

## **Desarrollo, aplicaciones y desafíos de la nanomedicina**

### **Development, Applications and Challenges of Nanomedicine**

Luis Guillermo Jiménez Herrera<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8331-0498>

<sup>1</sup>Universidad de Costa Rica, Facultad de Farmacia, Instituto de Investigaciones Farmacéuticas. Costa Rica.

\*Autor para la correspondencia: [luis.jimenezherrera@ucr.ac.cr](mailto:luis.jimenezherrera@ucr.ac.cr)

#### **RESUMEN**

**Introducción:** La biotecnología facilita la construcción de herramientas que buscan mejorar las debilidades que presentan los medicamentos alopáticos.

**Objetivo:** Describir aspectos relacionados con la nanomedicina con mecanismos para la mejora en la atención y la calidad de vida de las personas.

**Desarrollo:** Se consideran aspectos conceptuales sobre nanotecnología, nanomedicina, nanoterapia, nanopartículas, nanomateriales, nanoportadores y la clasificación por áreas prácticas (diagnóstico, terapia, medicina regenerativa), dimensiones (cero, uni, bi, tri), mecanismos de acción (administración, estabilidad, liberación lenta y controlada, entre otras), nanosistemas, origen (natural, secundario o fabricado; metálicas/inorgánicas, no metálicas/orgánicas, organometálicas). Se enuncian retos a los que se enfrenta la nanomedicina y sus diversas ramas.

**Conclusiones:** En nanomedicina se diseñan, investigan e implementan diversas aplicaciones que buscan un mejor abordaje de situaciones que afectan la calidad de vida de las personas aun cuando persisten desafíos teórico-conceptuales, metodológicos (procedimientos estandarizados) y práctico-clínico (eficacia, seguridad, calidad, eficiencia) que deben ser superados.

**Palabras clave:** nanopartículas; nanomedicina; nanodrogas, aplicaciones biomédicas.

## ABSTRACT

**Introduction:** Biotechnology facilitates the construction of tools that seek to improve the weaknesses presented by allopathic drugs.

**Objective:** To describe aspects related to nanomedicine with mechanisms to improve the care and quality of life of people.

**Development:** Conceptual aspects of nanotechnology, nanomedicine, nanotherapy, nanoparticles, nanomaterials, nanocarriers and classification by practical areas (diagnosis, therapy, regenerative medicine), dimensions (zero, uni, bi, tri), mechanisms of action (administration, stability, slow and controlled release, among others), nanosystems, origin (natural, secondary or manufactured; metallic/inorganic, non-metallic/organic, organometallic) are considered. Challenges facing nanomedicine and its various branches are enunciated.

**Conclusions:** In nanomedicine, several applications are designed, researched and implemented in order to better address situations that affect the quality of life of people even though there are still theoretical-conceptual, methodological (standardized procedures) and practical-clinical (efficacy, safety, quality, efficiency) challenges that must be overcome.

**Keywords:** nanoparticles; nanomedicine; nanodrugs, biomedical applications.

Recibido: 03/12/2021

Aceptado: 10/03/2022

## Introducción

La liberación y el perfil de biodisponibilidad de los medicamentos es afectado pues un 40 % son de carácter lipofílico,<sup>(1,2)</sup> además la vía de administración favorece las fluctuaciones de los niveles plasmáticos, los efectos secundarios indeseables, el bajo cumplimiento terapéutico y el rápido metabolismo.<sup>(2)</sup> En el caso de medicamentos para enfermedades del sistema nervioso central, hay dificultad del paso a través de la barrera hematoencefálica.<sup>(3)</sup> Las bacterias desarrollan resistencia a los antibióticos y por la disminución en los incentivos económicos en investigación de nuevas y efectivas terapias, se esperan posibles pandemias en los próximos 30 años.<sup>(4)</sup>

Los tratamientos antivirales vía oral tienen liberación no dirigida, baja solubilidad, permeabilidad, biodisponibilidad y las condiciones del tracto gastro-intestinal genera daños, con metabolismo y excreción rápida, reacciones adversas e ineffectividad por resistencia.<sup>(5)</sup>

Los procesos cancerosos muestran aumento en la incidencia y mortalidad anual que requiere de diagnósticos y tratamientos más oportunos,<sup>(6,7,8,9)</sup> se esperan 420 millones de casos para el 2025.<sup>(10)</sup> Los métodos de detección (citometría de flujo, inmunofluorescencia, secuenciación unicelular) reflejan los cambios que ocurren en el ambiente tumoral y la alteración de los grupos celulares no evidencian la dinámica de los efectos directos o indirectos de cambios en el comportamiento de los diferentes sistemas inmunes celulares.<sup>(11)</sup>

Las aplicaciones clínicas de medicamentos contra el cáncer se restringen debido a la naturaleza hidrofóbica que amerita disolventes orgánicos nocivos, selectividad y farmacocinética deficientes que influyen en alcanzar una terapia eficiente.<sup>(12)</sup>

Las terapias (cirugía, quimioterapia, radioterapia) se enfocan directamente en los tumores y en mostrar resistencia a los medicamentos que originan fracasos quimioterapéuticos,<sup>(13,14)</sup> un uno por ciento de las células tumorales madre tienen potencial de resistencia.<sup>(8)</sup>

Los avances de los mecanismos moleculares han cambiado el panorama de la inmunoterapia contra el cáncer con la existencia de efectos secundarios derivados de la autoinmunidad sistémica y de las respuestas autoinflamatorias post inmunoterapia que restringen la activación del sistema inmunológico en los tejidos sanos.<sup>(13)</sup>

Con la terapia convencional de resección quirúrgica, radioterapia y quimioterapia; se destruyen las células tumorales como las sanas y se generan efectos secundarios.<sup>(8)</sup>

A pesar de que esas opciones terapéuticas han contribuido a mejorar la tasa de supervivencia de los pacientes, existen limitaciones por falta de selectividad, biodisponibilidad o de una distribución inadecuada que se adiciona a que algunas terapias son altamente tóxicas, carecen de eficacia y especificidad.<sup>(9,15,16,17)</sup>

Por lo anterior, la nanotecnología busca resolver los problemas relacionados con la atención del cáncer y de enfermedades cardiovasculares, diabetes, neurodegenerativas o que carecen de tratamientos adecuados; con el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico más precisos, estrategias terapéuticas personalizadas, seguimientos específicos y con mayor efectividad que los existentes.<sup>(13,18)</sup>

Los nanomateriales utilizados adquieren propiedades ópticas, eléctricas, magnéticas y térmicas diferentes a las propiedades macroscópicas que permite en el ámbito sanitario el diseño de aplicaciones que buscan mejorar la calidad de vida de las personas.<sup>(18)</sup>

En los últimos años el desarrollo de nanopartículas se ha expandido a una amplia gama de aplicaciones clínicas y se vaticina que en los próximos años con las aplicaciones en la práctica clínica basadas en nanomedicina se aborden los diagnósticos y tratamientos de modo precoz, eficaz y de forma personalizada; con la posibilidad de enfrentar con nuevos enfoque las enfermedades que no se abordaban décadas atrás.<sup>(18,19)</sup>

El éxito de nanomedicamentos disponibles en la actualidad radica en la capacidad de superar dificultades experimentadas por las moléculas de medicamentos, por ejemplo se espera con las nanopartículas invertir la resistencia a múltiples medicamentos.<sup>(1,16)</sup>

Las nanopartículas (NP) ha avanzado hasta el tratamiento de la polineuropatía asociada con transtiretina hereditaria amilosis con la administración de ARN tras la aprobación de Onpattro® en 2018 hasta la autorización o aprobación de uso de emergencia y uso global de las vacunas ARNm-NP de Moderna Therapeutics Inc. y Pfizer-BioNTech en 2021.<sup>(11)</sup>

Por la pertinencia y relevancia del tema en el campo sanitario, el objetivo del trabajo fue Describir aspectos relacionados con la nanomedicina con mecanismos para la mejora en la atención y la calidad de vida de las personas.

## Desarrollo

Se realizó una investigación documental bajo la técnica de investigación cualitativa que consideró la obtención, análisis, interpretación y comparación de contenidos seleccionados de fuentes documentales electrónicas para conocer respecto a la nanomedicina como una fuente generadora de oportunidades que puede favorecer la atención y la calidad de vida de las personas.

Se seleccionaron diversos documentos, tales como artículos científicos, revisiones o comentarios de expertos en inglés de las fuentes electrónicas de datos: Springer, Medline - PubMed, Scencedirect, ProQuest, ACS Publications, IOP Science, MPDI, Taylor & Francis online, Research gate, Wiley online, Nature.com con la ayuda de las siguientes palabras clave: nanoparticles; biomedical applications, nanomedicine, nanomaterials, nanodrugs, nanotechnology.

Se consideraron como criterios de inclusión:

- Relevancia del contenido al coincidir con la pregunta de investigación; para ello, se revisó el título, el resumen, la introducción y las conclusiones de cada documento.
- La calidad científica, de modo que el artículo correspondiera con una revista indizada, de una publicación reciente y de una fuente electrónica reconocida.

El criterio de exclusión fue la temporalidad al establecer como período los últimos cinco años bajo criterio del autor por lo cambiante del tema para los efectos de la investigación.

Se revisó el material seleccionado, se comparó el contenido, se obtuvo la información textual que permitió generar las respectivas citas y referencias.

Se analizó la información y se elaboró el documento en varias secciones, a saber: antecedentes históricos, aspectos conceptuales, clasificación, aplicaciones y retos a los que se enfrenta la nanomedicina y sus diversas ramas.

Se realizaron las consideraciones pertinentes, manteniéndose los principios éticos de toda investigación científica y el rigor en el uso de la información.

Se utilizaron 52 documentos del período 2020-2021, la mayoría (n = 46; 88 %) correspondieron al 2021 y el resto del 2020 (n = 2; 4 %), 2019 (n = 2; 4 %), 2017 (n = 1; 2 %) y 2016 (n = 1; 2 %). Predominaron los documentos de cuatro a seis autores, del continente asiático seguido del americano y relacionados especialmente con nanopartículas y nanomedicina.

### **Antecedentes históricos**

La nanociencia estudia fenómenos y propiedades de la materia a escala nanométrica y se encuentra ligada a la nanotecnología,<sup>(18)</sup> que evolucionó de varias disciplinas científicas y ha sido el foco de investigación en la industria farmacéutica, biotecnológica, alimentaria y cosmética; con importantes avances en informática, medicina, biología y construcción.<sup>(1,2,9)</sup>

En 1965, se inició con los liposomas o primeros sistemas de administración de nanofármacos con nanopartículas en aplicaciones clínicas en tiempo real y adecuado perfil de biodisponibilidad.<sup>(20)</sup> Las menciones de nanopartículas en biomedicina aparecieron a finales de la década de 1970 y el término nanomedicina se comenzó a emplear años después.<sup>(18)</sup>

Los sistemas de liberación de fármacos han sido desarrollados para modificar la vía de administración, mejorar la biodisponibilidad, cambiar el perfil de liberación o mejorar una formulación para una nueva presentación y línea de venta.<sup>(21)</sup>

Desde 1975 ha crecido el desarrollo de nanomateriales para la administración de fármacos y aplicaciones biomédicas.<sup>(2)</sup> con un componente multidisciplinar a partir de los años 80.<sup>(1)</sup> El término nanomedicina ganó popularidad aunque con cierto grado de confusión y de problemas de interpretación.<sup>(21)</sup>

Los sistemas sofisticados o plataformas multifuncionales para la liberación de fármacos se mejoraron con componentes que permiten el rastreo por técnicas de imagen y el diagnóstico en la identificación del estadio de una determinada patología.<sup>(21)</sup>

Los sistemas de administración con nanopartículas facilitan el tratamiento de diversas enfermedades, en los noventa fue aprobado el Doxil®, un liposoma pegilado que encapsula a la doxorubicina para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, ovario, mieloma múltiple y sarcoma de Kaposi asociado a HIV.<sup>(6,20,22)</sup> Con la encapsulación se logró que los efectos secundarios de la doxorubicina libre, incluida la miocardiopatía crónica y la falla cardíaca congestiva fueran significativamente mitigados.<sup>(23)</sup>

En 1993, se esclarecen aspectos de la regulación de la expresión de genes y la evolución de las células eucariotas, cuya comprensión posterior fue mejorada respecto a los mecanismos moleculares en el proceso regulatorio que entraña los vínculos moleculares que conectan el empalme defectuoso con muchos trastornos humanos,<sup>(24)</sup> desde entonces ha crecido el número de nuevas aplicaciones desarrolladas en el campo de la nanomedicina.<sup>(18)</sup>

En 2003, se desarrolló la nanotaxonomía de clasificación que agrupa los avances de la nanomedicina con múltiples aplicaciones en:<sup>(1)</sup>

- a) Biofarmacia (liberación de principios activos, terapia génica, nuevos fármacos).
- b) Materiales implantables (reparación tisular/reemplazo, implantes con nanoestructuras).
- c) Dispositivos implantables (de evaluación y tratamiento, sensoriales).
- d) Herramientas diagnósticas (pruebas genéticas, sistemas de imagen).
- e) Ayudas quirúrgicas (robots quirúrgicos, instrumentos inteligentes).

Han llegado al mercado o se han utilizado en ensayos clínicos cerca de 250 nanofármacos, con una tasa anual de una a siete solicitudes de aprobación en Estados Unidos, a la fecha se han aprobado más de 50 nanomedicinas.<sup>(6)</sup>

Entre los nanofármacos aprobados destacan:<sup>(20,23,25)</sup> 2000 el liposoma no pegilado Myocet® (doxorubicina); 2005 el Abraxane® (albumina); 2006 con paclitaxel están Lipusu®

(liposoma), Nanoxel® (N-isopril acrilamida-vinilpirrolidona; 2007 el Genexol-PM® (polietilenglicol-poly ácido láctido); 2013 el liposoma pegilado Lipodox® (doxorubicina); 2013 el Kadcyla® (anticuerpo monoclonal trastuzumab); 2019 el Emtansine y en 2021 las nanopartículas lipídicas con las vacunas contra el sars-cov 2 que produce la COVID-19. La primera aprobación con nanopartículas fue en 1989 y el más reciente en 2020, especialmente para aplicaciones en cáncer, anemia e imágenes.<sup>(26)</sup>

### Aspectos conceptuales

El prefijo nano deriva del griego *vávoç* que significa enano y en nanociencia representa la mil millonésima parte de algo (nanoescala).<sup>(27)</sup>

La Iniciativa Nacional de Nanotecnología de Estados Unidos la define como *una ciencia, ingeniería y tecnología llevada a cabo a nanoescala (1 a 100 nm) en que fenómenos únicos permiten aplicaciones novedosas en química, física, biología, medicina, ingeniería y electrónica*<sup>(18)</sup> e incluye la síntesis, diseño, caracterización y aplicación de materiales, aparatos y sistemas funcionales a nanoescala con propiedades bioadhesivas, de alta biocompatibilidad, baja toxicidad, alta eficiencia de encapsulación y capacidad de carga de los fármacos.<sup>(1,28,29)</sup>

Por la alta complejidad en los ambientes biológicos confluyen una serie de disciplinas que manipulan/desarrollan nanomateriales y estudian las propiedades físicas/químicas de nanoestructuras (moléculas, átomos): propiedades de superficie, reología, conductividad eléctrica y magnetismo.<sup>(6,18,21,23,27)</sup>

La aplicación de la nanociencia en medicina (nanotecnología en biomedicina) es conocida como nanomedicina que busca el control específico de procesos celulares/sistémicos y sus consecuencias mediante nanoplataformas, nanosistemas, nanoacarreadores, nanoportadores o nanoestructuras a partir de nanomateriales con fármacos o nanopartículas que son estructuras de dimensiones similares en tamaño a moléculas biológicas para usos médicos.<sup>(1,6,21,30,31,32)</sup>

*The European Science Foundation* define nanomedicina como la aplicación de nanotecnología para el diagnóstico, prevención y tratamientos de enfermedades al considerar los siguientes aspectos:<sup>(21,33)</sup>

1. Liberación de fármacos e ingeniería de tejidos en el desarrollo de biomateriales nanoestructurados: en sistemas que identifican el sitio blanco, dirigen, transportan y entregan uno o más fármacos o biomacromoléculas de manera controlada en

- respuesta a un estímulo interno o externo o en combinación con la biología celular en medicina regenerativa para reparar y reemplazar tejidos u órganos.
2. Diagnóstico: diseño de nanodispositivos que identifican la enfermedad a nivel celular o molecular con nanosistemas de imagen o nanobiosensores con un componente biológico que detecta un determinado analito con una sensibilidad en tiempo real.
  3. Terapia y diagnóstico (nanoplateformas teranósticas): diseño y aplicación de nanomateriales que identifican patologías y que liberan moléculas terapéuticas simultáneamente de manera controlada.

La nanoterapia con portadores de nanopartículas que entregan medicamentos en ubicaciones específicas evitan la degradación en etapas tempranas y mecanismos de resistencia celular lo que orienta los métodos de síntesis de nanopartículas en diversas formas, tamaños, composiciones y superficies químicas.<sup>(6,19,25,28)</sup>

La nanomedicina regenerativa en la que se repara o reemplaza tejidos y órganos dañados e involucra nanomateriales de naturaleza física, química y biológica; con propiedades y comportamientos diferentes a los mismos materiales fuera de la nanoescala.<sup>(1,18,27)</sup>

Las características que definen la utilización de nanopartículas considera: el promedio del diámetro, la distribución de tamaño y la carga superficial ya que afectan la estabilidad física y la distribución *in vivo*.<sup>(6,25,27)</sup>

Las tecnologías de obtención de materiales empleados en nanomedicina dependen precisamente de los nanomateriales a obtener, las propiedades que se buscan o de la aplicación por desarrollar.<sup>(18)</sup>

Los nanomateriales deben ser biocompatibles y biodegradables al interior del cuerpo humano y cuando se usan nanopartículas para la liberación controlada de fármacos (vacunas, antivirales).<sup>(18,33,34)</sup>

La Unión Europea considera que en la definición de nanomateriales se debe considerar: materiales naturales, accidentales o de ingeniería, restringir a nanopartículas, incluir agregados y aglomerados de nanopartículas, centrarse en el tamaño de las nanopartículas, incluir el requisito de distribución de tamaño específico y se permite variar el umbral de la distribución numérica según las condiciones ambientales, de salud y de seguridad.<sup>(27)</sup>

Se han reportado efectos toxicológicos, ecotoxicológicos y genotóxicos de algunos nanomateriales lo que depende de la comprensión de los mecanismos de toxicidad, los

efectos de acumulación a largo plazo y la relación dosis-respuesta que todavía no son claros. La toxicidad de los nanomateriales puede depender de factores relacionados con la toxicidad intrínseca de los materiales, la dosis y la composición, así como de las propiedades físico-químicas, tales como tamaño, carga superficial, rugosidad, estructura cristalina y forma.<sup>(1)</sup>

Entre los distintos sistemas nanoportadores destacan nanopartículas sólidas de lípidos, niosomas, etosomas, bilosomas, transferosomas, coloidosomas, farmacosomas, herbosomas, layerosomas, esfingosomas, ufosomas, nanopartículas poliméricas, dendrímeros, micelas poliméricas.<sup>(2,35)</sup>

De igual forma están:<sup>(8,31)</sup> nanocápsulas, micelas, liposomas, nanofibras, mesoporosa, nanoemulsiones y nanoesferas.

Las vesículas extracelulares biomiméticas participan en la comunicación célula-célula, en la regulación inmunitaria, la angiogénesis, promueven la proliferación y la migración celular, transportan moléculas activas como proteínas, nucleótidos, lípidos y metabolitos.<sup>(36)</sup>

Los copolímeros como sistemas de administración de fármacos son sensibles a:

- a) Estímulos biológicos endógenos.
- b) Estímulos físicos exógenos.<sup>(9)</sup>

Los nanoportadores responden a estímulos biológicos internos, los nanomateriales aceptan y donan protones según el pH que genera cambios en las propiedades químicas y físicas para decidir cuándo alterar su estructura y liberar el fármaco encerrado.<sup>(2,9)</sup>

Los nanoportadores tienen un tiempo de circulación prolongado, permeación simple transmembrana y focalización específica del sitio eficaz por sus características: tamaño pequeño, mayor superficie por relación de volumen, química de superficie ajustable y capacidad de encapsulación a diferentes medicamentos.<sup>(15)</sup>

Las tecnologías de construcción liposomal incluyen:<sup>(20)</sup>

- a) Tecnología Stealth (pegilación) que une hebras de polímeros de polietilenglicol (PEG) a un fármaco para dificultar la detección del sistema de fagocitos mononucleares, reduce la inmunogenicidad y antigenicidad. La pegilación sucede mediante la incubación de un derivado reactivo de PEG con la mitad del fármaco, la unión covalente del liposoma al PEG protege la fracción activa de la inmunidad del receptor y a la vez favorece las propiedades fisicoquímicas de la fracción activa, el

tamaño hidrodinámico reduce el aclaramiento renal, prolonga el tiempo circulatorio y proporciona hidrofiliidad a fármacos hidrófobos que disminuye la frecuencia de dosificación y la toxicidad.

El liposoma no pegilado es un sistema único de administración de fármacos en la terapia del cáncer que ofrece los beneficios del liposoma pegilado y elimina los efectos secundarios asociados con el PEG como el síndrome mano-pie (HFS) mediante una combinación de composición específica y un proceso de fabricación único del liposoma no pegilado que le confiere las propiedades fisicoquímicas deseadas, tienen un aumento de tiempo de circulación y menos cardiotoxicidad, por no tener el recubrimiento de PEG no están asociados con el doloroso HFS.<sup>(20)</sup>

- b) Tecnología DepoFoam™ encapsula fármacos en su plataforma liposomal multivesicular sin modificación de la estructura molecular y libera el fármaco en un período de tiempo de 1 a 30 días.<sup>(20)</sup>

Las nanoestructuras se pueden obtener con dos métodos:<sup>(27)</sup>

- Top-down: parte de materiales de mayores dimensiones y se dividen con técnicas de litografía hasta obtener las partículas del tamaño deseado, la sustancia sólida se subdivide en molienda seca o húmeda.
- Bottom-up: se toman átomos y moléculas individuales, se ensamblan para obtener las nanopartículas, se divide en dos métodos fase gaseosa y fase líquida, en el primero ocurre una deposición química en fase vapor, el segundo es un método físico de deposición en fase vapor, consistente en la deposición de las partículas evaporadas que permite el bombardeo de plasma; una vez obtenidas mediante uno de los procedimientos descritos, se debe especificar el tamaño, la morfología y la carga de superficie deseados.

Las nanopartículas se pueden obtener mediante:<sup>(37)</sup>

- a) Secado por atomización.
- b) Desolvatación: fabricación a base de proteínas con disolventes (etanol, acetona).
- c) Electropulverización: fuerza electrostática que rompe el líquido de una masa macroscópica.

- d) Conjuntos de tensioactivos de autoensamblaje capa por capa.
- e) Extracción de fluido supercrítico.
- f) Microemulsión: se disperse un biopolímero en dos fases inmiscibles de líquidos
- g) Liofilización.

Entre los métodos de preparación de nanopartículas lipídicas sólidas, se considera el método de homogeneización en alta presión (caliente/frío), ultrasonidos a alta velocidad, evaporación de solventes, evaporación emulsificación de disolventes, fluido supercrítico, microemulsión, secado por aspersion, doble emulsión, precipitación, inyección de solvente, dispersión por ultrasonidos de película, coacervación y contactor de membrana.<sup>(38)</sup>

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria define nanopartícula como nanomaterial diseñado a un tamaño entre 1 y 100 nanómetros.<sup>(3)</sup>

Los aspectos del diseño y las propiedades de las nanopartículas son factores que median la biocompatibilidad y eficiencia de absorción de las nanoplataformas; gradúan las dosis, el régimen de dosificación e influyen en la ruta de internalización (endocitosis).<sup>(16,22,35)</sup>

Entre las técnicas o estrategias para la fabricación de nanopartículas o nanofármacos se encuentran:<sup>(18)</sup>

- a) Métodos físicos tras procedimientos de abrasión, evaporación o fusión del material.
- b) Métodos químicos en materiales inorgánicos, orgánicos o híbridos con diversos métodos: microemulsiones, síntesis orgánica o inorgánica que generan suspensiones estables.
- c) Síntesis biológica asistida por microorganismos o enzimas.

Entre los aspectos a considerar en el diseño del material para una determinada aplicación se incluye:<sup>(18,27)</sup> la patología, diana molecular, vía de administración y frecuencia de uso, síntesis que optimice costos, estrategias de alto rendimiento elevado y reactivos simples, los subproductos eliminables dentro de valores máximos establecidos y estrategias reproducibles.

Las nanopartículas permiten:

- El diseño y ajuste acorde al microambiente biológico, superar limitaciones terapéuticas y barreras biológicas sistémicas, microambientales y celulares; administrar agentes terapéuticos o de diagnóstico a células y tejidos específicos.<sup>(19,26)</sup>
- La minimización de estructuras y maximización de funciones.<sup>(33)</sup>
- El manipular composiciones, estructuras y atributos funcionales de agentes bioactivos.<sup>(5,35)</sup>
- El asegurar la permanencia de medicamentos por períodos largos en áreas específicas.<sup>(1)</sup>
- El direccionamiento, detectabilidad, biocompatibilidad y tiempo de circulación.<sup>(29)</sup>
- La quimioterapia eficaz, exitosa y menos dañina.<sup>(14)</sup>
- Las dosis de agentes dirigidos a células cancerosas sin afectar células normales.<sup>(6,7,21)</sup>
- Las modificaciones de superficie que mejoran rendimiento de los implantes.<sup>(39)</sup>
- Las formulaciones multicomponente de oligonucleótidos en terapias génicas.<sup>(23)</sup>
- Una imagen teranóstica y biosensores de actividad química en la señalización neuronal.<sup>(31)</sup>
- Las aplicaciones en enfermedades autoinmunes con sistemas de transporte y entrega de un compendio diverso de moléculas encapsuladas o en la superficie.<sup>(40)</sup>
- La focalización, activación y modulación de células inmunitarias en cánceres.<sup>(41)</sup>
- Una inmunoterapia: circulación y tejidos enriquecidos con células inmunitarias.<sup>(13,41)</sup>
- La inmunoterapia con células T receptoras de antígenos quiméricos, inhibidores de puntos de control inmunitarios, citocinas pegiladas y vacunas terapéuticas.<sup>(13,17)</sup>
- Entrega de ARN al prolongar la vida media de moléculas de ARN como microARN, ARN de interferencia pequeña y ARN mensajero, con limitados problemas de seguridad.<sup>(11)</sup>

Las nanopartículas de almidón tiene una variedad de usos y se puede obtener mediante varias técnicas: tratamiento mecánico, homogeneización a alta presión, emulsificación, nanoprecipitación, hidrólisis química o enzimática y fragmentación física.<sup>(42)</sup>

### **Clasificación**

La nanomedicina abarca tres grandes áreas: nanodiagnóstico, nanoterapia y aplicaciones en medicina regenerativa.<sup>(18)</sup>

El nanodiagnóstico involucra diversos nanodispositivos (nanobiochips, nanoelectrodos o nanobiosensores) y sistemas de contraste para una detección precisa y rápida de una

enfermedad en estadios tempranos.<sup>(18)</sup> En el diagnóstico y administración de fármacos *in vitro* e *in vivo* utilizan aminoácidos unidos por enlaces peptídicos, al ser más pequeños que los anticuerpos penetran el tejido, se unen a receptores específicos que se sobreexpresan en el microambiente del tumor.<sup>(9,18)</sup>

Existen múltiples clasificaciones para los nanomateriales según las dimensiones se contempla: cero dimensional (fullerenos, nanopartículas, puntos cuánticos), unidimensional (nanotubos, nanocables y nanofibras, fibras poliméricas, monocapas), bidimensional (nanorecubrimientos, películas poliméricas, policristales) y tridimensional (nanobolas, nano códigos de barras, materiales nanoestructurados).<sup>(1)</sup> Los nanomateriales de material natural, secundario o fabricado contemplan nanopartículas de lípidos sólidos, emulsiones y vesiculares.<sup>(2,27)</sup>

De acuerdo con el mecanismo de acción se clasifican en nanoportadores para la administración dirigida que mejoran almacenamiento, estabilidad *in vivo*, liberación lenta y controlada del fármaco en el cuerpo humano, nanomedicinas para inducir ambientes inmunes tolerogénicos, inducción de tolerancia autoantígena específica, nanomedicina para inducir redes celulares que regulan enfermedades específicas.<sup>(27,40)</sup>

Los nanosistemas de liberación de fármacos se agrupan en dos:

1. Nanoestructuras orgánicas o materiales poliméricos: nanoesferas, nanocápsulas, micelas, liposomas, dendrímeros y conjugados polímero-fármaco.
2. Nanoestructuras inorgánicas: nanopartículas de óxidos metálicos, nanopartículas de sílica mesoporosa y nanotubos de carbono.<sup>(21)</sup>

Los sistemas de administración de fármacos fabricados consideran la síntesis de componentes químicos o naturales a partir de ingredientes biocompatibles como biopolímeros, lípidos, fosfolípidos y biosurfactantes.<sup>(5)</sup>

Sistemas de administración que utilizan gomas como biomoléculas de carbohidratos con potencial de unirse al agua y forman geles, en varias formas: mucilaginosas, de semillas, gomas exudadas, de tragacanto, de mascar árabe.<sup>(43)</sup>

Las nanopartículas se combinan con agentes, elementos, moléculas pequeñas, productos biológicos, materiales sintéticos (polímeros) y moléculas biológicas (anticuerpos, péptidos, lípidos).<sup>(26)</sup>

Existen nanopartículas metálicas/inorgánicas (plata, oro, aleación, magnéticas, puntos cuánticos), no metálicas/orgánicas (poliméricas, nanogenol polimérico, liposómicas, micelares, dendrímeras, de quitosano, proteicas, lipídicas) y organometálicas.<sup>(9,10,27)</sup>

Se utilizan nanopartículas de polímeros o lípidos: liposomas, niosomas, transferomas, nanopartículas lipídicas sólidas y portadores lipídicos nanoestructurados, los parches y las películas se impregnan en diferentes tipos de nanosistemas.<sup>(23,31)</sup>

Los nanomedicamentos poliméricos incluye la focalización de polímeros con nanopartículas, polyplexes, micelas, micelas poliméricas, polimerosomas, dendrímeros, no metálicas, conjugados medicamentos/proteínas y sistemas híbridos de lípidos.<sup>(14,15,17)</sup>

Las nanopartículas a base de lípidos en nanoencapsulación de compuestos neuroprotectores contempla nanoemulsiones, nanoliposomas/nanofitosomas, nanopartículas de lípidos sólidos/portadores de lípidos nanoestructurados que favorecen la biodisponibilidad.<sup>(3,28)</sup>

En los nanomateriales inorgánicos se consideran metales, sales, óxidos o (bio) orgánicos como péptidos, proteínas, ácidos nucleicos, lípidos, polímeros sintéticos o combinados en forma de materiales híbridos en biomoléculas con materiales orgánicos/inorgánicos que responden a una única unidad como bioadhesivos o biocomposites.<sup>(18)</sup>

Las nanopartículas de naturaleza orgánicas incluyen: carbón, liposomas y lípidos, proteínas, exosomas, diversos polímeros como quitosano, celulosa, alginato, almidón, gelatina, leche de proteínas como albúmina y caseína; los inorgánicas: metales, óxidos metálicos, sílice, puntos cuánticos; los compuestos pueden híbridos y nanopartículas núcleo-capa.<sup>(6,24)</sup>

Por ejemplo los exosomas facilitan la quimioterapia al aislarse de células neoplásicas y se cargan con el fármaco.<sup>(44)</sup>

Con los materiales biodegradables se evita la acumulación en el organismo y los efectos tóxicos, los materiales endógenos que el cuerpo reconoce como propios se metabolizan y eliminan; entre los biodegradables están heparina, almidón soluble, gelatina, polivinilpirrolidona, acetato de polivinilo, celulosa, gelatina, quitosano.<sup>(18,37)</sup>

Los nanofármacos con materiales no biodegradables se excretan para evitar la toxicidad y en nanosensores, técnicas de imagen o aplicaciones agudas son de un solo uso.<sup>(18)</sup>

Los nanomateriales a base de silicio, polímeros, liposomas y nanopartículas metálicas se utilizan para administrar medicamentos contra el cáncer en los sitios del tumor.<sup>(15)</sup>

Los liposomas como portadores protegen medicamentos de degradación, tienen efecto en el sitio de acción y reducen toxicidad.<sup>(16)</sup>

Los principales tipos de sistemas de liberación de nanopartículas disponibles para encapsular antivirales contemplan componentes naturales: biopolímeros, lípidos, fosfolípidos y tensioactivos.<sup>(5)</sup> Los tres RNA para uso en humanos consiste en nanopartículas lipídicas a base de colesterol-PEG.<sup>(11)</sup>

Los nanotubos anódicos unidimensionales son biomateriales de una gran relación superficie-volumen, bajo costo, estabilidad química, excelente biocompatibilidad y resistencia a la biocorrosión.<sup>(39)</sup>

Los semiconductores puntos cuánticos con propiedades ópticas, electrónicas y mecánicas utilizan nanocristales con propiedades de fluorescencia.<sup>(6)</sup>

### Aplicaciones en salud

Se mencionan diversas aplicaciones, entre ellas están las siguientes:

- a) Procedimientos diagnósticos: Se realizan diversos procedimientos diagnósticos a nivel molecular o celular, *in vivo* o *in vitro*<sup>(6,14,18,35)</sup> mediante detección con biosensores o bioimágenes,<sup>(11,14,25,29)</sup> el uso de dispositivos miniaturizados como biocélulas o<sup>(30)</sup> con exosomas<sup>(44)</sup> o en la detección temprana de tumores metastásicos óseos.<sup>(45,46)</sup> Las nanopartículas semiconductoras metálicas/magnéticas son útiles en el marcaje *in vivo* en tomografía por emisión de positrones, resonancia magnética de imagen/tomografía computarizada.<sup>(18,19,27,44)</sup> Se realizan cirugías guiadas por imagen por nanosondas de pertecnetato de sodio durante la identificación de nódulos linfáticos afectados.<sup>(18)</sup>
- b) Tratamientos: La nanomedicina permite la entrega de medicamentos de forma dirigida<sup>(6,14,15,18,26,29)</sup> o la entrega de bioactivos como antioxidantes, vitaminas, ácidos grasos, minerales, compuestos fenólicos, carotenoides y aceites esenciales,<sup>(3)</sup> se realiza medicina de precisión en oncología, inmunoterapia e ingeniería del genoma,<sup>(19)</sup> se producen vacunas a partir de células tumorales o inmunitarias, proteínas/de péptidos/genéticas (ADN, ARN y virales).<sup>(10,18,26)</sup> Se utiliza oro en hipertermia óptica o magnéticas para destruir células diana o para sensibilizar antes de la radioterapia y quimioterapia.<sup>(18)</sup> Existen terapias con péptidos y proteínas en administración nasal y pulmonar,<sup>(16)</sup> uso de albúmina, gelatina, zeína y proteínas de la leche de  $\beta$ - lactoglobulina y caseína en diversas aplicaciones farmacéuticas y biomédicas:<sup>(6)</sup> formulaciones liposomales anticancerígenos, antifúngicos, antiinflamatorios y genes terapéuticos.<sup>(20)</sup> Implantes con superficies

nanotubulares,<sup>(39)</sup> sensores nanométricos precisos y sensibles en COVID-19 en sitios de destino de la proteína sars-cov-2 junto a vacunas y anticuerpos,<sup>(26,47)</sup> nanoportadores digestivos locales o sistémicos,<sup>(31)</sup> reparación o sustitución de tejidos-órganos enfermos-dañados con terapia génica -celular o ingeniería de tejidos,<sup>(18)</sup> uso de nanorobots autónomos que liberan de forma selectiva fármacos y realizan nanocirugía en tejidos dañados u órganos artificiales,<sup>(18)</sup> la administración de fármacos insolubles en agua sin utilizar vehículos<sup>(12)</sup> y la ablación del cáncer con quimioterapia, terapia fototérmica, génica o combinada.<sup>(33,45,46)</sup>

c) Terapias específicas:

- a. Terapia génica de la amiloidosis con nanopartículas liposomales que contienen ARN.<sup>(18)</sup>
- b. Tratamiento en hemofilia basado en *nanobodies* que bloquea la antitrombina.<sup>(18)</sup>
- c. Uso de acetato de glatiramer inyectable en formas recurrentes de la esclerosis múltiple.<sup>(18)</sup>
- d. Pegfilgrastim: proteína del factor estimulante de colonias de granulocitos humanos recombinante pegilada en neutropenia.<sup>(18)</sup>
- e. Lipusu: una nanoformulación liposomal para tratamiento de diferentes cánceres.<sup>(6)</sup>
- f. Ontak: proteína de fusión recombinante de toxina diftérica e interleucina-2 para tratar células T cutáneas de células de linfoma.<sup>(6)</sup>
- g. Oncaspar: formulación pegilada de L asparaginasa en leucemia aguda linfoblástica.<sup>(6)</sup>
- h. Una formulación micelar del tensioactivo XR17 para tratar cánceres.<sup>(6)</sup>
- i. La vacuna Pfizer-BioNTech de una nanopartícula con lípido catiónico ionizable para sars cov 2.<sup>(26)</sup>
- j. La vacuna Moderna con un mRNA de nanopartícula lipídica del lípido catiónico ionizable.<sup>(26)</sup>

Como otras aplicaciones se mencionan: el uso de algoritmos de inteligencia artificial para el análisis e inferencia de datos de síntesis o uso,<sup>(32)</sup> y el análisis farmacoeconómico de una formulación coloidal inhalable en nanopartículas antibacterianas biocompatibles contra colistina intravenosa/nebulizada.<sup>(4)</sup>

## Retos a los que se enfrenta la nanomedicina y sus diversas ramas

Existe una brecha entre los resultados que se obtienen a nivel experimental vs. clínico,<sup>(48,49,50)</sup> en cuanto a elementos que se relacionan: con seguridad y eficacia,<sup>(18,35,51)</sup> RNA-nanopartículas con problemas de seguridad y toxicidad,<sup>(11)</sup> nanopartículas con efectos citotóxicos y absorción limitada<sup>(6,12,46)</sup> y nanocristales con propiedades de fluorescencia altamente citotóxicas.<sup>(6)</sup> Hay falta de directrices que orienten en cuanto a la síntesis de nanomateriales debido a que:<sup>(28,35)</sup> los procedimientos de fabricación son diversos y complejos, con diferentes toxicidades y efectos terapéuticos lo que dificulta la estandarización,<sup>(11,18,34,49,51)</sup> faltan protocolos que permitan la validación clínica de nanomedicinas,<sup>(18)</sup> la administración por parte de humanos lleva implícito el error humano,<sup>(18)</sup> los estudios *in vitro* no responden a si los mecanismos son relevantes *in vivo*,<sup>(22)</sup> la generalización es una limitante,<sup>(18,28)</sup> no aplican los principios farmacocinéticos-farmacodinámicos de fármacos<sup>(18,52)</sup> y la biomedicina muestra desafíos para conocer aspectos del microambiente de los tumores.<sup>(7)</sup> Las patentes de productos de nanomedicinas limitan el uso,<sup>(18,50)</sup> el caso específico de Onasemnogene abeparvovec tiene un costo de \$ 2,125 millones,<sup>(50)</sup> se requiere financiación y consolidación del conocimiento generado,<sup>(18)</sup> instalaciones especializadas para la fabricación y ensayo reguladas.<sup>(18)</sup> Existen altos costos de producción, desregulación y difícil transferencia industrial<sup>(28)</sup> y falta de cooperación para abordar problemas de la interface humana, animal y de los ecosistemas.<sup>(33)</sup>

## Consideraciones finales

El trabajo conjunto de la ciencia y la tecnología confluyen a través del tiempo en el desarrollo de la nanomedicina, la cual se ha desarrollado de manera vertiginosa en los últimos treinta años para ofrecer una gama de alternativas que buscan mejorar las debilidades que presentan los medicamentos tradicionales.

La nanomedicina involucra la participación de una importante cantidad de disciplinas que se conjugan en el diseño, estructuración e investigación de diversas aplicaciones, las cuales algunas continúan en etapas experimentales y un determinado número ha trascendido al plano clínico con muy buenos resultados.

A pesar de los beneficios que se pueden lograr y que se están alcanzado en determinadas situaciones con las aplicaciones de la nanomedicina que permiten la mejora en la calidad de vida de las personas a través de los mecanismos diagnósticos de carácter precoz y tratamientos cada vez más personalizados; todavía persisten desafíos en diversos aspectos

desde el punto de vista teórico-conceptual (definiciones, criterios, clasificaciones), metodológico (procedimientos estandarizados) y práctico-clínico (eficacia, efectividad, seguridad, calidad, eficiencia).

## Referencias bibliográficas

1. Gómez M. Usos terapéuticos de nanomateriales y nanopartículas. Revista Repertorio de Medicina y Cirugía. 2019 [acceso 15/11/2021];28(1):5-11. Disponible en: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/871/900>
2. Dhiman N, Awasthi R, Sharmal B, Kharkwal H, Kulkarni G. Lipid nanoparticles as carriers for bioactive delivery. Frontiers in Chemistry. 2021 [acceso 12/11/2021];9:580118. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8107723/>
3. Fernández F, Diaz M, Delerue C, Grosso C. Critical Review of Lipid-Based Nanoparticles as Carriers of Neuroprotective Drugs and Extracts. Nanomaterials. 2021 [acceso 12/11/2021];11(563):1-43. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-4991/11/3/563>
4. Uskoković V. Health economics matters in the nanomaterial world: Cost-effectiveness of utilizing an inhalable antibacterial nanomaterial for the treatment of multidrug-resistant pneumonia. Technology in Society. 2021 [acceso 19/11/2021];66:101641. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160791X21001160>
5. Delshadi R, Bahrami A, McClements D, Moore M, Williams L. Development of nanoparticle-delivery systems for antiviral agents: A review. Journal of Controlled Release. 2021 [acceso 12/11/2021];331:30-44. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365921000262>
6. Abbasi A, Haghjooy S, Asadnia M, Razmjou A. Recent advances in nanomaterials development for nanomedicine and cancer. ACS Applied Bio Materials. 2021 [acceso 12/11/2021];4(8):5908-25. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsabm.1c00591>
7. Afzal M, Alharbi K, Alruwaili N, Al-Abassi F, Al-Malki A, Kazmi I, *et al.* Nanomedicine in treatment of breast cancer-A challenge to conventional therapy. In Seminars in cancer biology. Academic Press. 2021 [acceso 12/11/2021];69:279-92. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X19304158>

8. Ertas Y, Dorcheh K, Akbari A, Jabbari E. Nanoparticles for Targeted Drug Delivery to Cancer Stem Cells: A Review of Recent Advances. *Nanomaterials*. 2021 [acceso 12/11/2021];11(1755):1-25. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-4991/11/7/1755>
9. Rama G, Dariya B, Kumar S, Chalikonda G, Kang S, Khan I, *et al.* Nanomaterials multifunctional behavior for enlightened cancer therapeutics. *Seminars in cancer biology*. 2021 [acceso 12/11/2021];69:168-89. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X19301907>
10. Rahman M, Mohammad A. Cancer Nanotherapeutics: Targeted medicine, therapeutic vaccination and Challenges with cancer nanomedicines. *Seminars in cancer biology*. 2021 [acceso 12/11/2021];69:1-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33571666/>
11. Lim S, Cox A, Tung M, Chung E. Clinical progress of nanomedicine-based RNA therapies. *Bioactive Materials*. 2021 [acceso 14/11/2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452199X21004825>
12. Karaosmanoglu S, Zhou M, Shi B, Zhang X, Williams G, Chen X, *et al.* Carrier-free nanodrugs for safe and effective cancer treatment. *Journal of Controlled Release*. 2021 [acceso 14/11/2021];329:805-32. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016836592030585X>
13. Hu D, Zhang W, Tang J, Zhou Z, Liu X, Shen Y, *et al.* Improving safety of cancer immunotherapy via delivery technology. *Biomaterials*. 2021 [acceso 13/11/2021];265(120407):1-17. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961220306530>
14. Grewal I, Singh S, Arora S, Sharma N. Polymeric nanoparticles for breast cancer therapy: A comprehensive review. *Biointerface Res. Appl. Chem*. 2021 [acceso 18/11/2021];11:11151-71. Disponible en: <https://biointerfaceresearch.com/wp-content/uploads/2020/12/20695837114.1115111171.pdf>
15. Khan H, Mirzaei H, Amiri A, Akkol E, Halimi S, Mirzaei H, *et al.* Glyco-nanoparticles: New drug delivery systems in cancer therapy. *Seminars in cancer biology*. 2021 [acceso 13/11/2021];69:24-42. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X19304006>
16. Pawar K, Kachave R, Kanawade M, Zagre V. A Review on Nanoparticles Drug Delivery System. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2021 [acceso 18/11/2021];11(4): 101-4. Disponible en: <http://www.jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/4865>

17. Wan Z, Sun R, Moharil P, Chen J, Liu Y, Song X, *et al.* Research advances in nanomedicine, immunotherapy, and combination therapy for leukemia. *Journal of Leukocyte Biology*. 2021 [acceso 19/11/2021];109(2):425-36. Disponible en: <https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/JLB.5MR0620-063RR>
18. Martínez R, Becerra J, Marco M, Vicent M, Arenas J, Carracedo Á, *et al.* Informes anticipando nanomedicina. España: Fundación Instituto Roche, Observatorio de tendencias en la medicina del futuro. Ascendo Sanidad&Farma. 2021 [acceso 13/11/2021]. Disponible en: <https://www.institutoroche.es>
19. Mitchell M, Billingsley M, Haley R, Wechsler M, Peppas N, Langer R, *et al.* Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2021 [acceso 17/11/2021];20(2):101-24. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41573-020-0090-8>
20. Bulbake U, Doppalapudi S, Kommineni N, Khan W. Liposomal formulations in clinical use: an updated review. *Pharmaceutics*. 2017 [acceso 14/11/2021];9(2):12. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4923/9/2/12>
21. Rojas Y, Aguado K, González I. La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿la (r)evolución de la terapia contra el cáncer? *Educación química*. 2016;27(4):286-91. DOI: <https://doi.org/10.106/j.eq.2016.07.02>
22. Rennick J, Johnston A, Parton R. Principles and methods for studying the endocytosis of biological and nanoparticle therapeutics. *Nature Nanotechnology*. 2021 [acceso 17/11/2021];16(3):266-76. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41565-021-00858-8>
23. Hoang T, Suys E, Lee J, Nguyen D, Park K, Truong N, *et al.* Lipid-Based Nanoparticles in the Clinic and Clinical Trials: From Cancer Nanomedicine to COVID-19 Vaccines. *Vaccines*. 2021 [acceso 15/11/2021];9(359):1-28. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/4/359>
24. Suñé M, Limeres M, Moreno C, Hernández C, Suñé J, Cuestas M, *et al.* Innovative therapeutic and delivery approaches using nanotechnology to correct splicing defects underlying disease. *Frontiers in Genetics*. 2020 [acceso 13/11/2021];11(731):1-22. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2020.00731/full>
25. Boix P, Soriano P, de Benito A, Orzáez M, Vicent M. The Past, Present, and Future of Breast Cancer Models for Nanomedicine Development. *Advanced Drug Delivery Reviews*.

- 2021 [acceso 18/11/2021];173: 306-30. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X2100096X>
26. Anselmo A, Mitragotri S. Nanoparticles in the clinic: An update post COVID-19 vaccines. *Bioengineering & translational medicine*. 2021 [acceso 17/11/2021];6(3):e10246. Disponible en: <https://aiche.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/btm2.10246>
27. Márquez E, Hernández D, Míguez M, Soler F, Pérez M. Las nanopartículas y sus aplicaciones. España: Universidad de Extremadura. 2021 [acceso 18/11/2021]. Disponible en: <https://dehesa.unex.es/handle/10662/11784>
28. Milewska S, Niemirowicz-Laskowska K, Siemiaszko G, Nowicki P, Wilczewska AZ, Car H, *et al.* Current Trends and Challenges in Pharmaco-economic Aspects of Nanocarriers as Drug Delivery Systems for Cancer Treatment. *International journal of nanomedicine*. 2021 [acceso 17/11/2021];16:6593. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8487283/>
29. Yodsanit N, Wang B, Zhao Y, Guo L, Kent G, Gong S, *et al.* Recent progress on nanoparticles for targeted aneurysm treatment and imaging. *Biomaterials*. 2021 [acceso 14/11/2021];265(120406):1-15. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014296122030652946>
30. Massaro S, Lorenzoni G. Nanomedicine: a socio-technical system. *Technological Forecasting and Social Change*. 2021 [acceso 15/11/2021];173(121066):1-11. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040162521004984>
31. Cote B, Rao D, Alani A. Nanomedicine for Drug Delivery throughout the Alimentary Canal. *Molecular Pharmaceutics*. 2021 [acceso 14/11/2021]. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00694>
32. Hayat H, Nukala A, Nyamira A, Fan J, Wang P. A concise review: the synergy between artificial intelligence and biomedical nanomaterials that empowers nanomedicine. *Biomedical Materials*. 2021 [acceso 17/11/2021];16(052001):1-8. Disponible en: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1748-605X/ac15b2/meta>
33. Ren C, Wang Z, Zhang X, Gao J, Gao Y, Zhang Y, *et al.* Construction of all-in-one peptide nanomedicine with photoacoustic imaging guided mild hyperthermia for enhanced cancer chemotherapy. *Chemical Engineering Journal*. 2021 [acceso 19/11/2021];405(127008):1-10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1385894720331363>

33. Kim E, Lim E, Park G, Park C, Lim J, Lee H, *et al.* Advanced Nanomaterials for Preparedness Against (Re-) Emerging Viral Diseases. *Advanced Materials*. 2021 [acceso 19/11/2021];2005927:1-32. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/adma.202005927>
34. Maslanka S, Fleischmann D, Goepferich A. Biomedical nanoparticle design: What we can learn from viruses. *Journal of Controlled Release*. 2021 [acceso 19/11/2021];329:552-69. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33007365/>
35. Sargazi S, Mukhtar M, Radhar A, Barani M, Pandey S, Díez A, *et al.* Active Targeted Nanoparticles for Delivery of Poly (ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitors: A Preliminary Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 [acceso 11/11/2021];22(10319):1-19. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/19/10319>
36. Wu P, Zhang B, Wiredu D, Xu W, Qian H. Extracellular vesicles: A bright star of nanomedicine. *Biomaterials*. 2021;269(120467):1-24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120467>
37. Chowdhury N, Deepika G, Chowdhury R, Sonawane G, Mavinamar S, Lyu X, Pandey R, *et al.* Nanoparticles as an Effective Drug Delivery System in COVID-19. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021 [acceso 19/11/2021];143:112162. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S075333222100946X>
38. Basha S, Dhandayuthabani R, Syed M, Sugantha V. Solid lipid nanoparticles for oral drug delivery. *Materials Today: Proceedings*. 2021 [acceso 15/11/2021];(36):313-24. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214785320327243>
39. Sarraf M, Nasiri B, Yeong C, Hosseini H, Saber S, Basirun W, *et al.* Mixed oxide nanotubes in nanomedicine: A dead-end or a bridge to the future? *Ceramics International*. 2021 [acceso 16/11/2021];47(3):2917-48. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272884220328820>
40. Yang Y, Santamaria P. Evolution of nanomedicines for the treatment of autoimmune disease: from vehicles for drug delivery to inducers of bystander immunoregulation. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2021 [acceso 15/11/2021];176(113898):1-12. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X2100291X>
41. Sofias A, Combes F, Koschmieder S, Storm G, Lammers T. A paradigm shift in cancer nanomedicine: From traditional tumor targeting to leveraging the immune system. *Drug*

- discovery today. 2021 [acceso 17/11/2021];26(6):1482-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644621001008>
42. Caldonazo A, Almeida S, Bonetti A, Lazo R, Mengarda M, Murakami F, *et al.* Pharmaceutical applications of starch nanoparticles: A scoping review. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021 [acceso 15/11/2021];181:697-704. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014181302100578X>
43. Amiri M, Mohammadzadeh V, Yazdi M, Barani M, Rahdar A, Kyzas G, *et al.* Plant-Based Gums and Mucilages Applications in Pharmacology and Nanomedicine: A Review. *Molecules*. 2021 [acceso 14/11/2021];26(1770):1-23. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/6/1770>
44. Qambrani A, Rehman F, Tanziela T, Shaikh S, Semcheddine F, Du T, *et al.* Biocompatible exosomes nanodrug cargo for cancer cell bioimaging and drug delivery. *Biomedical Materials*. 2021 [acceso 13/11/2021];16(025026):1-14. Disponible en: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1748-605X/abaaa2/meta>
45. Gao X, Li L, Cai X, Huan Q, Xiao T, Cheng Y, *et al.* Targeting nanoparticles for diagnosis and therapy of bone tumors: Opportunities and challenges. *Biomaterials*. 2021 [acceso 15/11/2021];265(120404):1-21. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961220306505>
46. Sanitá G, Carrese B, Lamberti A. Nanoparticle surface functionalization: how to improve biocompatibility and cellular internalization. *Frontiers in molecular biosciences*. 2020 [acceso 17/11/2021];7(587012):1-20. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2020.587012/full>
47. Varahachalam S, Lahooti B, Chamaneh M, Bagchi S, Chhibber T, Morris K, *et al.* Nanomedicine for the SARS-CoV-2: state-of-the-art and future prospects. *International journal of nanomedicine*. 2021 [acceso 11/11/2021];16:539. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7837559/>
48. Gul AR, Shaheen F, Rafique R, Bal J, Waseem S, Park TJ, *et al.* Grass-mediated biogenic synthesis of silver nanoparticles and their drug delivery evaluation: A biocompatible anti-cancer therapy. *Chemical Engineering Journal*. 2021 [acceso 18/11/2021];407:127202. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1385894720333295>
49. Zhang X, Duan X, Hu Y, Tang Z, Miao C, Tao W, *et al.* One-step and facile synthesis of peptide-like poly (melphalan) nanodrug for cancer therapy. *Nano Today*. 2021 [acceso

- 17/11/2021];37(101098):1-12. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1748013221000232?via%3Dihub>
50. Mahajan R. Onasemnogene abeparvovec for spinal muscular atrophy: The costlier drug ever. *Int J App Basic Med Res.* 2019;9:127-8. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6652281/pdf/IJABMR-9-127.pdf>
51. Lu L, Sun Y, Wan C, Hu Y, Lo P, Lovell J, *et al.* Role of intravital imaging in nanomedicine-assisted anti-cancer therapy. *Current Opinion in Biotechnology.* 2021 [acceso 19/11/2021];69:153-61. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33476937/>
52. Gupta N, Bahl S, Bagha A, Vaid S, Javaid M, Haleem A, *et al.* Nanomedicine technology and COVID-19 outbreak: Applications and challenges. *Journal of Industrial Integration and Management.* 2021 [acceso 11/11/2021]. Disponible en:  
<https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S2424862221500123>

### Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.