

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

NANOPARTICULAS MAGNETICAS RIESGOS Y  
BENEFICIOS

TRABAJO ESCRITO VIA CURSOS DE EDUCACION  
CONTINUA QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
PRESENTA:

MARTHA AURORA RAMOS PRADO

MEXICO, DF

2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE DE CAPITULOS

### Hoja No.

1.-	Introducción .....	2
	Referencias .....	4
2.-	Objetivos .....	6
3.-	Nanociencia y nanotecnología.....	7
	Referencia .....	10
4.-	Nanomedicina.....	11
	Referencias .....	13
5.-	Sistemas nanométricos con propiedades magnéticas .....	14
5.1	Elaboración y caracterización de nanopartículas Magnéticas .....	17
5.2	Impacto en la salud y destino en el organismo .....	22
5.3	Toxicidad .....	25
	Referencias.....	33
6.-	Discusión.....	39
7.-	Conclusiones.....	42

## 1.- Introducción

El antropólogo evolucionista y filósofo francés Theilard de Chardin, (1881-1955), sostenía que el ser humano actual es el resultado del proceso evolutivo de la materia, del pensamiento y de la experiencia de la vida misma de todos y cada una de las personas que han poblado el planeta; tanto la materia, el pensamiento y los seres humanos en general, han enfrentado múltiples problemas, mismos que los han impulsado a buscar nuevas soluciones para simplificar la vida en condiciones cada día un poco más dignas y propicias, es por ello, que en materia evolucionista, los problemas representan grandes oportunidades de desarrollo, es este misterioso movimiento continuo el que impulsa el crecimiento científico y los grandes acontecimientos humanos en general(1).

Dentro del citado marco de desarrollo evolucionista, durante los últimos años, la ciencia biomédica y química ha observado, investigado y tomado conciencia de la gran utilidad que pueden tener para la humanidad el desarrollo de “Medicamentos Inteligentes”.

El desarrollo de medicamentos inteligentes ha experimentado un gran auge en la actualidad, siendo receptores de grandes presupuestos de investigación asignados por los principales laboratorios y centros de investigación científica de mayor reconocimiento mundial. Entre las estrategias para desarrollar dichas investigaciones, destaca el uso de sistemas nanoparticulados, y entre ellos las nanopartículas magnéticas.

Sin embargo, y como es propio de la investigación científica, el uso de dichas tecnologías en la aplicación directa a seres vivos, ha permitido encontrar múltiples bondades en el uso de los mismos, y ha dejado al descubierto también sus efectos adversos (2).

Hace algunos años cuando se hablaba de nanopartículas, que como su nombre lo indica en latín significa enano (nano) se pensaba en algo relacionado con ciencia ficción, pero hoy en día es una realidad en el avance de la ciencia.

El término nanopartícula implica partículas de tamaño en el intervalo de la millonésima parte de 1mm, aunque existe discusión a este respecto y hay quienes consideran que solo por debajo de los 100nm se consideran partículas nanométricas (3,4).

La nanotecnología fue propuesta en términos teóricos por el Estadounidense Richard Feynman a finales de los años 50's, actualmente las nanopartículas son un tema de intensa investigación, ya que cuentan con una amplia variedad y aplicación en el campo biomédico y farmacéutico, entre otros (5-7).

Para comprender mejor este tema se puede decir que existen muchos tipos de nanopartículas, las cuales se pueden clasificar en dos grupos importantes:

**i. Nanopartículas naturales**

-Biológicas como los virus

-De origen medio ambiental, como las emisiones de los volcanes, y aquellas de origen mineral.

**ii. Nanopartículas creadas por el hombre**

- Las que surgen de un propósito concreto o por accidente

Las nanopartículas magnéticas son partículas inorgánicas, que pueden ser manipuladas a través de un campo magnético y que están elaboradas a partir de materiales con propiedades magnéticas, tales como el hierro, níquel, cobalto y sus compuestos químicos. Recientemente han sido foco de numerosos estudios, debido a que poseen propiedades atractivas que posiblemente se pudieran aplicar en la nanotecnología farmacéutica.

Se puede decir que la aplicación de la nanotecnología en las ciencias de la salud es la rama que se perfila como la de mayor proyección en un futuro próximo debido a sus importantes aplicaciones, especialmente diagnósticas y terapéuticas. Por ejemplo, en el caso de nanopartículas magnéticas utilizadas en la detección del cáncer, aumentan la señal en los estudios de resonancia magnética nuclear, simplificando sensiblemente el diagnóstico (8).

Además, la capacidad de respuesta a campos magnéticos dota a los coloides magnéticos de especificidad en el momento de transportar a los agentes quimioterápicos a su lugar de acción, y gracias al uso de un campo magnético se puede lograr el transporte del fármaco en tiempo y concentración adecuados hasta la región del tejido específico.

A pesar de que estas aplicaciones parecen muy prometedoras, están todavía en una fase inicial por lo cual es necesario continuar investigando.

Hoy en día se sabe como encapsular moléculas dentro de muy diferentes nanosistemas y como dirigirlos hacia un punto concreto del organismo donde desempeñan una labor reparadora. Sin embargo, una vez que el nanosistema ha liberado su carga, aparece un problema: ¿cómo deshacernos de la molécula transportadora, es decir del envase? Se tiene que enfrentar a un problema de reciclado molecular.

Las expectativas que se han puesto en el nanofuturo son muy elevadas pero muchas veces no guardan relación con la base científica que las sustenta; por este motivo es muy importante poner extrema atención a las bases científicas y de esta manera lograr una mejora constante en el conocimiento de las mencionadas tecnologías.

## **REFERENCIAS**

1. [https://es.m.wikipedia.org/wiki/Pierre\\_Teilhard\\_de\\_Chardin](https://es.m.wikipedia.org/wiki/Pierre_Teilhard_de_Chardin)
2. Serrano G. Nanotecnología, innovación tecnológica y transformación social en Europa. Nanotecnología y Medio Ambiente. Ética y política de la Nanotecnología [citado Jul 2008].

Disponible en: <http://blogs.creamoselfuturo.com/nano-tecnologia/2007/11/29/nanotecnologia-y-el-cambio-climatico/>

3. Salomone MG. ¿Es segura la nanotecnología? [citado Jul 2008]. Disponible en: <http://www.madrimasd.org>

4. Cintas Izarra LM. Nanotecnología: la revolución industrial del SigloXXI Madrid 16 de Agosto 2006, No 2 p. 11 (UCM)

5. Marcelo J. Alerta científica sobre los riesgos para la salud y el medio ambiente de la nanotecnología. Servicio especial [actualizado 2004, citado 8 Ago. 2008]. Disponible en: <http://www.abc.es>

6. Cesare N. Nanotecnología. Innovación tecnológica y transformación social en Europa [citado Jul. 2008]. Disponible en: [http://blogs.creamoselfuturo.com/nano-tecnologia/2006/10/03/richard-p-feynman-nobel-de-fisica-1965/?jal\\_no\\_js=true&poll\\_id=8](http://blogs.creamoselfuturo.com/nano-tecnologia/2006/10/03/richard-p-feynman-nobel-de-fisica-1965/?jal_no_js=true&poll_id=8)

7. Nanotecnología. Nanociencia [citado Jul. 2008]. Disponible en: <http://www.portalciencia.net>

8. Ferrari M. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. NatRevCáncer 2005; 5: 161-171.

## **2.- Objetivos**

### **Objetivo General**

Conocer e investigar mediante la revisión de referencias bibliográficas, el estado actual en lo que se refiere a las nanopartículas magnéticas, poniendo especial atención en el área biomédica y analizando los riesgos y beneficios de las mismas.

### **Objetivos Particulares**

- 1.- Entender la diferencia entre nanociencia y nanotecnología
- 2.- Elaborar un resumen de las nanomedicinas y cómo funcionan en el organismo
- 3.- Investigar la utilidad de los sistemas nanométricos con propiedades magnéticas
- 4.- Conocer las técnicas de elaboración y caracterización de las nanopartículas magnéticas
- 5.- Descubrir el impacto así como las expectativas que se tienen de las nanopartículas magnéticas en el organismo, y la importancia de las aplicaciones en el sistema de diagnóstico y tratamientos terapéuticos.
- 6.- Y por último investigar la farmacocinética y toxicología de las nanopartículas magnéticas, así como su destino en el organismo, y analizando cómo se pueden evitar los efectos colaterales.



### **3. Nanociencia y Nanotecnología**

Ciencia es el conjunto de conocimientos obtenidos mediante la observación y el razonamiento, sistemáticamente estructurados y de los que se deducen principios y leyes generales.

Se define tecnología como el conjunto de teorías y técnicas que permite el aprovechamiento práctico del conocimiento científico.

Por lo cual se puede decir que la ciencia y la tecnología están estrechamente ligadas.

En la actualidad existe una gran atención mediática en lo que se refiere a nanociencia y nanotecnología. En respuesta a estas nuevas posibilidades, los científicos han tomado conciencia del potencial futuro de la actividad investigadora en estos campos. La mayor parte de los países han institucionalizado iniciativas para promover la nanociencia y nanotecnología, en las Universidades y laboratorios.

La ciencia de las partículas a escalas nanométrica (1/1,000,000,000m) se ha traducido en teorías desde principios del siglo XX, así como en resultados experimentales.

La nanociencia es el estudio de los sistemas cuyo tamaño es de unos pocos nanómetros (10-100 nm). Un nanómetro (nm) es  $10^{-9}$  metros, alrededor de 10 átomos de hidrógeno. Un leucocito tiene alrededor de 100 nm de diámetro.

La nanociencia trata de comprender que pasa a estas escalas, y la nanotecnología busca manipularlo y controlarlo. Lo que lleva a que la nanotecnología represente un gran avance en diversos campos de la ciencia. La nanotecnología se puede definir como la fabricación de materiales, estructuras, dispositivos y sistemas funcionales a través del control y ensamblado de la materia en la escala nanométrica. Así como la aplicación de nuevos conceptos y propiedades (físicas, químicas, biológicas, mecánicas, magnéticas, y eléctricas) en esa escala.

Una definición de nanociencia es aquella que se ocupa del estudio de los objetos cuyo tamaño es desde cientos a decimas de nanómetros(1).

Richard Feynman es considerado el padre de la “nanociencia”, obtuvo el premio Nobel de Física en el año de 1959, propuso fabricar productos en base a un reordenamiento de átomos y moléculas. En el mismo año, este gran físico escribió un artículo que analizaba como los ordenadores podrían consumir muy poca energía y conseguir velocidades asombrosas, todo esto se obtendría trabajando con átomos individuales (2).

En una conferencia impartida en 1959 el teórico y divulgador Richard Feynman, predijo que “había un montón de espacio al fondo” (el título original de la conferencia fue “There is plenty of room at the bottom” y auguraba una gran cantidad de nuevos descubrimientos al fabricar materiales de dimensiones atómicas o moleculares. Hubo que esperar varios años para que el avance en las técnicas experimentales, en los años 80 con la aparición de la Microscopia efecto Túnel (STM) o de Fuerza Atómica (AFM), hiciera posible primero observar los materiales a escala atómica y, después manipular átomos individuales, cinco átomos puestos en línea suman un nanómetro (2).

Erick Drexler en la década de los 80 concibió la “nanotecnología molecular” como la construcción de nano maquinas hechas de átomos, las cuales son capaces de construir otros componentes moleculares. Desde entonces Drexler es considerado uno de los mayores visionarios sobre el tema de la nanotecnología. En el año de 1986, en el libro “Engines of creation” introdujo las promesas y peligros de la manipulación molecular.(2)

Lo anterior hizo que Charles Vest (ex presidente del MIT) anunciara que la nanotecnología nos llevaría a una segunda revolución industrial en el siglo XXI, en ese entonces dijo que eso significaría numerosos avances para muchas industrias y nuevos materiales con propiedades extraordinarias, nuevas aplicaciones informáticas con componentes increíblemente mas rápidos , sensores moleculares capaces de detectar y destruir células cancerígenas en las partes más delicadas

del cuerpo humano y muchas más aplicaciones así como muchos progresos de la nanociencia donde estarían los grandes avances tecnológicos que cambiarían al mundo.

Hay varias razones por las que la nanociencia se ha convertido en un importante campo científico con entidad propia. Una es la disponibilidad de nuevos instrumentos capaces de “ver” y “tocar” a esta escala dimensional.

Cuando se manipula la materia a la escala tan minúscula de átomos y moléculas, surgen fenómenos y propiedades totalmente nuevos. Por lo tanto, científicos utilizan la nanotecnología para crear materiales, aparatos y sistemas novedosos y poco costosos a largo plazo con propiedades únicas

Las estructuras u objetos y la explotación de fenómenos y propiedades de la materia a nano escala se diseñan en nanotecnología, también tiene un papel importante en el desarrollo de sistemas con aplicaciones biomédicas como son los biomarcadores y biosensores para diagnóstico de patologías, entre otros muchos (3).

La nanotecnología es un campo científico que requiere de una colaboración multidisciplinaria muy estrecha, que impida que los países menos desarrollados sigan rezagados ante los niveles alcanzados en Estados Unidos, Inglaterra, y Japón, donde existe una opinión generalizada de que el futuro de la ciencia y el bienestar que pueda alcanzar la humanidad está estrechamente vinculado con nuevas técnicas a nivel molecular.

Hoy en día, este campo científico está orientado a la ciencia molecular que hace posible diseñar microchips electrónicos capaces de identificar en solo ocho minutos, al colocar una gota de sangre las enfermedades que padeció la familia del paciente y a cuáles puede ser propenso, así como el diseño de modernos fármacos capaces de atacar a nivel atómico sin causar daño a las células sanas.

Por lo que podemos concluir que la nanociencia y la nanotecnología centran su interés en el estudio de los fenómenos y la manipulación de los materiales a escala

atómica, molecular y macromolecular, donde las propiedades difieren considerablemente de las observadas en escalas superiores. Su ámbito se extiende a lo largo de todo el espectro de la ciencia abrazando campos como la Medicina, la Física, la Ingeniería y la Química. Por sus aplicaciones, estas disciplinas constituyen uno de los motores más importantes de la nueva industria y de la sociedad del conocimiento (4).

También es importante el desarrollo de trabajos de síntesis, caracterización y estudio de las propiedades de materiales en la nanoescala; la manipulación de instrumentos y materiales estándar propios de laboratorios de ensayo físicos, químicos y biológicos para el estudio y análisis de fenómenos en la nanoescala; la interpretación de los datos obtenidos mediante medidas experimentales; la aplicación de las normas generales de seguridad y funcionamiento de un laboratorio así como la normativa específica para la manipulación de la instrumentación, los productos, materiales químicos y biológicos teniendo presente sus propiedades y riesgos; efectuar evaluaciones correctas de los riesgos sanitarios y del impacto ambiental y socioeconómico asociado a las sustancias químicas y a los nano materiales; el conocimiento de la legislación que regula la propiedad intelectual en el ámbito y la aplicación de la nanociencia y nanotecnología; reconocer los términos relativos al ámbito de la física, química, y biología así como a la nanociencia y nanotecnología y por último, aplicar los principios éticos y las normas legislativas en el marco de la nanociencia y la nanotecnología(4).

## REFERENCIAS

1. Nanociencia - Wikipedia, la enciclopedia libre.  
<https://es.wikipedia.org/wiki/Nanociencia>
2. Historia de la nanotecnología - Wikipedia, la enciclopedia ...  
[https://es.wikipedia.org/wiki/Historia\\_de\\_la\\_nanotecnología](https://es.wikipedia.org/wiki/Historia_de_la_nanotecnología)
3. Klinbanov AL. Targeted delivery of gas contrast agents for ultrasound imaging” Dv drug deliv Rev., 37, (1-3) (1999) 139-157.
4. Nanociencia y nanotecnología - Universidad Veracruzana  
<https://www.uv.mx/cienciahombre/revistae/vol23num2/.../nanociencia>

#### **4. Nanomedicina**

Como es sabido, la actividad farmacológica de cualquier principio activo depende, ante todo, de la naturaleza de su interacción con el tejido u órgano específico. Para que el efecto farmacológico se produzca, es necesario, en primer lugar, que el fármaco llegue en cantidad suficiente al tejido dañado. Una adecuada formulación de la sustancia activa podría contribuir a su eficaz acumulación en el lugar de acción con una despreciable circulación sistémica. Por este motivo, la preparación de medicamentos es un campo fundamental dentro de las ciencias farmacéuticas, que se nutre de las contribuciones de la Ingeniería y Ciencia de los Materiales, Ciencia de los Polímeros y Bioquímica, entre otras áreas de conocimiento. Cuando un medicamento es administrado a un paciente, el fármaco contenido en él, debe atravesar una serie de barreras biológicas hasta llegar a la circulación sistémica y hacerse efectivo en el lugar de acción (1,2).

Los sistemas de liberación modificada de fármacos mejoran la farmacoterapia convencional al permitir controlar la duración del efecto farmacológico. El fármaco se puede mantener durante tiempos mayores en circulación sistémica pero sigue teniendo una biodistribución sistémica incontrolada. Ésta, es la responsable de la aparición de efectos adversos en numerosos tejidos sanos; sin contar con que la concentración final alcanzada por el fármaco en la región específica puede ser tan baja que el efecto terapéutico finalmente conseguido sería muy pobre o prácticamente nulo (3,4).

Para solventar todos estos problemas, y así mejorar la calidad de vida de los pacientes, desde los años 80 numerosas investigaciones se han centrado en el desarrollo de los sistemas coloidales para el transporte de fármacos (4).

Las aplicaciones de la nanotecnología para tratamientos, diagnóstico, monitoreo y sistemas de control biológico es lo que ha sido nombrado por The National Institute of Health como "nanomedicina".

El diagnóstico temprano se considera una de las metas más importantes en medicina. Una vez que se dispone del diagnóstico médico completo, es preciso un tratamiento adecuado para el paciente, y tratando siempre de minimizar los efectos colaterales (1).

Algunas de las áreas en la asistencia sanitaria y la medicina que se espera progresen gracias a la nanotecnología son el diagnóstico médico con exámenes a nivel minúsculo y el diagnóstico por imágenes con el uso de agentes dirigidos para obtener imágenes de forma precisa tales como partículas cuánticas funcionales. La tecnología para la liberación de fármacos se verá revolucionada con los sistemas de liberación por nanoingeniería, que controlarán de forma exacta la dosis y el tiempo de liberación con la ayuda de nanopartículas y nanodispositivos. Las enfermedades podrán ser identificadas utilizando biomarcadores, que interactúan con las moléculas relacionadas con la enfermedad presente en la sangre, en los fluidos corporales o en los tejidos (5).

Otra área interesante es el diagnóstico por imagen, la cual se considera una atractiva aproximación para observar patología tisular y puede ser utilizada para aplicaciones quirúrgicas y también para identificar tejido en diferentes estados de la enfermedad.

La nanotecnología ha proporcionado medios para diseñar sistemas de liberación de fármacos que pueden transportar medicamentos más efectivamente y mejorar la liberación del fármaco al objetivo elegido. Los sistemas de liberación pueden ser desarrollados utilizando nanoestructuras.

Por ejemplo las nanopartículas magnéticas son multi-funcionales en el sentido de que pueden ser utilizadas como sistemas de diagnóstico al igual que como sistemas de liberación de fármacos dirigidos. Esto es una atractiva aproximación para el diagnóstico, la imagen y el tratamiento consiste en aumentar la superficie de contacto (funcionalizar) de las nanopartículas magnéticas y dirigir las a un tejido específico con la ayuda de un campo magnético de alto gradiente y después utilizar

un pulso de radiofrecuencia para liberar los fármacos contenidos en ellas. Así como también se pueden reducir los efectos adversos. (6,7).

Entonces se puede decir que la nanomedicina es una de las vertientes más prometedoras en los nuevos avances tecnológicos de la medicina.

En resumen, la nanomedicina es una rama de la nanotecnología que permitirá la posibilidad de curar enfermedades, a nivel celular y molecular. Se considera que determinados campos pueden ser objeto de una auténtica revolución especialmente: monitorización, reparación de tejidos, control de la evolución de las enfermedades, defensa y mejora de los sistemas biológicos humanos, diagnóstico, tratamiento y prevención, alivio del dolor, prevención de la salud, administración de fármacos a las células entre otros. Todos ellos constituirán nuevos avances en la medicina que la posicionaran en una nueva era científica y asistencial (2).

## REFERENCIAS

1. Nanotecnología y nanomedicina: un nuevo horizonte para el diagnóstico y tratamiento médico. Arch SocEspOftalmol v.82 n.6 Madrid jun. 2007
2. Nanomedicina - Euroresidentes  
[www.euroresidentes.com/.../nanotecnologia/diccionario/nanomedicina.htm](http://www.euroresidentes.com/.../nanotecnologia/diccionario/nanomedicina.htm)
3. Nanomedicine: current status and future prospects, Murray, J. C., and Moghimi, S. M. (2003) Endothelial cellstherapeutic targets in cancer: new biology and novel delivery systems. Crit. Rev. Ther. DrugCarrierSyst. 20, 139–152
4. Estrategias para el transporte de fármacos basadas en el efecto de permeación y retención aumentada. Arias, J.L. [farmacia.ugr.es/ars/ars\\_web/ProjectARS/pdf/642](http://farmacia.ugr.es/ars/ars_web/ProjectARS/pdf/642).
5. Nanomedicina: aplicación de la nanotecnología en la salud  
[www.amgen.es/BiotecnologiaAplicada9/Nanomedicina.html](http://www.amgen.es/BiotecnologiaAplicada9/Nanomedicina.html)
6. Atsarkia Critical RF Journal of magnetism and Magnetic materials , 2009 ; 321:3198-202
7. Balivlada S.A A/C Magnetic Hypertermia of melanoma.

## **5. Sistemas nanométricos con propiedades magnéticas**

Las estructuras en nano-dimensiones se cree promuevan la generación de nuevos mecanismos de suministro de los fármacos. Las nanoestructuras tendrían la ventaja de ser capaces de evitar el sistema inmune y de atravesar algunas barreras que el cuerpo utiliza para evitar la penetración de sustancias extrañas o no deseadas; barreras como la hemato-encefálica y la pared del tracto gastrointestinal. Se considera que los compuestos farmacéuticos reformulados como nanopartículas también podrían ser biológicamente más activos, debido a su área superficial grande que podría aumentar su biodisponibilidad.

Algunas empresas farmacéuticas han empleado las técnicas para nanoencapsular fármacos. Las nanocápsulas podrían ser dotadas de funciones específicas (funcionalizadas) para adherirse o unirse a ciertas partes del organismo. Más aun, podrían diseñarse de tal manera que fueran activadas por un disparador externo, por ejemplo un pulso magnético o ultrasonido; o incluso interno como temperatura, pH, fuerza iónica o algunas enzimas.

Los materiales más usados para elaborar nanomedicamentos están formados por polímeros, lípidos y/o materiales inorgánicos. En la última década se ha tendido a formar nanocompuestos híbridos, formados por dos materiales diferentes y aprovechar las cualidades de cada uno de ellos.

Entre los materiales inorgánicos han cobrado gran interés aquellos con propiedades de superparamagnetismo, ya que los materiales magnéticos en la escala de los nanómetros exhiben propiedades únicas. Por ejemplo, las partículas magnéticas, bajo un cierto tamaño crítico, presentan magnetización uniforme, lo que se conoce como monodominio. En contraposición, partículas de tamaño mayor presentan una estructura magnética de multidominios. Las nanopartículas



magnéticas permiten una amplia gama de aplicaciones, como son la biología y la medicina a través de ferrofluidos, entre otros.

Además, debido a estos efectos de tamaño, algunos materiales que no son ferromagnéticos en estado masivo pasan a tener un comportamiento típico de materiales superparamagnéticos cuando se encuentran en forma de nanopartículas. De esta manera las nanopartículas magnéticas tienen aplicaciones en el campo de la biomedicina, principalmente como agentes de contraste para resonancia magnética de imagen (MRI) y como sistema de liberación modificada de fármacos.

Las ventajas de estos nanosistemas son la disponibilidad de una gran área superficial y la posibilidad de diseñar nanosistemas multi-funcionales. Por ejemplo, las nanopartículas magnéticas son multi-funcionales en el sentido de que pueden ser utilizadas como sistemas de diagnóstico al igual que como sistemas de liberación de fármacos dirigidos. Una atractiva aproximación para el diagnóstico, la imagen y el tratamiento consiste en funcionalizar la superficie de las nanopartículas magnéticas y dirigir las a un tejido diana específico con la ayuda de un campo magnético de alto gradiente y, entonces, utilizar un pulso de radiofrecuencia para liberar los fármacos contenidos en ellas. La funcionalidad de las nanopartículas magnéticas ha incrementado drásticamente, sus posibles aplicaciones dentro del área clínica y la medicina humana y como ejemplo se tienen los ferrofluidos como agentes de contraste (Resonancia magnética). También se han utilizado para estudios clínicos de terapia contra el cáncer en medicina veterinaria y humana, atacando tumores con campos magnéticos externos(1).

Sin duda uno de los campos con mayor desarrollo de nanopartículas magnéticas es el uso como agentes de contraste dentro de la imagenología.

La imagenología médica proporciona información anatómica, además permite analizar una amplia variedad de procesos que se pueden derivar de las imágenes médicas, tales como la difusión, la inflamación y la angiogénesis. Los agentes de contraste son un requisito en algunas técnicas de imagen, ya que ayudan a facilitar la adquisición de nuevos datos y agentes con contraste mejorado. Los materiales

magnéticos o superparamagnéticos tienen buen contraste en las imágenes de resonancia magnética (2). En este trabajo se tiene interés en Resonancia Magnética de imagen (MRI), debido al empleo de nanopartículas para su mejor funcionamiento y las ventajas que presenta, destacando el que opera en tiempo real. La Resonancia Magnética de Imagen (MRI) es una herramienta de gran utilidad para el diagnóstico médico(3). La resonancia magnética puede ser medible en presencia de campos magnéticos intensos, y su detección depende de la relación entre el pequeño momento magnético del protón y del altísimo número de protones presentes en los tejidos biológicos (4). Las MRI pueden clasificarse de acuerdo con sus vías de relajación, siendo T1 el tiempo de relajación longitudinal y T2 el tiempo de relajación transversal. T1 y T2 están relacionados con el efecto de contraste en la imagen, y tienen como objetivo ayudar a aclarar las imágenes para permitir una mejor interpretación. Las imágenes de tipo T1 permiten detectar imágenes claras de la estructura del tejido bajo estudio, mientras que las imágenes de tipo T2 permiten divisar anomalías en el tejido, las cuales aparecen resaltadas en tono brillante respecto al tejido sano de fondo (5). En las imágenes tipo T1 se suele utilizar un compuesto a base de gadolinio (Gd), para las imágenes tipo T2 se emplean nanopartículas magnéticas como el óxido de hierro ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) (3). Las SPIONs (Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles) son las más usadas como agentes de contraste (6) y fueron las primeras en ser utilizadas para tal fin en el hígado. La inclusión de las partículas magnéticas en los tejidos permite detectar una señal muy intensa mediante un escáner de resonancia magnética (7). El agente de contraste más utilizado para las MRI es un complejo que contiene Gd, pero tiene la desventaja de acumularse en el hígado, por lo que permite obtener imágenes sólo por un corto período de tiempo, por tanto es necesario aplicar varias dosis de Gd para habilitar un efecto duradero. Otras desventajas de los gelatos de Gd son los tiempos cortos de circulación sanguínea, la pobre sensibilidad de detección y problemas de toxicidad por lo que el desarrollo de SPIONs (Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles) pretende ser una mejora para las imágenes de T2 (5).

## 5.1. Elaboración y caracterización de nanopartículas magnéticas

Las Nanopartículas Magnéticas son partículas sintéticas de óxidos metálicos (Fierro, Oro, Cobre, Aluminio, Plata, etc.) Con un tamaño de partícula entre 10-1000 nm, las cuales pueden ser acompañadas de un recubrimiento orgánico o inorgánico. Estas partículas pueden ser dispersadas en un líquido, normalmente agua, y sufrir una modificación para cumplir con diferentes objetivos:

- Estabilizar las nanopartículas en una suspensión biológica con un pH cercano a 7.4 y a altas concentraciones de sal, 2)
- Proveer de grupos funcionales en la superficie de las nanopartículas para posteriores derivaciones, y finalmente
- Impedir el ataque inmediato del sistema retículo endotelial (1).

Los óxidos de hierro son el material más investigado para fines biomédicos, gracias a su gran compatibilidad con respecto a otros materiales magnéticos, tanto en su estado puro como oxidado. Existen varios tipos de óxidos de hierro en la naturaleza y que pueden ser preparados en el laboratorio, hoy en día solo la maghemita ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) y magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) son capaces de cumplir las necesidades requeridas para aplicaciones biomédicas. Estos requerimientos incluyen momentos magnéticos suficientemente altos, estabilidad química en condiciones fisiológicas y baja toxicidad, sin mencionar lo fácil y económico de los procedimientos de síntesis disponibles para la preparación de estos materiales. El grado de cristalinidad, así como la dispersibilidad en términos de tamaño y forma de la NP son parámetros críticos que afectan su rendimiento en técnicas terapéuticas y de diagnóstico, como la obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI) e hipertermia(8).

Para obtener nanopartículas de magnetita de manera artificial existen diferentes métodos de síntesis entre los cuales se encuentran:

I.- Síntesis hidrotérmica de la magnetita, la cual se produce a partir de una solución de  $\text{FeCl}_2$  que se calienta hasta una temperatura cercana a los  $70\text{ }^\circ\text{C}$ , que se trata con  $\text{NaNO}_3$  como agente oxidante en el medio básico, siendo necesario eliminar el oxígeno en todo momento del proceso con flujo constante de nitrógeno para evitar la sobreoxidación de los iones  $\text{Fe}^{2+}$ . En soluciones moderadamente alcalinas ( $\text{pH}=8$ ), la oxidación de  $\text{Fe}^{2+}$  genera como producto intermedio al  $\text{Fe}(\text{OH})_2$ , y el producto final suele ser magnetita aunque también se puede obtener maghemita ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) debido a la oxidación de  $\text{Fe}^{2+}$ (9).

II- Método de descomposición térmica involucra que en la reacción se coloque acetilacetonato de hierro III ( $\text{Fe}(\text{acac})_3$ ) en 1,2-hexadecanediol, ácido oleico, oleilamina, fenil éter y se ponga a reflujo a  $265^\circ\text{C}/1\text{h}$ , utilizando atmósfera de argón obteniendo al final del proceso un tamaño de partícula alrededor de  $6\text{nm}$ (3, 10)

III- Método de coprecipitación: consiste en colocar sales con iones  $\text{Fe}^{2+}$  y  $\text{Fe}^{3+}$  en un medio alcalino, posteriormente se somete a otro proceso para garantizar ya sea el tamaño de partícula o la estabilidad de nanopartículas, en la Tabla1 se pueden observar a grandes rasgos las condiciones de síntesis que se han utilizado en diferentes investigaciones para obtener tamaños de partícula entre  $8$  y  $12\text{ nm}$ .

A continuación se presenta un cuadro realizado por Pedro Javier Salas Ambrosio, en su tesis para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo, en la Facultad de Estudios Superiores de Zaragoza de la UNAM, en junio del 2013, en donde realizó la síntesis de nanopartículas magnéticas por el método de coprecipitación .

**Tabla 1.**

**Síntesis por el método de coprecipitación. Se muestran las condiciones más destacables en las que se lleva la síntesis y el tamaño de partícula obtenido al final del proceso**

Primer paso				Segundo paso		
Reactivos	Agitación	T (°C)	Atmosfera	Condiciones		Tamaño
NH <sub>4</sub> OH 2M	Magnética	Ambiente	Ambiente	HNO <sub>3</sub> 1M agitar/lavar, (repetir 7 veces)		12 nm
NH <sub>4</sub> OH 25%	Magnética	Ambiente	Ambiente	Reflujo/1h en HNO <sub>3</sub> 0.8M, Fe(NO <sub>3</sub> ) 0.21M	Diálisis HNO <sub>3</sub> 0.01M	9 nm
NaOH 1.5 M	Magnética	Ambiente	N <sub>2</sub>	Lavar con HCl 0.01M		60 Å
NH <sub>4</sub> OH 10%	Mecánica 2000 rpm	70 /7500 rpm	Ambiente	Lavar con agua Peptizar: ác. oleico keroseno (aceite comestible)	Calentar 70-75 °C/450 rpm/6 h	10 nm
Primer paso				Segundo paso		
Reactivos	Agitación	Temperatura (°C)	Atmosfera	Condiciones		Tamaño
NaOH 0.1M	2230rpm/30 m	Ambiente	Ambiente	Lavar con HCl 0.01M x 5	Peptizadas agua	6 nm
HCl 1N 10 mL, KOH 90 mL 1N	Magnética	Ambiente	N <sub>2</sub>	Ácido perclórico 2M reflujo/1 h	TMAH, HNO <sub>3</sub> 2M, lavar acetona, peptizar	8 nm
PVP, FeCl <sub>3</sub> tolueno FeSO <sub>4</sub> NaOH 20%	Magnética/ 12 h	20	Ambiente	Lavar con agua destilada y etanol		13 nm
HCl 0.2% NH <sub>3</sub> 25%	Cte 10 min	Ambiente	Ambiente	Lavar con agua.	Recubrimiento con oro	180 nm
NH <sub>4</sub> OH	Magnética	80	N <sub>2</sub>	Acido 3-tiofenacético/acetonitrilo 2M/agitación 30 min	KMnO <sub>4</sub> 2x10 <sup>-3</sup> M /80°C/30 m, lavar EtOH x 5	10-12 nm
HCl 1N 10 mL, KOH 90 mL 1N	Magnética	Ambiente	N <sub>2</sub>	Ácido perclórico 2M reflujo/1 h	Acido cítrico 1.5 g/L, Neutralizar, Diálisis /2 días	8 nm (22 nm por DLS)
NaOH 1M	Magnética	Reflujo/4 h	Ambiente	Lavar con etanol		8 nm
HCl 2M, NaOH 2M	Vigorosa/30 min	Ambiente	Ambiente	Agitación HNO <sub>3</sub> 2M, Fe(NO <sub>3</sub> ) 0.3M	Lavar con acetona, suspender en agua.	8 nm
NH <sub>4</sub> OH 28%	Magnética	Ambiente	N <sub>2</sub>	Acido cítrico 2 M/ 1 h	Lavar con agua	9 nm
NH <sub>4</sub> OH 25%	Magnética	80	Ambiente	Na Cit 5x10 <sup>-3</sup> mol	Lavar con agua	260 nm

Observando entonces lo anterior se puede decir que el método más rápido, económico y más reportado es el de coprecipitación.

Una vez que las nanopartículas magnéticas son sintetizadas, el siguiente paso es la caracterización, esto se puede llevar a cabo mediante diversas técnicas, dentro de las cuales destacan: TEM (Microscopio Electrónico de Transmisión), HRTEM (Microscopio Electrónico de Alta Resolución), XRD (Difracción de Rayos X), AFM (Microscopía de Fuerza Atómica), SEM (Microscopio Electrónico de Barrido). Estas técnicas permiten conocer el tamaño de las nanopartículas y la dispersión o estructura de los átomos que se aglomeran formando dichas nanopartículas.

Independientemente de la complejidad estructural que las nanopartículas magnéticas puedan tener en función de su aplicación, son sus propiedades magnéticas el hecho distintivo que permite actuar sobre ellas desde el exterior.

Resulta imprescindible la caracterización de sus propiedades magnéticas a lo largo de su proceso de producción, y en diversos momentos durante la experimentación para el desarrollo de las diversas aplicaciones. En el caso de las nanopartículas magnéticas utilizadas en aplicaciones biomédicas es necesario realizar la caracterización de estas propiedades o su respuesta a los campos magnéticos. La magnetometría SQUID (Superconducting Quantum Interference Device), Dispositivo Superconductor de Interferencia Cuántica, se emplea habitualmente para la obtención de curvas de imanación y para el estudio de la dependencia térmica de la temperatura.

Los materiales magnéticos son caracterizados por la presencia de un momento magnético diferente de cero, este es generado por los electrones no apareados que generan dominios magnéticos en la red cristalina y la interacción de estos da lugar al efecto magnético macroscópico que se puede medir. Dependiendo de la respuesta magnética observada, es posible clasificar a los materiales magnéticos según su comportamiento de muy diversas formas, dentro de las que destacan los materiales paramagnéticos, ferromagnéticos, y antiferromagnetos, sin embargo, dicho comportamiento es altamente dependiente del tamaño del dominio magnético, tamaño de partícula(11).

Las propiedades magnéticas que caracterizan a todos los materiales magnéticos son: ferromagnetismo, diamagnetismo, y paramagnetismo.

- a) **Ferromagnetismo:** Es un fenómeno físico en el que se produce un ordenamiento magnético, de todos los momentos magnéticos de una muestra, en la misma dirección(12).
- b) **Diamagnetismo:** El diamagnetismo es una propiedad de los materiales que consiste en ser repelidos por los imanes. Es lo opuesto a los materiales ferromagnéticos los cuales son atraídos por los imanes.
- c) **Paramagnetismo:** Un material paramagnético se caracteriza por la orientación al azar de sus dipolos magnéticos, los cuales solo pueden estar alineados en presencia de un campo magnético externo y a lo largo de toda su dirección(4, 12, 13).

Existen tres parámetros principales para describir la fuerza y la magnetización de un material los cuales son: 1) Coercitividad ( $H_c$ ) este parámetro significa la energía mínima para la inversión de la magnetización. 2) Saturación de la magnetización ( $M_s$ ) la cual indica el valor máximo de la magnetización que el material puede alcanzar bajo el efecto de campos lo suficientemente altos y 3) Remanente de magnetización ( $M_R$ ) este indica la magnetización residual al aplicar un campo cero.

Las dimensiones reducidas de las partículas, junto con las nanoestructuras formadas, hacen que los sistemas granulares presenten una rica variedad de propiedades físicas interesantes una de ellas es el superparamagnetismo(14).

Este nombre fue introducido por Bean y Livingston por la analogía con sistemas paramagnéticos. La primera suposición de la teoría superparamagnética es la de considerar que los momentos magnéticos atómicos en el interior de una partícula se mueven coherentemente, o sea, que el momento magnético total puede ser representado por un único vector clásico de magnitud  $\mu = \mu_{at}N$ , donde  $\mu_{at}$  es el momento magnético atómico y  $N$  es el número de átomos magnéticos que conforman dicha partícula. En el caso más simple una partícula muy pequeña tendrá una dirección preferencial llamada eje de fácil magnetización (también

conocido como eje fácil), que es la dirección donde preferentemente se hallará el vector momento magnético. Como ejemplos intuitivos se puede pensar en una aguja magnetizada, donde el momento magnético estará preferentemente a lo largo de la misma, o en los casos de películas, donde la magnetización prefiere orientarse a lo largo del plano del mismo (en el caso de campos magnéticos débiles). Por otra parte presentan una magnetización por debajo de la temperatura de Curie, lo que en términos de paramagnetismo es imposible, pues se necesita sobrepasar esta temperatura para lograr magnetizar un material paramagnético. Dado que, para orientar magnéticamente los espines de los átomos de hierro en la nanopartícula resulta fácil es posible acercar un campo magnético alterno para generar un incremento en la temperatura circundante a la nanopartícula, debido a ésta propiedad son aprovechadas en el campo de la medicina para el tratamiento de cáncer por hipertermia puesto que las células tumorales son susceptibles a cambios ligeros de temperatura(15).

La colocación de óxidos de hierro súper paramagnéticos bajo campos magnéticos de corriente alterna, voltea al azar la dirección de magnetización entre las orientaciones paralelas y antiparalelas lo que permite la transferencia de energía para las partículas en forma de calor, una propiedad que se puede utilizar in-vivo para aumentar la temperatura de los tejidos del tumor para destruir las células patológicas por hipertermia. Las células tumorales son más sensibles al aumento de temperatura que las sanas (16), esto ha sido propuesto para ser uno de los enfoques principales a la terapia de cáncer con éxito en el futuro.

## **5.2. Impacto en la salud y destino en el organismo**

### **Impacto en la salud**

El diagnóstico temprano se considera una de las metas más importantes en la medicina. Una vez que se dispone del diagnóstico médico completo, es preciso un tratamiento adecuado para el paciente. El progresivo aumento que se observa de graves dolencias como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, o las enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer y Parkinson) para las que no



existen tratamientos definitivos, hacen necesarios nuevos métodos de diagnóstico terapéutico más rápidos, eficaces y específicos que los actuales y que además reduzcan al máximo los costos implicados. La nanomedicina promete resolver algunos de estos grandes retos mediante la capacidad de detectar de forma temprana la presencia de enfermedades (como el cáncer) o la capacidad de regenerar los órganos y tejidos que estén dañados dentro del organismo, proporcionando un diagnóstico temprano, una terapia adecuada y un seguimiento posterior efectivo para la evolución del paciente. En un futuro próximo se podrá incluso disponer de tratamientos individualizados a distancia en el propio hogar o lugar de trabajo del paciente. La nanomedicina agrupa tres áreas principales: el nanodiagnóstico, la liberación controlada de fármacos (nanoterapia) y la medicina regenerativa. El nanodiagnóstico consiste en el desarrollo de sistemas de análisis y de imagen para detectar una enfermedad o un mal funcionamiento celular en los estudios más tempranos posibles tanto *in vivo* como *in vitro*. La nanoterapia pretende dirigir nanosistemas activos que contengan elementos de reconocimiento para actuar, transportar y liberar medicamentos exclusivamente en las células o zonas afectadas, a fin de conseguir un tratamiento más efectivo, minimizando los efectos secundarios. La medicina regenerativa tiene como objetivo reparar o reemplazar tejidos y órganos dañados aplicando herramientas nanotecnológicas.

Alguna de las áreas en la asistencia sanitaria y la medicina se espere progresen gracias a la nanotecnología, son el diagnóstico médico con exámenes a nivel minúsculo y el diagnóstico por imágenes con el uso de agentes dirigidos para obtener imágenes de forma precisa tales como partículas cuánticas funcionales.

La tecnología para la liberación de fármacos se verá revolucionada con los sistemas de liberación por nanoingeniería, que controlaran de forma exacta la dosis y el tiempo de liberación del principio activo con la ayuda de nanopartículas y nanodispositivos (17).

Sin embargo es necesario conocer el comportamiento de estos nanosistemas en el organismo, así como su destino final y farmacocinética para poder determinar el

impacto en la salud y poder comparar las ventajas frente a los posibles inconvenientes.

### **Destino y farmacocinética.**

Es importante conocer la distribución y el destino final de las nanopartículas magnéticas en el organismo, ya que no solo deben servir para sanar y diagnosticar, sino que hay que asegurarse que no conlleven a un daño. Por eso es necesario preguntarse sobre la degradación y/o permanencia de estos sistemas dentro de un organismo vivo.

Algunos estudios han sido llevados a cabo usando trazadores isotópicos como  $^{59}\text{Fe}$ , mostrando que después de 30 de su administración intravenosa las nanopartículas se mantienen al 50% en sangre, mientras que la otra mitad es captada por el sistema fagocítico mononuclear y en 5 días son metabolizadas por los lisosomas de los macrófagos y aparece el trazador en los glóbulos rojos(18). Otros estudios indican como destino prioritario el sistema linfático(19, 20) abdominal, más no en el interior de los linfocitos, lo que indica un paso transcápilar(21) que es facilitado si se usan macrófagos como vehículos de las nanopartículas(22). En general el destino es bazo, pulmón e hígado, más no cerebro y baja permanencia en sangre(23), aunque a este respecto existe información confrontada entre diferentes autores y que tiene que ver con la composición de la superficie, así como del tamaño(24-26). En ocasiones se ha observado el paso de estas nanopartículas a través de la barrera hematoencefálica(27, 28) u otras barreras fisiológicas (29), así como procesos endocíticos mediados por receptores que favorecen la internalización celular(30). No obstante, este fenómeno depende de las características superficiales de las nanopartículas, así como del tipo de células involucradas(31).

La posibilidad de guiar estas nanopartículas mediante un campo magnético alterno ha llevado a disminuir considerablemente la distribución sistémica de las mismas, aumentando la acumulación en el lugar de acción y disminuyendo efectos indeseados(32-35), además si la velocidad de administración es lenta se logra un

mayor volumen de distribución en la zona tumoral debido a una disminución en la tensión de cizalla de la pared(36), la cual todavía se ve más favorecida por un efecto posterior de hipertermia(37).

En conclusión, una vez en el torrente sanguíneo, los nanomateriales pueden ser transportados alrededor del cuerpo y ser absorbidos por los órganos y tejidos, incluyendo el cerebro, corazón, hígado, riñones, bazo, médula ósea y el sistema nervioso. Esta distribución depende totalmente de las propiedades superficiales de las nanopartículas. Además, si se revisten o protegen las nanopartículas con distintos tensoactivos (incluso la concentración de éstos últimos puede influir totalmente en su distribución), pueden hacer que las nanopartículas se dirijan a un órgano específico, o que los macrófagos no las reconozcan como cuerpos extraños, o todo lo contrario: que se reparta homogéneamente o que los macrófagos ataquen esas nanopartículas eliminándolas del torrente sanguíneo.

Es indispensable llevar a cabo estudios farmacocinéticos para conocer el destino, la permanencia de estos sistemas desde el organismo y la eliminación, considerando que variables como tamaño, forma y características de la superficie dictan este comportamiento(38), de igual modo la captación celular debe ser llevada a cabo para cada tipo de células(39).

### **5.3 Toxicidad**

La nanotoxicología es el estudio de la toxicidad de los nanomateriales, nanopartículas y nanocompuestos. Debido a los efectos cuánticos del pequeño tamaño y la gran superficie en relación al volumen, los nanomateriales tienen propiedades únicas en comparación con sus propiedades cuando son más grandes.

Los nanomateriales, incluso cuando se hacen de elementos inertes como el oro, se vuelven muy activos en dimensiones nanométricas. Los estudios nanotoxicológicos tienen por objeto determinar si son perjudiciales, y en qué medida estas

propiedades pueden ser una amenaza para el medio ambiente y para los seres humanos.

Algunas nanopartículas parecen ser capaces de trasladarse de su sitio de deposición a cualquier órgano del cuerpo, incluso el cerebro. Sin embargo estudios en ratones de nanopartículas magnéticas de 50 nm por vía intraperitoneal han mostrado inocuidad en los lugares que fueron alcanzados.

Surgen las preguntas sobre lo que sucede si las nanopartículas no biodegradables o degradables poco a poco se acumulan en los órganos del cuerpo, otra preocupación es la posible interacción o interferencia con los procesos biológicos en el interior del cuerpo. Debido a su gran área superficial, las nanopartículas, cuando se exponen a los tejidos y líquidos, se adsorben inmediatamente sobre casi cualquier superficie. Esto puede, por ejemplo, afectar a los mecanismos de regulación de las enzimas y otras proteínas.

A diferencia de las partículas más grandes, los nanomateriales pueden ser absorbidos por la mitocondria y el núcleo de la célula. Los estudios demuestran el potencial de los nanomateriales para causar mutaciones del ADN e inducir daños estructurales a las mitocondrias, incluso con resultado de muerte celular.

Podrían surgir efectos perjudiciales por el uso de la nanotecnología como resultado de la composición química de las nanopartículas, las características de los productos hechos de ellos, o los aspectos de los procesos de fabricación que se utilizan para generarlos. La gran área superficial y la reactividad asociada de algunas nanopartículas pueden facilitar el transporte amplio en el medio ambiente como consecuencia de una mayor persistencia, o pueden afectar los sistemas biológicos de las interacciones con el material celular. En el caso de los nanomateriales, el tamaño importa, y podría facilitar y exacerbar efectos causados por la composición de los propios materiales.

Pero la interacción entre las nanopartículas magnéticas y las células humanas a nivel subcelular se encuentran solo en un principio en lo que se refiere a estudios de investigación todavía falta mucho por hacer en este campo.

A pesar de que estos resultados sobre las nanopartículas magnéticas fueron tan prometedores, también se han encontrado serias dificultades en el transporte de fármacos por portadores magnéticos. Estas limitaciones incluyen 1) la posibilidad de embolia debido a la acumulación de portadores magnéticos, y 2) la toxicidad de los portadores magnéticos. Sin embargo, resultados preclínicos y experimentales recientes indican que aún es posible vencer estas limitaciones.

Todo lo anterior es basado en una serie de artículos de investigación llevados a cabo desde el 2005 hasta la fecha, mismos que son comentados posteriormente.

En estudios realizados en ratas mediante administración intracerebral de nanopartículas magnéticas demuestra ser no neurotóxico, sin daño cerebral ni cambios en la mielina(40). Incluso en aquellos casos en los que las nanopartículas, 50nm y recubiertas de silica, atraviesan membranas (BHE) y son encontradas en cerebro, han demostrado su inocuidad al ser administradas por vía intraperitoneal en ratones y ratas.(41, 42) Sin embargo otros estudios en ratas mostraron la importancia de la dosis administrada ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$  de 30nm) en este caso por vía oral durante 28 días con repetición diaria. Ya que bajas dosis ( 30 mg/Kg/día) no llevaron a efecto alguno, mientras que altas dosis (1000mg/Kg /día) mostraron inhibición de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  y  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasas en cerebro, así como de acetil colinesterasa, indicando que tanto la transmisión sináptica como la conducción nerviosa fueron afectadas(5) sin embargo no hubo casos de muerte. Otros cambios enzimáticos fueron observados en diferentes tejidos, tales como sangre, bazo, hígado y riñón; mostrando además zonas focales de necrosis. Sin embargo, corazón y cerebro no mostraron daños en su anatomía. Además al comparar estos datos con  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  de tamaño alrededor de 5 micrometros, el daño disminuye considerablemente(43).

Cuando las nanopartículas son administradas por vía intravenosa en ratones ((150  $\mu\text{mol/kg}$  of Fe) se observa un pico a las 6h tras inyección que declina para llegar a un aclaramiento total a los 7 días en riñón, bazo y cerebro, mientras que se mantienen 3 semanas en hígado. Sin embargo no hay evidencia de daño irreversible (44), aseverando así la baja toxicidad de las nanopartículas magnéticas.

En administración intratraqueal de nanopartículas de carga negativa y 36 nm de tamaño se observó que no hubo toxicidad pulmonar por debajo de una administración de 1.8 mg/Kg, mostrando un  $t_{1/2}$  en pulmón de 14.4 h y una  $t_{1/2}$  en orina de 24.7 h, siendo eliminadas por filtración glomerular principalmente(45).

Raju et al (46) demostraron la inocuidad de nanopartículas magnéticas administradas vía intraocular en ratas si éstas son de tamaño alrededor de 50 nm, pero pueden causar disminución de la viabilidad celular si son del tamaño de 4 micras

Con la finalidad de entender la toxicidad dependiendo de la vía de administración ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$  de 20-35 nm), se hicieron estudios comparando la vía oral, intravenosa e intraperitoneal en ratones (vía oral, dosis de 2 104.8 mg/kg and a volumen of 40 ml/kg, n=30), inyección intravenosa (dosis total de 438.5 mg/kg y a volumen de 25 ml/kg, n= 30) y inyección intraperitoneal (con dosis total de 1 578.6 mg/kg y a volumen de 30 ml/kg, n=30) grupos) dando seguimiento por 14 días. No hubo edema, ni degeneración, ni necrosis en hígado, bazo, riñón, corazón ni pulmones (47).

Estudios publicados para disminuir la toxicidad aguda de las nanopartículas han sido informados en ratones.  $\text{F}_2\text{O}_3$  nanopartículas recubiertas con Poli DL-lactico, muestran LD50 de 2000mg/Kg por vía oral contra 231.7-558.9 mg/Kg por vía intravenosa(48). En otros trabajos parecidos, recubren las partículas con carbón y tras una dosis de 80mg/kg de rata por vía intravenosa obtienen una LD50 de 203.8mg/kg, y leves efectos secundarios después de 14 días de seguimiento, en la función hepática, renal y hematológica (49).

El recubrimiento de las nanopartículas es una técnica bastante usada para disminuir su toxicidad, Tate et al(50) recubrieron con dextrano tras 14 días de seguimiento por inyección(.6 mg Fe/raton, 1.8 mg Fe/raton, y 5.6 mg Fe/raton) concluyeron que se observaba deposición primera en hígado y bazo y ligeros incrementos de enzimas hepáticas; más no hubo daño sistémico, toxicidad local o enfermedad. Otros estudios hechos *in vivo* y en cultivos celulares HepG2 mostraron la superioridad del dextrano sobre la sucrosa y el gluconato como agentes de recubrimiento para disminuir la ingesta celular y el acumulo de las nanopartículas(51). También se ha estudiado el recubrimiento con silica en la proliferación de osteoblastos y en la secreción de colágeno por los mismos, mostrando una disminución del 20% en la proliferación celular pero no afectando la secreción del colágeno, lo cual indica baja toxicidad *in vitro*(52), en particular dependiendo de la concentración de las nanopartículas siendo idóneo 25 microgramos/mL(53), partículas similares fueron probadas en cultivos de BEAS-2B simulando flujo de aire con el sistema magnético y se descubrió que efectivamente se evitaba el hierro soluble que podría llevar a un incremento en el estrés oxidativo(54), en comparación con partículas sin recubrir en cultivos de células endoteliales que son fagocitadas y disueltas (55, 56), pero también se pueden adicionar moléculas que eviten el daño oxidativo como ésteres de politrolox(57). Recubrimientos con PEO sobre nanopartículas magnéticas en cáncer en próstata(PC3 and C4-2), células umbilicales humanas endoteliales mostraron que la toxicidad disminuye al incrementar el peso molecular del PEO(58). De igual modo el recubrimiento con PVA ha mostrado inocuidad, indicando que al aumentar el radio PVA/nanopartículas y crecer así el radio hidrodinámico de la partícula disminuye la toxicidad(59). La decoración de nanopartículas de 30 nm con tween 80 y su interacción con macrófagos murinos (J774) mostró que bajas concentraciones (25-200microgr/mL) y bajos tiempos de exposición (3h) no causan muerte celular, pero 6h de dosis entre 300-500 microgramo/mL reducen la viabilidad celular al 55-65%, indicando así la importancia de la administración de bajas dosis(60)

Otros recubrimientos con PEGfumarato(61) o polisacáridos(62) como el quitosán(63) han llevado a resultados similares al respecto de la disminución de la toxicidad.

No se han reportado datos de mutagenicidad, teratogenicidad(64) o genotoxicidad(65), aunque si se ha observado un mayor efecto en daño de DNA para pequeñas nanopartículas de superficie positiva(66, 67). Tampoco se ha observado un efecto tóxico debido a la forma, como el caso de los nanocilindros(200nm de diámetro y entre 1 y 10 micras de longitud) en fibroblastos de ratón(68) o los nanoalambres (200nm de diámetro y 40 micras de longitud)(69).

Se concluye también que el bazo, el hígado y el pulmón suelen ser los destinos prioritarios de las nanopartículas magnéticas, manteniéndose en los mismos por períodos largos de tiempo, más sin embargo hay reportes de nanopartículas recubiertas con ácido dimercaptosuccinico que pasan en estos órganos de ser superparamagnéticas a no serlo, manteniendo su inocuidad(70). Además se considera que la vía hepatobiliar es la vía principal de eliminación de este tipo de sistemas.

Por otra parte, la inquietud por la posible toxicidad de estas nanopartículas ha llevado al estudio de las mismas en muy diferentes modelos celulares, tales como el corazón humano, cerebro y riñón. Haciendo hincapié en el efecto debido a las propiedades de superficie de estos nanosistemas (sin sustituir, -COOH, NH<sub>2</sub>). Solo las sustituidas por -COOH en superficie mostraron alteración de genes asociada a la respuesta de proliferación celular debido a sus propiedades ROS (especies reactivas de oxígeno). Además se encontró que cada tipo de célula tiene sus vías para desintoxicarse de las nanopartículas.

Sun, Z. et al. estudiaron nanopartículas con superficies de aminosilano o aminosilano-COOH a diferentes dosis y en presencia o ausencia de campos magnéticos, usando una línea celular de cerebro de ratón. Por debajo de 200 microgramos/mL no se observaron daños, pero por encima se redujo la viabilidad neuronal en un 50% para las aminadas y en un 20% para las carboxiladas,



independientemente del campo magnético. Las aminadas son, en general, más acumuladas. Si se administran a 100 microgramol/mL no se observa toxicidad alguna, ni en astrocitos, ni en neuronas, ni en estas otras. El campo magnético incrementa la acumulación celular(71)

Estudios con nanopartículas magnéticas conteniendo manganeso ( $MnFe_2O_4$ ) en cultivos de murineBalb/3T3. Los fibroblastos fueron expuestos a 24, 48, or 72 horas. Se observaron efectos citotóxicos significantes a concentración de 50  $\mu g/mL$  para el ensayo de MTT y 20  $\mu g/mL$  para el ensayo de colonias formadas (72).

Otros estudios con componentes del organismo, han sido llevados a cabo, siendo significativos aquellos hechos en interacciones con proteínas. MacAroff et al. demostraron que hay diferente grado de unión entre albumina humana y albumina bovina dependiendo del tipo de recubrimiento, lo cual con lleva al hecho de que es indispensable tener estos datos para conocer la biodistribución y por ende el efecto terapéutico del sistema magnético. Los estudios de macrófagos en células de carcinoma en ratón J774A no mostraron diferencias con el control (73). En la misma línea celular, Lao et al. demostraron que la toxicidad depende del número de partículas al cual son sometidas las células, no obstante las nanopartículas no mostraron más allá de un 14% de muerte celular cuando se sometieron aproximadamente a  $2.3 \times 10^{17}$  partículas de 7.6 nm embebidas en albumina(49).

En conclusión, se puede generalizar que los recubrimientos de las nanopartículas magnéticas disminuyen su toxicidad celular,(74) más son necesarios estudios complementarios sobre la degradación intracelular de las nanopartículas(75). Además el efecto sobre cada tipo de cultivo celular varía dependiendo de las características de las nanopartículas empleadas(64), como es el caso de las recubiertas con fosfolípidos pegilados(76) o aquellas con polaridad diferente en la superficie(77). También la toxicidad depende del tamaño y la distribución del mismo(78, 79), así como de la dosis y el tiempo, mostrando que nanopartículas de fierro metálico de 14nm por debajo de 400  $\mu g$  (microgramos) disminuyen la

viabilidad celular en un 50%(80), mientras que nanopartículas de 50 nm por debajo de 250 µg/ml solo disminuyen la viabilidad celular en un 10%(81). Otros factores como las características del campo magnético aplicado en presencia de nanopartículas puede modificar el efecto tóxico del sistema(82). No hay reportes de estudios a largos tiempos(83)

## **Degradación**

En el trabajo de doctorado de Gladys Amalia Ruiz Estrada se siguió la farmacocinética y biodistribución de las nanopartículas en un modelo animal de ratas Wistar. Mediante la combinación de métodos magnéticos y nomagnéticos se pudo evaluar la acumulación de las nanopartículas en hígado, bazo, pulmones y riñones y seguir su proceso de degradación a lo largo del tiempo y su influencia en determinados puntos de la ruta metabólica del hierro. Los resultados obtenidos permiten describir de forma general el proceso de biodistribución de las nanopartículas de óxido de hierro. Las nanopartículas administradas de forma intravenosa, a través de la vena de la cola, se mantienen en el torrente sanguíneo aproximadamente 10 minutos o ~ 1 h según su superficie. Estas se acumulan en órganos bien irrigados y ricos en macrófagos como el hígado, los pulmones y el bazo. El proceso de opsonización de las nanopartículas, así como su reconocimiento por las células del sistema retículo endotelial ocurre rápidamente. Las nanopartículas son incorporadas a la célula vía endocitosis y se ubican en compartimentos acídicos donde comienza su proceso de degradación, así como la activación de la ruta metabólica del hierro. Las proteínas DMT-1 y ferrireductasa median en el proceso de liberación del hierro al citosol, el cual puede seguir diferentes vías: incorporación a proteínas mitocondriales con grupos hierro-azufre, síntesis del hemo, almacenamiento en complejo con ferritina(84) o ser exportado al exterior celular. Al ser exportado a la matriz extracelular en su forma ferrosa, el hierro es rápidamente reconocido por dos proteínas (Ceruloplasmina y Hefestina) que lo oxidan para evitar la generación de radicales libres, y daños en membranas

celulares y proteínas. Este  $\text{Fe}^{3+}$  es reconocido por la apo-transferrina, que se activa a transferrina y es la proteína encargada de su transporte hasta la médula ósea (función hematopoyética) o para su almacenamiento en el hígado. No existe un gran conocimiento sobre el destino final de las nanopartículas magnéticas en un organismo vivo, pero si hay algunos estudios que demuestran cómo pueden convertirse en otras especies de hierro como ferritina mediante la incorporación de hierro exógeno.

## REFERENCIAS

1. Neuberger S. Superparamagnetic nanoparticles for biomedical application: possibilities and limitations of a new drug delivery System. *Journal of magnetism and Magnetic Materials*. 2005 293(1):483-96.
2. Mikhailova M, Kim DK, Bobrysheva N, Osmolowaky M, Semenov V, Tsalcalakos T. Superparamagnetism of magnetite nanoparticles : Dependence of Surface Modification. *Langmuir* 2004;7.
3. Moros M, Pelaz B, Lopez-Larrubia P, Garcia-Martin ML, Grazu V, De la fuente JM. Engineering biofunctional magnetic nanoparticles for biotechnological applications. *Nanoescala* 2010;2(9):1746.
4. Martinez R. Física y Química aplicadas a la informática. Buenos Aires: Thompson Learning; 2006.
5. Villafuerte L. Nanotecnología Farmacéutica. *Razon y Palabra*. 2009;68:1-20.
6. Ramstrom O. Molecularly imprinted materials. USA2005.
7. Navarra. Formas Farmaceuticas de liberación modificada y esteroisómeros. *Boletín de Información Farmacoterapéutica*. 2003;13(1):1.
8. Figuerola AD, Cerato RI. From Iron oxide nanoparticles toward advanced iron-based inorganic materials designed for biomedical applications *Pharmacological Research*. 2010;62(2):126-43.
9. Jaramillo F. Aplicaciones de la química combinatoria en la obtención de magnetitas por vía hidrotermal en presencia de cobre y cromo.: Medellín Universidad de Antioquia; 2001.
10. Barbeta V, Jardim R, Kiyohara P, Effenberger F, Rossi L. Magnetic properties of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  Nanoparticles coated with oleic and dodecanoic acids. *Journal of applied physics*. 2010;107(7).
11. Laurent S, Port DF, Roch A. Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorizations, Physicochemical Characterizations, and biological application. *ChemRev*. 2008;108(6):2064.
12. Thomas LA. Nanoparticles Synthesis for Magnetic Hyperthermia. London2010.
13. *Materiales Industriales Teoría y aplicaciones*2008.
14. Chien CL. Granular magnetic solids. *Journal of Applied Physics*. 1991;69(8):5267.
15. Knobel M, Sokolobsky L, Vargas J. Propiedades magnéticas y de transporte de sistemas nanocristalinos: Conceptos básicos y aplicaciones a sistemas reales. *Revista Mexicana de Física Experimental*. 2004;50(1):8.
16. Effati E. One-Pot synthesis of Sub-50nm Vinylidene acrylate,-modified silica nanoparticles. *Powder technology*. 2012;219:276.
17. Lechuga LM. Aplicación de la nanotecnología en la salud. 2011.

18. Pouliquen D, Le Jeune JJ, Perdrisot R, Ermias A, Jallet P. Iron oxide nanoparticles for use as an MRI contrast agent: Pharmacokinetics and metabolism. *Magnetic Resonance Imaging*. 1991;9(3):275-83. doi: 10.1016/0730-725X(91)90412-F.
19. Finas D, Baumann K, Sydow L, Heinrich K, Grafe K, Rody A, et al., editors. Superparamagnetic nanoparticles in lymphatic tissue - Detection and distribution in a breast cancer model for magnetic particle imaging. 2013 International Workshop on Magnetic Particle Imaging, IWMPPI 2013; 2013.
20. Finas D, Baumann K, Sydow L, Heinrich K, Grafe K, Rody A, et al. Lymphatic tissue and superparamagnetic nanoparticles - Magnetic particle imaging for detection and distribution in a breast cancer model. *Biomedizinische Technik*. 2013;58(SUPPL.1). doi: 10.1515/bmt-2013-4262.
21. Réty F, Clément O, Siauve N, Cuénod CA, Carnot F, Sich M, et al. MR lymphography using iron oxide nanoparticles in rats: Pharmacokinetics in the lymphatic system after intravenous injection. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2000;12(5):734-9. doi: 10.1002/1522-2586(200011)12:5<734::AID-JMRI10>3.0.CO;2-R.
22. Beduneau A, Ma Z, Grotepas CB, Kabanov A, Rabinow BE, Gong N, et al. Facilitated monocyte-macrophage uptake and tissue distribution of superparamagnetic iron-oxide nanoparticles. *PLoS ONE*. 2009;4(2). doi: 10.1371/journal.pone.0004343.
23. Laznev K, Tzerkovsky D, Kekalo K, Zhavnerko G, Agabekov V. Iron-cobalt ferrite nanoparticles-biocompatibility and distribution after intravenous administration to rat. *IEEE Transactions on Magnetics*. 2013;49(1):425-8. doi: 10.1109/TMAG.2012.2222020.
24. Li FR, Guo YH, Zhou HX, Qi H, Bao SY. Pharmacokinetics and tissue distribution of carboplatin-Fe@C-loaded chitosan nanoparticles in rat with transplanted liver cancer. *Chinese Pharmaceutical Journal*. 2009;44(24):1866-70.
25. Zhou W, Cai L, Hu H, Ping A, Wang D, Hu Z, et al. Preparation and pharmacokinetics study of magnetic doxorubicin polybutylcyanoacrylate nanoparticles. *Medical Journal of Wuhan University*. 2009;30(1):24-8.
26. Lee MJE, Veisheh O, Bhattarai N, Sun C, Hansen SJ, Ditzler S, et al. Rapid pharmacokinetic and biodistribution studies using choleroxin-conjugated iron oxide nanoparticles: A novel non-radioactive method. *PLoS ONE*. 2010;5(3). doi: 10.1371/journal.pone.0009536.
27. Kim JS, Yoon TJ, Yu KN, Kim BG, Park SJ, Kim HW, et al. Toxicity and tissue distribution of magnetic nanoparticles in mice. *Toxicological Sciences*. 2006;89(1):338-47. doi: 10.1093/toxsci/kfj027.
28. Ku S, Yan F, Wang Y, Sun Y, Yang N, Ye L. The blood-brain barrier penetration and distribution of PEGylated fluorescein-doped magnetic silica nanoparticles in rat brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010;394(4):871-6. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.03.006.
29. Lunov O, Syrovets T, Röcker C, Tron K, Ulrich Nienhaus G, Rasche V, et al. Lysosomal degradation of the carboxydextran shell of coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles and the fate of professional phagocytes. *Biomaterials*. 2010;31(34):9015-22.
30. Naleskina LA, Lukyanova NY, Kunskey LM, Demash DV, Chekhun VF. Visualization of the features of the distribution and accumulation of iron nanoparticles in human breast cancer cells sensitive and resistant to antitumor drugs after cultivation with liposomal ferromagnetic during various time intervals. *Cytology and Genetics*. 2011;45(6):395-9. doi: 10.3103/S0095452711060077.
31. Digigow RG, Vanhecke D, Rothen-Rutishauser B, Clift MJ, Petri-Fink A. Uptake and Intracellular Fate of Peptide Surface-Functionalized Silica Hybrid Magnetic Nanoparticles In Vitro. *Particle and Particle Systems Characterization*. 2014.
32. Zadnik PL, Molina CA, Sarabia-Estrada R, Groves ML, Wabler M, Mihalic J, et al. Characterization of intratumor magnetic nanoparticle distribution and heating in a rat model of

metastatic spine disease: Laboratory investigation. *Journal of Neurosurgery: Spine*. 2014;20(6):740-50. doi: 10.3171/2014.2.SPINE13142.

33. Gong LS, Zhang YD, Liu S. Target distribution of magnetic albumin nanoparticles containing adriamycin in transplanted rat liver cancer model. *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*. 2004;3(3):365-8.
34. Mykhaylyk OM, Dudchenko NO, Dudchenko AK. Pharmacokinetics of the doxorubicin magnetic nanoconjugate in mice. Effects of the nonuniform stationary magnetic field. *Ukrain'skyi Biokhimichniy Zhurnal*. 2005;77(5):80-92.
35. Ren F, Jiang YD, Liu YD, Liu W, Chen JH. Study on distribution of mitomycin magnetic nanoparticles in tissues of mice. *Chinese Pharmacological Bulletin*. 2005;21(10):1187-91. doi: 10.1016/j.jmmm.2011.11.022.
36. Habibi MR, Ghassemi M, Hamed MH. Analysis of high gradient magnetic field effects on distribution of nanoparticles injected into pulsatile blood stream. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 2012;324(8):1473-82. doi: 10.1016/j.jmmm.2011.11.022.
37. Attaluri A, Ma R, Qiu Y, Li W, Zhu L. Nanoparticle distribution and temperature elevations in prostatic tumours in mice during magnetic nanoparticle hyperthermia. *International Journal of Hyperthermia*. 2011;27(5):491-502. doi: 10.3109/02656736.2011.584856.
38. Kwon JT, Hwang SK, Jin H, Kim DS, Minai-Tehrani A, Yoon HJ, et al. Body distribution of inhaled fluorescent magnetic nanoparticles in the mice. *Journal of Occupational Health*. 2008;50(1):1-6. doi: 10.1539/joh.50.1.
39. Van Tiel ST, Wielopolski PA, Houston GC, Krestin GP, Bernsen MR. Variations in labeling protocol influence incorporation, distribution and retention of iron oxide nanoparticles into human umbilical vein endothelial cells. *Contrast Media and Molecular Imaging*. 2010;5(5):247-57. doi: 10.1002/cmim.379.
40. Muldoon LL, Sándor M, Pinkston KE, Neuwelt EA. Imaging, distribution, and toxicity of superparamagnetic iron oxide magnetic resonance nanoparticles in the rat brain and intracerebral tumor. *Neurosurgery*. 2005;57(4):785-96; discussion -96.
41. Prodan AM, Iconaru SL, Ciobanu CS, Chifiriuc MC, Stoicea M, Predoi D. Iron oxide magnetic nanoparticles: Characterization and toxicity evaluation by in vitro and in vivo assays. *Journal of Nanomaterials*. 2013;2013.
42. Popa CL, Andronescu E, Stoicea M, Le Coustumer P, Galaup S, Beuran M, et al. Fabrication, characterization, toxicity and biocompatibility evaluation of iron oxide nanoparticles. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*. 2014;9(1):19-25.
43. Kumari M, Rajak S, Singh SP, Kumari SI, Kumar PU, Murty USN, et al. Repeated oral dose toxicity of iron oxide nanoparticles: Biochemical and histopathological alterations in different tissues of rats. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2012;12(3):2149-59.
44. Hue JJ, Lee HJ, Jon S, Nam SY, Yun YW, Kim JS, et al. Evaluation of thermally cross-linked superparamagnetic iron oxide nanoparticles for the changes of concentration and toxicity on tissues of Sprague-Dawley rats. *Korean Journal of Veterinary Research*. 2014;54(4):245-52.
45. Cho WS, Cho M, Kim SR, Choi M, Lee JY, Han BS, et al. Pulmonary toxicity and kinetic study of Cy5.5-conjugated superparamagnetic iron oxide nanoparticles by optical imaging. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2009;239(1):106-15.
46. Raju HB, Hu Y, Vedula A, Dubovy SR, Goldberg JL. Evaluation of magnetic micro- and nanoparticle toxicity to ocular tissues. *PLoS ONE*. 2011;6(5).
47. Wen M, Song L, Bo W, Li SL, Li BB. Preparation of superparamagnetic iron oxide nanoparticles and its acute toxicity to mice. *Academic Journal of Second Military Medical University*. 2007;28(10):1104-8.

48. Gajdošíková A, Gajdošík A, Koneracká M, Závěšová V, Štvrtina S, Krchnárová V, et al. Acute toxicity of magnetic nanoparticles in mice. *Neuroendocrinology Letters*. 2006;27(SUPPL. 2):96-9.
49. Lao XM, Zhang HY, Li JQ, Chen YM, Chen MS, Yuan YF, et al. Acute toxicity of carbon-coated iron nanocrystal and its effect on liver and kidney functions and hematological system. *Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University*. 2007;27(10):1471-5.
50. Tate JA, Ogden JA, Strawbridge RR, Pierce ZE, Hoopes PJ, editors. Toxicity and biodistribution of activated and non-activated intravenous iron oxide nanoparticles. *Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE*; 2009.
51. Roth S, Langguth P, Spicher K, Enzmann H. Comparative toxicity and cell-tissue distribution study on nanoparticulate iron complexes using avian embryos and HepG2-cells. *Translational Research*. 2008;151(1):36-44. doi: 10.1016/j.trsl.2007.09.001.
52. Souza DM, Andrade AL, Fabris JD, Valério P, Góes AM, Leite MF, et al. Synthesis and in vitro evaluation of toxicity of silica-coated magnetite nanoparticles. *Journal of Non-Crystalline Solids*. 2008;354(42-44):4894-7.
53. Shi SF, Jia JF, Guo XK, Zhao YP, Liu BY, Chen DS, et al. Toxicity of iron oxide nanoparticles against osteoblasts. *Journal of Nanoparticle Research*. 2012;14(9).
54. Baber O, Jang M, Barber D, Powers K. Amorphous silica coatings on magnetic nanoparticles enhance stability and reduce toxicity to in vitro BEAS-2B cells. *Inhalation Toxicology*. 2011;23(9):532-43.
55. Zhu MT, Wang B, Wang Y, Yuan L, Wang HJ, Wang M, et al. Endothelial dysfunction and inflammation induced by iron oxide nanoparticle exposure: Risk factors for early atherosclerosis. *Toxicology Letters*. 2011;203(2):162-71.
56. Malvindi MA, De Matteis V, Galeone A, Brunetti V, Anyfantis GC, Athanassiou A, et al. Toxicity assessment of silica coated iron oxide nanoparticles and biocompatibility improvement by surface engineering. *PLoS ONE*. 2014;9(1).
57. Cochran DB, Wattamwar PP, Wydra R, Hilt JZ, Anderson KW, Eitel RE, et al. Suppressing iron oxide nanoparticle toxicity by vascular targeted antioxidant polymer nanoparticles. *Biomaterials*. 2013;34(37):9615-22.
58. Häfeli UO, Riffle JS, Harris-Shekhawat L, Carmichael-Baranauskas A, Mark F, Dailey JP, et al. Cell uptake and in vitro toxicity of magnetic nanoparticles suitable for drug delivery. *Molecular Pharmaceutics*. 2009;6(5):1417-28.
59. Mahmoudi M, Simchi A, Milani AS, Stroeve P. Cell toxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Journal of Colloid and Interface Science*. 2009;336(2):510-8.
60. Naqvi S, Samim M, Abdin MZ, Ahmed FJ, Maitra AN, Prashant CK, et al. Concentration-dependent toxicity of iron oxide nanoparticles mediated by increased oxidative stress. *International Journal of Nanomedicine*. 2010;5(1):983-9.
61. Mahmoudi M, Simchi A, Imani M, Milani AS, Stroeve P, Shivaee HA. In vitro study of bare and poly (ethylene glycol)-co-fumarate coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles for reducing potential risks to humans and the environment. *Handbook of Sustainable Energy 2011*. p. 649-66.
62. Miyamoto Y, Koshidaka VY, Noguchi H, Oishi K, Saito H, Yukawa H, et al. Polysaccharide functionalized magnetic nanoparticles for cell labeling and tracking: A new three-dimensional cell-array system for toxicity testing. *ACS Symposium Series 2012*. p. 191-208.
63. Leitgeb M, Heržič K, Podrepšek GH, Hojski A, Crnjac A, Knez Z. Toxicity of magnetic chitosan micro and nanoparticles as carriers for biologically active substances. *Acta Chimica Slovenica*. 2014;61(1):145-52.

64. Zou F, Pan YF, Zhang H, Li GZ, Tang JB, Peng J. Toxicity and biocompatibility of polyethylene glycol-polyethyleneimine/ferroso-ferric oxide nano-magnetic fluid. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*. 2010;14(3):447-51.
65. De Lima R, Oliveira JL, Murakami PSK, Molina MAM, Itri R, Haddad P, et al. Iron oxide nanoparticles show no toxicity in the comet assay in lymphocytes: A promising vehicle as a nitric oxide releasing nanocarrier in biomedical applications. *Journal of Physics: Conference Series*. 2013;429(1).
66. Yang WJ, Lee JH, Hong SC, Lee J, Han DW. Difference between toxicities of iron oxide magnetic nanoparticles with various surface-functional groups against human normal fibroblasts and fibrosarcoma cells. *Materials*. 2013;6(10):4689-706.
67. Di Bona KR, Xu Y, Ramirez PA, DeLaine J, Parker C, Bao Y, et al. Surface charge and dosage dependent potential developmental toxicity and biodistribution of iron oxide nanoparticles in pregnant CD-1 mice. *Reproductive Toxicology*. 2014;50:36-42.
68. Safi M, Clowez S, Galimard A, Berret JF. In vitro toxicity and uptake of magnetic nanorods. *Journal of Physics: Conference Series*. 2011;304(1).
69. Safi M, Yan M, Guedeau-Boudeville MA, Conjeaud H, Garnier-Thibaud V, Boggetto N, et al. Interactions between magnetic nanowires and living cells: Uptake, toxicity, and degradation. *ACS Nano*. 2011;5(7):5354-64.
70. Mejías R, Gutiérrez L, Salas G, Pérez-Yagüe S, Zotes TM, Lázaro FJ, et al. Long term biotransformation and toxicity of dimercaptosuccinic acid-coated magnetic nanoparticles support their use in biomedical applications. *Journal of Controlled Release*. 2013;171(2):225-33.
71. Sun Z, Yathindranath V, Worden M, Thliveris JA, Chu S, Parkinson FE, et al. Characterization of cellular uptake and toxicity of aminosilane-coated iron oxide nanoparticles with different charges in central nervous system-relevant cell culture models. *International Journal of Nanomedicine*. 2013;8:961-70.
72. Bellusci M, La Barbera A, Padella F, Mancuso M, Pasquo A, Grollino MG, et al. Biodistribution and acute toxicity of a nanofluid containing manganese iron oxide nanoparticles produced by a mechanochemical process. *International Journal of Nanomedicine*. 2014;9(1):1919-29.
73. MacAroff PP, Simioni AR, Lacava ZGM, Lima ECD, Morais PC, Tedesco AC. Studies of cell toxicity and binding of magnetic nanoparticles with blood stream macromolecules. *Journal of Applied Physics*. 2006;99(8).
74. Chomoucka J, Drbohlavova J, Babula P, Adam V, Hubalek J, Provaznik I, et al., editors. Cell toxicity and preparation of streptavidin-modified iron nanoparticles and glutathione-modified cadmium-based quantum dots. *Procedia Engineering*; 2010.
75. Soenen SJH, De Cuyper M. Assessing iron oxide nanoparticle toxicity in vitro: Current status and future prospects. *Nanomedicine*. 2010;5(8):1261-75.
76. Gu L, Fang RH, Sailor MJ, Park JH. In vivo clearance and toxicity of monodisperse iron oxide nanocrystals. *ACS Nano*. 2012;6(6):4947-54.
77. Shen M, Cai H, Wang X, Cao X, Li K, Wang SH, et al. Facile one-pot preparation, surface functionalization, and toxicity assay of APTS-coated iron oxide nanoparticles. *Nanotechnology*. 2012;23(10).
78. Mahmoudi M, Hofmann H, Rothen-Rutishauser B, Petri-Fink A. Assessing the in vitro and in vivo toxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Chemical Reviews*. 2012;112(4):2323-38.
79. Reddy LH, Arias JL, Nicolas J, Couvreur P. Magnetic nanoparticles: Design and characterization, toxicity and biocompatibility, pharmaceutical and biomedical applications. *Chemical Reviews*. 2012;112(11):5818-78.

80. Masoudi A, Madaah Hosseini HR, Seyed Reyhani SM, Shokrgozar MA, Oghabian MA, Ahmadi R. Long-term investigation on the phase stability, magnetic behavior, toxicity, and MRI characteristics of superparamagnetic Fe/Fe-oxide core/shell nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012;439(1-2):28-40.
81. Vig K, Tiwari P, Parveen A, Rangari V, Singh SR, editors. Supermagnatic iron oxide nanoparticles toxicity to mammalian cells. *Technical Proceedings of the 2012 NSTI Nanotechnology Conference and Expo, NSTI-Nanotech 2012*; 2012.
82. Chang Y, Lee GH, Kim TJ, Chae KS. Toxicity of magnetic resonance imaging agents: Small molecule and nanoparticle. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2013;13(4):434-45.
83. Markides H, Rotherham M, El Haj AJ. Biocompatibility and toxicity of magnetic nanoparticles in regenerative medicine. *Journal of Nanomaterials*. 2012;2012.
84. Nikitin M, Gabbasov R, Cherepanov V, Chuev M, Polikarpov M, Panchenko V, et al., editors. Magnetic nanoparticle degradation in vivo studied by Mössbauer spectroscopy. *AIP Conference Proceedings*; 2010.



## 6.- Discusión

No cabe duda que la nanotecnología debe ser considerada el día de hoy como una tecnología fundamental del Siglo XXI, lo que ha generado ya una nueva revolución en los campos del pensamiento científico y tecnológico, de la economía y de la sociedad en el mundo entero. Aunque todavía es necesario invertir múltiples recursos humanos, materiales y financieros en su investigación y desarrollo, seguramente la nanotecnología seguirá sorprendiéndonos con avances en una mejora en la calidad de vida de nuestra sociedad y ayudará a la resolución de diversas enfermedades (cáncer, desórdenes neurodegenerativos y enfermedades cardiovasculares).

La investigación en Nanotecnología aplicada a la Salud requiere de la formación de equipos multidisciplinarios en el ámbito de la medicina, química, bioquímica, física, ingeniería, farmacéutica, biología, veterinaria etc. Las principales líneas de investigación se centran en la búsqueda de nuevas técnicas de diagnóstico de enfermedades y de nuevas aplicaciones terapéuticas. La nanotecnología también va a jugar un papel preponderante en el campo de la medicina regenerativa. Esta nueva tecnología que nos podrá brindar una mejor calidad de vida, si la experimentación y utilización de ésta es la adecuada.

Fieles a su costumbre, los países industrializados, han invertido ya múltiples recursos en la investigación de la nanotecnología para la salud, con la plena certeza de que será una veta altamente productiva, y los resultados positivos no se han hecho esperar, la primera generación de medicamentos para combatir diversos tipos de cáncer, distribuidos vía nanopartículas, han sido ya aprobados por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos de Norte América.

No obstante lo anterior, sería prematuro hablar de que la nanotecnología en el cuidado de la salud será de gran utilidad para la humanidad, ya que como es habitual, sus beneficios serán aprovechados por los países y clases sociales cuyo

nivel económico se los permita, y aun está en duda la posibilidad de que sea de utilidad para los países de escasos recursos. Los críticos sostienen que cuando millones de personas de países como la India, o quienes habitan en el sub Sahara africano están muriendo por falta de acceso a la asistencia sanitaria más elemental, invertir en tecnologías de punta es una absurda pérdida de dinero.

Muchas economías emergentes como Brasil, China, India, Irán, Malasia, México, Singapur y Sudáfrica tienen planes ambiciosos de investigación y desarrollo con la nanotecnología. Sus gobiernos necesitan balancear las necesidades de salud en el corto plazo con la inversión tecnológica en el largo plazo.

Sin embargo, mientras que los países subdesarrollados tienen la responsabilidad permanente de fortalecer los sistemas sanitarios y proporcionar un mayor acceso a la medicina, la nanotecnología podría, a largo plazo, salvar vidas al hacer más eficaces los diagnósticos y tratamientos.

Grupos de científicos que han delineado los usos de la nanotecnología y las necesidades de salud a nivel mundial sostienen que la nanomedicina es relevante para el mundo en desarrollo. Entrevistaron a investigadores alrededor del mundo y concluyeron que la nanotecnología podría contribuir considerablemente a alcanzar los objetivos de desarrollo del Milenio en el campo de la salud. Específicamente, en las metas de reducción de la mortalidad infantil, disminución de la mortalidad materna, combate al VIH/SIDA, Cáncer, malaria y otras muy diversas enfermedades.

Tres preguntas importantes les surgen a los investigadores y estudiosos de nanotecnología en la salud

- 1.- ¿Permitirá la Nanotecnología un diagnóstico más rápido y fiable de las enfermedades?
- 2.- ¿Es la Nanotecnología una solución viable para el cáncer?
- 3.- ¿Su utilización podría ser dañina para el ser humano?

Con respecto a la primera pregunta, la respuesta unánime fue sí. Para ello, se consideró que las principales herramientas serán biosensores compactos, rápidos y multifuncionales y la mejora en la resolución espacial de técnicas de imagen como la resonancia magnética, lo que permitirá detectar enfermedades en estados más precoces.

Respecto al cáncer, también hubo un amplio consenso sobre los avances que van a producir el uso de nanopartículas magnéticas en métodos de hipertermia, eliminando las células tumorales por su mayor sensibilidad a las altas temperaturas y para vehiculizar agentes quimioterapéuticos a órganos específicos mediante técnicas magnéticas.

Queda claro que aunque la nanotecnología aparentemente no es peligrosa en sí misma, determinados procedimientos o subproductos pueden causar efectos dañinos en el ser humano, por lo que será necesario continuar con estudios rigurosos e imparciales sobre el impacto de los nuevos procesos y procedimientos que podrían ser potencialmente peligrosos e incluso mortales. Otro tema que suscita controversia respecto a la utilización de nanopartículas magnéticas es la posible acumulación de las mismas en determinados órganos produciendo enquistamientos y problemas funcionales.

Por último, e independientemente de las ventajas que se consigan obtener al corto plazo, el uso de esta tecnología quedará sujeta a las metodologías acostumbradas de la investigación científica, combinados con las nuevas tecnologías, la inquietud, creatividad y experiencia humana de los científicos especializados, seguramente le darán la forma adecuada, para que poco a poco, se obtengan cada día mayores beneficios al servicio de la humanidad.

## 7.- Conclusiones

1.- Se logró en base a citas bibliográficas, conocer los principales aspectos de la nanociencia y nanotecnología así como la diferencia que existe entre ellas.

2. - Se resumió de manera clara y concisa cómo funcionan las nanomedicinas en el organismo.

3- Se obtuvo un panorama general sobre la utilidad e información de los sistemas de nanopartículas con características magnéticas.

4.- Se revisó información sobre las generalidades de los métodos de elaboración y caracterización de nanopartículas magnéticas.

5.- Se conoció e investigó el impacto o uso que tienen las nanopartículas magnéticas por lo cual pudimos concluir lo siguiente:

- Al conocer el gran impacto que tienen las nanopartículas magnéticas, se entendió que son sistemas de amplio uso para la elaboración de medicamentos como son sistemas de liberación modificada.

-Como también conocimos la importancia que tienen las nanopartículas magnéticas en el uso de sistemas de diagnóstico como son la resonancia magnética nuclear, en el cual se está logrando grandes avances en lo que se refiere a diagnóstico médico.

6.- Se investigó sobre los efectos toxicológicos que existen en las nanopartículas magnéticas y como pueden afectar en el organismo, así como también seguir impulsando los estudios de investigación en una mejora continua para de esta manera evitar o por lo menos mejorar la toxicidad de las nanopartículas magnéticas en lo que respecta a efectos colaterales y acción farmacocinética que tienen en el organismo.