancias activas hacia órganos específicos. Un ejemplo de ello es su aplicación para dirigir péptidos con actividad biológica hacia el sistema inmune. Un epítipo se une covalentemente a un grupo amino en un nanotubo de carbono, utilizando un elemento de unión bifuncional. Los nanotubos modificados con el péptido mimetizan la estructura secundaria que sirve para el reconocimiento de anticuerpos monoclonales o policlonales. La inmunización de ratones muestra que los conjugados de los nanotubos con el péptido tienen una mayor respuesta de anticuerpo in vivo que el péptido libre.³⁷

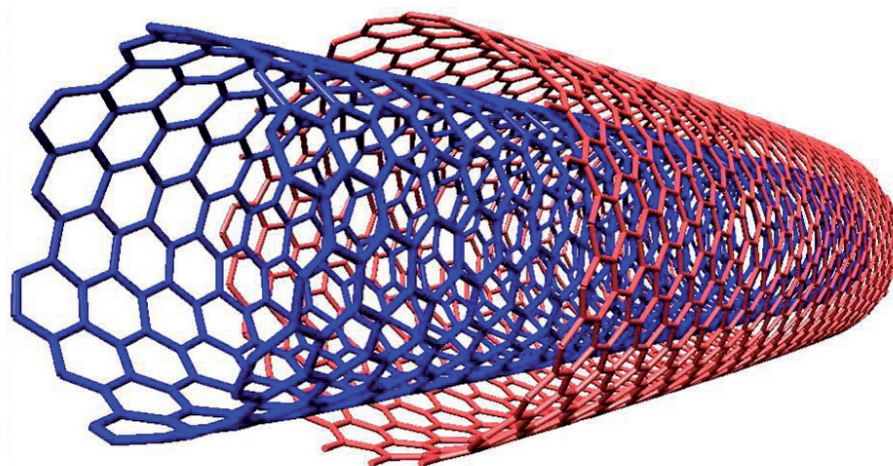


Fig. 9. Nanotubos de carbono.³⁸ Los nanotubos de carbono se han utilizado para orientar o dirigir sustancias activas hacia órganos específicos.

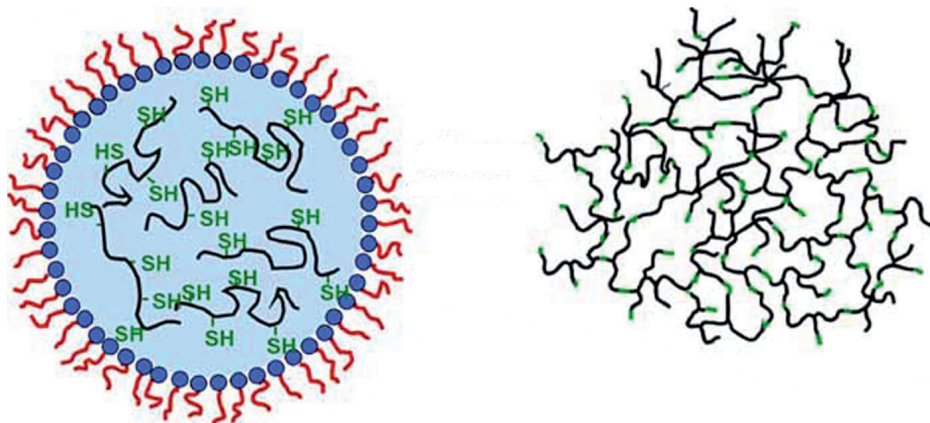


Fig. 10. Nanogeles.⁴³ Los nanogeles son hidrogeles de tamaño submicrónico formados por polímeros reticulados, el diseño de nanogeles poliméricos con nuevas propiedades representa un campo de constante interés para la industria farmacéutica y biomédica.

NANOGELES

Los nanogeles son hidrogeles de tamaño submicrónico formados por polímeros reticulados. Presentan propiedades únicas como alto contenido de agua, estructura tridimensional, biocompatibilidad y la más importante su grado de hinchamiento que permite la liberación de fármacos mediante las condiciones ambientales externas al nanogel como por ejemplo; la temperatura y el pH³⁹ (figura 10). El diseño de nanogeles poliméricos con nuevas propiedades representa un campo de constante interés para la industria farmacéutica y biomédica, debido a su estructura tridimensional, propiedades mecánicas, alto contenido de agua y biocompatibilidad, representan una excelente opción en: ingeniería de tejidos, agentes de diagnóstico, inmovilización celular, separación de biomoléculas o células, implantes biomédicos y la liberación de fármacos.⁴⁰ Su aplicación como sistemas de administración de pequeñas moléculas biológicamente activas puede llevarse a cabo mediante la formación de complejos intermoleculares. Por ejemplo, el ácido retinoico (anticancerígeno) se encapsula en nanogeles de PEG-cl-PEI.⁴¹ Estas moléculas son capaces de interactuar con los nanogeles acumulándose en las células tumorales, la acumulación de los nanogeles en el tejido tumoral se ve favorecido por la pobre circulación linfática en este ambiente y la capacidad endocítica de las células tumorales hacia los nanogeles. La acumulación de los nanogeles en el tumor ha demostrado incrementar significativamente la efectividad terapéutica de los fármacos asociados, reduciendo a su vez la aparición de daños colaterales.⁴²

BIOPOLÍMEROS

La palabra polímero significa, literalmente, “muchas partes”. En este sentido, puede considerarse como un material polimérico sólido aquel que contiene múltiples partes o unidades enlazadas químicamente y que están unidas entre sí para formar un sólido. Los polímeros ofrecen la mayor versatilidad como biomateriales⁴⁴ (figura 11). Los biopolímeros son polímeros que se usan dentro del cuerpo humano para diversas aplicaciones quirúrgicas. Han sido utilizados

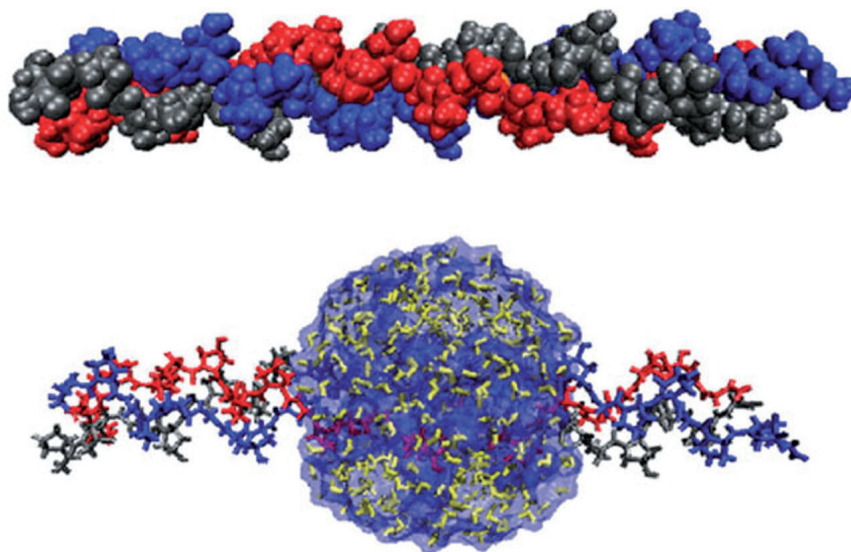


Fig. 11. Biopolímeros.⁴⁵ Los biopolímeros han sido utilizados en el tratamiento de diversas patologías incluso de carácter cardiovascular, oftálmico y ortopédico, en componentes de implantes permanentes.

en el tratamiento de diversas patologías incluso de carácter cardiovascular, oftálmico y ortopédico, en componentes de implantes permanentes.⁴⁴ También han sido aplicados como remedios provisionales en áreas tales como angioplastia coronaria, hemodiálisis y tratamiento de heridas.⁴⁴ La aplicación de los polímeros en odontología, como implantes, cementos dentales y bases de dentadura, tiene también gran interés e importancia. Aunque los polímeros son inferiores a los metales y a las cerámicas en términos de propiedades de resistencia, poseen características que los hacen muy atractivos en aplicaciones biomédicas, entre ellas su baja densidad, su facilidad al moldeo y la posibilidad de modificarlos para lograr una biocompatibilidad máxima. La mayoría de los biomateriales poliméricos son termoplásticos y sus propiedades mecánicas, aunque inferiores a las de los metales y materiales cerámicos, son aceptables en múltiples aplicaciones. Uno de los avances más recientes en este campo es el de los polímeros biodegradables. Los polímeros biodegradables se diseñan para desempeñar una función y finalmente ser absorbidos o integrados en el sistema biológico. Por tanto, la eliminación quirúrgica de estos componentes no es necesaria.⁴⁴

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Leonardo Chávez Guerrero por la dirección y revisión del artículo, durante la clase de Fundamentos de la Nanotecnología, en el semestre Enero-Junio de 2015.

REFERENCIAS

1. Joon Park, R. S. Lakes. *Biomaterials: An Introduction*. Iowa, USA: Springer Science & Business Media ISBN 978-0-387-37879-4. 2007.
2. Mjör IA. *Problems and benefits associated with restorative materials: side effects and long-term cost*. Adv Dent Res 1992; 6: 7-16.

3. Whitesides GM. *The “right” size in nanobiotechnology*. NatBiotechnol. 2003;21:1161-1165.
4. Oded Shoseyou and Ilan Levy. *Nanobiotechnology, Bioinspired devices and materials of the future*. Totowa, New Jersey: Humana Press. 2008.
5. Menéndez Velázquez Amador. *Una revolución en miniatura: Nanotecnología al servicio de la humanidad*. Valencia, España: Universidad de Valencia, ISBN: 978-84-370-8495-4. 2010
6. Gajewicz, A., Rasulev, B., Dinadayalane, T.C., Urbaszek, P., Puzyn, T., Leszczynska, D., Leszczynski, J. “Advancing risk assessment of engineered nanomaterials: Application of computational approaches” in *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2012;64(15): 1663-1693.
7. Pazos Peinado Norma. *Tecnología de los metales y procesos de Manufactura*, Caracas: Universidad Católica Andrés Bello: Publicaciones UCAB, ISBN: 980-244-427-8. 2006
8. Josep Samitier Martí. (2009). *La Nanomedicina: nuevas tecnologías aplicadas al diagnóstico y la terapia*. Consultada en junio 08, 2015, de Revista del Colegio Oficial de Físicos Sitio web: http://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:0dR1TU6s-DQJ:scholar.google.com/&hl=es&as_sdt=0,5
9. Sanvicens N., Pilar M. *Multifunctional nanoparticles – properties and prospects for their use in human medicine*. Cell Press Trend in Biotechnology 2008; 26(8):425–433.
10. Peter R. Wich. (2015). *Research Topics Explore the scientific questions that fascinate us*. Consultada en junio 07, 2015, de WichLab Sitio web: <http://wichlab.com/research/>
11. Charles P. Poole Jr. and Frank J. Owens. *Introducción a la Nanotecnología*. Barcelona, España: Editorial REVERTÉ ISBN: 978-84-291-7971-2. 2007
12. Marchesan S. and Prato M. *Nanomaterials for Nanomedicine*. ACS Medicinal Chemistry Letters 2012;4: 147-149.
13. Gonzalo Hernández Herrero, Alfonso Moreno, González, Francisco Zaragoza García, Alberto Porras Chavarino. MediPharm. *Tratado de Medicina Farmacéutica*. Madrid, España: Ed. Médica Panamericana, ISBN 978-84-9835-010-4. 2010
14. Kewal K. Jain. *The Handbook of Nanomedicine*. Basel, Switzerland: Humana Press, ISBN: 978-1-60327-318-3. 2008.
15. Lu Lu and Dan V. Goia. (2012). *Glutathione modified gold nanoparticles for medical and biological applications*. Consultada en junio 08, 2015, de Goia Research Group Sitio web: http://web2.clarkson.edu/programs/goia_group/res_materials_modif_au.php
16. Jain P.K., Huang X., El-Sayed I.H., El-Sayed M.A. *Noble metals on the nanoscale: Optical and photothermal properties and some applications in imaging, sensing, biology, and medicine*. Acc Chem Res. 2008; 41(12):1578-1586.
17. Chen P.C., Mwakwari S.C., Oyelere A.K. *Gold nanoparticles: From nanomedicine to nanosensing*. Nanotechnol Sci Applications. 2008; 1(1): 45-66

18. Han G., Martin C.T., Rotello V.M. *Stability of gold nanoparticle-bound DNA toward biological, physical, and chemical agents*. Chem Biol Drug Des. 2006; 67(1):78-82.
19. Evanko Daniel. (2006). *Bioluminescent quantum dots*. Consultada en mayo 11, 2015, de Nature Biotechnology Sitio web: http://www.nature.com/nmeth/journal/v3/n4/fig_tab/nmeth0406-240a_F1.html
20. Laura M. Lechuga. (2011). *Nanomedicina: ampliación de la nanotecnología en la salud*. Biotecnología Aplicada a la Salud Humana, 9, Edición, 100-102.
21. Corot C, Robert P, Idée JM, Port M. *Recent advances in iron oxide nanocrystal technology for medical imaging*. Adv. Drug Deliv. Rev. 2006;58: 1471–1504.
22. Roch A, Gossuin Y, Muller RN, Gillis P. *Superparamagnetic colloid suspensions: Water magnetic relaxation and clustering*. J Magn Magn Mater 2005; 293: 532-539.
23. Guillermo Elizondo Riojas. *Partículas de Óxido de Hierro como Prototipo de Agente de Contraste Superparamagnético para las Imágenes Hepáticas obtenidas con la Técnica de Resonancia Magnética Nuclear*. Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Nuevo León, pp. 91-93. 2006
24. Reimer P, Tombach B. *Hepatic MRI with SPIO, detection and characterization of focal liver lesions*. Eur Radiol 1998; 8(7): 1198-1204
25. Charles M. Lundquist , Christopher Loo , Ismail M. Meraz , Jorge De La Cerda , Xuewu Liu and Rita E. Serda. *Characterization of Free and Porous Silicon-Encapsulated Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles as Platforms for the Development of Theranostic Vaccines*. Medical Sciences 2014;2(1): 51-69.
26. Jaramillo Gómez Natalia Isabel. *Encapsulación de un fármaco en nanopartículas de sílice sintetizadas vía sol – gel asistido por microemulsión de micelas inversas*. Tesis de Maestría, Universidad Nacional de Colombia, pp. 15. 2014
27. Tushar Borase, Marcello Iacono, Syed I. Ali, Paul D. Thornton and Andreas Heise. *Polypeptide core–shell silica nanoparticles with high grafting density by N-carboxyanhydride (NCA) ring opening polymerization as responsive materials and for bioconjugation*. Polymer Chemistry 2012; 3: 1267-1275.
28. Torchilin, V.P. *Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers*. Nat. Rev. Drug Discov. 2005;4, 145–160
29. Fahmy TM, Fong PM, Park J, Constable T, Saltzman WM. *Nanosystems for simultaneous Imaging and drug delivery to T cells*. Amer Assoc Pharm Scient J. 2007; 9:171-180.
30. Guzmán LA, Labhasetwar V, Song C, Jang Y, Lincoff AM, Levy R. *Local intraluminal infusion of biodegradable polymeric nanoparticles: a novel approach for prolonged drug delivery after balloon angioplasty*. Circul. 1996; 94:1441-1448.
31. Hussein, M.A., Wood, L., Hsi, E., Srkalovic, G., Karam, M., Elson, P., Bukowski, R.M., *A Phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and reduced-dose dexamethasone combination therapy in newly diagnosed multiple myeloma patients*. Cancer 95 (10), 2160–2168. 2002.

32. Marit D. Moen, Katherine A. Lyseng-Williamson, Lesley J. Scott. *Liposomal amphotericin B: a review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections*. ADIS Data information BV 2009; 69 (3):361-392.
33. Gorra Orive, Eduardo Anitua, José Luis Pedraz & Dwaine F. Emerich. (2009). *Biomaterials for promoting brain protection, repair and regeneration*. Consultada en mayo 17, 2015, de Nature Reviews Neuroscience Sitio web: http://www.nature.com/nrn/journal/v10/n9/fig_tab/nrn2685_F2.html
34. Lee, C.C. et al. *Designing dendrimers for biological applications*. Nat. Biotechnol. 23, 1517–1526. 2005.
35. Bharali, D. J., Khalil, M., Gurbuz, M., Simone, T. M., Mousa, S. A. *Nanoparticles and cancer therapy: A concise review with emphasis on dendrimers*. Int. J. Nanomed. 4:1-7.
36. Polizu, S. et al. (2006) *Applications of carbon nanotubes-based biomaterials in biomedical nanotechnology*. J. Nanosci. Nanotechnol. 2009; 6: 1883–1904
37. Yang, W., Thordarson, P., Gooding, J. J., Ringer, S. P., Braet, F. *Carbon nanotubes for biological and biomedical applications*. Nanotechnology 2007; 18, 412001.
38. Thomas Pichler. (2007). *Molecular Nanostructures: Carbon ahead*. Consultada en mayo 17, 2015, de Nature Materials Sitio web: http://www.nature.com/nmat/journal/v6/n5/fig_tab/nmat1898_F2.html
39. Oscar Escalona Rayo, David Quintanar Guerrero. (2014). *Nanogeles poliméricos: una nueva alternativa para la administración de fármacos*. Rev Mex Cienc Farm, Vol. 45 (3), pp. 18-38.
40. Bencherif S, Siegwart D, Srinivasan A, Horkay F, Matyjaszewski K. *Nanostructured hybrid hydrogels prepared by a combination of atom transfer radical polymerization and free radical polymerization*. Biomater. 2009; 30(29):5270-5278.
41. Bronich T, Vinogradov S, Kabanov A. *Interaction of nanosized copolymer networks with oppositely charged amphiphilic molecules*. Nano Lett. 2001; 1(10):535-540.
42. Chacko RT, Ventura J, Zhuang J, Thayumanavan S. *Polymer nanogels: A versatile nanoscopic drug delivery platform*. Adv Drug Deliv Rev. 2012; 64(9):836-851.
43. Smriti Singh, Ilona Zilkowski, Andrea Ewald, Tobias Maurell-Lopez, Krystyna Albrecht, Martin Möller and Jürgen Groll. *Mild Oxidation of Thiofunctional Polymers to Cytocompatible and Stimuli-Sensitive Hydrogels and Nanogels*. Macromolecular Bioscience 2013; 13 (4): 470-482.
44. William F. Smith y Javad Hashemi. (2006). *Fundamentos de la ciencia e ingeniería de materiales*. México: McGraw-Hill, Interamericana Editores, ISBN 970-10-5638-8.
45. Lee, Kyung-hoon. (2011). *Biopolymers*. Consultada en junio 07, 2015, de Banaszak Holl Group Sitio web: <http://bhgroup.lsa.umich.edu/group-members/kyung-hoon.htm>