

# Resistencia a los antimicrobianos: volver al pasado

Erina Petrera

*Laboratorio de Virología: Agentes antivirales y citoprotectores, Departamento de Química Biológica.*

*Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.*

[epetrera@qb.fcen.uba.ar](mailto:epetrera@qb.fcen.uba.ar)

La resistencia antimicrobiana (RAM) es un problema urgente de salud pública global, que sólo en 2019, ha producido directamente al menos 1,27 millones de muertes y ha sido asociada a 5 millones de muertes más. Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) en los Estados Unidos se reportan más de 2,8 millones de infecciones resistentes a antimicrobianos por año de las cuales 35000 terminan en muerte, representando un costo anual de 4600 millones de dólares.

Especialmente alarmante es la rápida propagación mundial de bacterias multirresistentes que causan infecciones que no se pueden tratar con ninguno de los antibióticos existentes. Pero, para las infecciones bacterianas comunes, también se han observado en todo el mundo altas tasas de resistencia a los antibióticos de uso, por ejemplo, la tasa de resistencia a la ciprofloxacina, un antibiótico utilizado para tratar infecciones del tracto urinario, llegó al 92,9 % para *Escherichia coli* y al 79,4 % para *Klebsiella pneumoniae*. La resistencia de *K. pneumoniae* al tratamiento de último recurso, los antibióticos carbapenémicos, se ha extendido a todas las regiones del mundo y en algunos países éstos ya no funcionan en más de la mitad de los pacientes.

La colistina es el único tratamiento de último recurso para infecciones potencialmente mortales causadas por enterobacterias resistentes a carbapenem, pero también se han detectado bacterias resistentes a este antibiótico en varios países y regiones por lo tanto no existe un tratamiento antibiótico eficaz para estas infecciones.

Asimismo, la resistencia generalizada en varias cepas de *Neisseria gonorrhoeae* ha comprometido el tratamiento y el control de la gonorrea. Rápidamente ha surgido resistencia a las sulfonamidas, penicilinas, tetraciclinas, macrólidos, fluoroquinolonas y cefalosporinas de primera generación. Actualmente, en la mayoría de los países, la ceftriaxona inyectable, una cefalosporina de amplio espectro es la única monoterapia empírica restante para la gonorrea.

La resistencia a los antibióticos es un tema recurrente, en el año 2006 ya se mencionaba en esta revista [1], y desde ese momento hasta el presente ha seguido aumentando el número de bacterias resistentes.

Por otro lado, las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a los antibióticos amenazan el progreso en la contención de la epidemia mundial de tuberculosis. La OMS estima que en 2018, se identificaron alrededor de medio millón de nuevos casos de tuberculosis resistente a la rifampicina en todo el mundo, de los cuales la gran mayoría es resistente a los dos medicamentos antituberculosos más potentes. Menos del 60 % de las personas tratadas por tuberculosis resistente se cura con éxito. En 2018, aproximadamente el 18 % de los casos tratados previamente presentaban resistencia a los nuevos medicamentos de "último recurso" lo que representa una gran amenaza.

Otra gran preocupación es la resistencia a los medicamentos antivirales en los pacientes inmunocomprometidos, donde la replicación viral en curso y la exposición prolongada a los medicamentos conducen a la selección de cepas resistentes. Se ha desarrollado resistencia a la mayoría de los antivirales, incluidos los medicamentos antirretrovirales nuevos, que corren el riesgo de volverse parcial o totalmente inactivos por la emergencia del HIV resistente. Los niveles de resistencia

antes del tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos entre los adultos que iniciaron el tratamiento de primera línea superaron el 10 % en la mayoría de los países monitoreados de África, Asia y América Latina. En el África subsahariana, más del 50 % de los bebés recién diagnosticados con HIV son portadores de un virus resistente a los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos. Debido a esto la OMS recomienda el uso de dolutegravir como tratamiento de primera línea para evitar los efectos negativos de la resistencia.

El problema no está circunscrito a bacterias y virus, la aparición de parásitos resistentes a los medicamentos plantea una de las mayores amenazas para el control de la malaria. Las terapias combinadas basadas en artemisinina (TCA) son el tratamiento de primera línea recomendado para la malaria por *P. falciparum* y se utilizan en la mayoría de los países donde la malaria es endémica. Las TCA son una combinación de un componente de artemisinina y un fármaco asociado, pero ya se han registrado tanto resistencia parcial a la artemisinina como también a varios de los fármacos asociados.

Además, la prevalencia de infecciones fúngicas resistentes a los medicamentos está aumentando y complicando aún más la ya difícil situación del tratamiento. La *Candida auris* resistente a los medicamentos, una de las infecciones fúngicas invasivas más comunes, ya está muy extendida y se ha notificado una resistencia cada vez mayor al fluconazol, la anfotericina B y el voriconazol, así como resistencia emergente a la caspofungina.

Todos estos microorganismos resistentes conducen a infecciones más difíciles de tratar, fallas en el tratamiento, estadías hospitalarias más prolongadas y opciones de tratamiento mucho más costosas.

El descubrimiento de la penicilina en 1928, marcó un hito en la historia de la ciencia y en especial en la salud humana. Este antibiótico tuvo un rol tan importante que se estima que ha salvado la vida a más de 200 millones de personas desde su producción industrial en 1942. Si bien producir el antibiótico a gran escala no fue ni rápido ni fácil, una vez logrado el objetivo se comenzó a usar para tratar la mayoría de las infecciones bacterianas con buenos resultados. Sin embargo, en 1945 cuando Fleming recibió el premio Nobel por su trabajo con la penicilina, en su discurso, advirtió que podía crear resistencia y que debía usarse con cuidado. Para ese año ya había cepas de *E. coli* y *S. aureus* resistentes. La aparición de resistencia llevó al desarrollo de diferentes clases de penicilinas las que con el transcurso del tiempo también generaron resistencia.

Lamentablemente, como ha pasado con otros adelantos científicos y tecnológicos, no se tuvieron en cuenta las recomendaciones y advertencias. La penicilina fue uno de los tantos desarrollos que han producido mejoras sustanciales en el bienestar de muchas personas a nivel mundial pero que lo han hecho a expensas de los ecosistemas, del medio ambiente y de los animales. El uso indebido y excesivo no solo de la penicilina sino de muchos antimicrobianos, la falta de prevención y el control deficiente de infecciones en los establecimientos de salud y las granjas, la falta de conciencia y conocimiento, y de la aplicación de la legislación, han llevado a este panorama casi desolador.

A diferencia de años anteriores, actualmente no hay suficiente investigación ni desarrollo de nuevos antimicrobianos. En 2019, la OMS identificó 32 antibióticos en desarrollo clínico de los cuales solo seis son innovadores. La pandemia por la emergencia del virus SARS-CoV-2 puso en evidencia también la falta de antivirales efectivos.

El costo de la RAM para las economías nacionales y sus sistemas de salud es significativo, ya que afecta la productividad de los pacientes o sus cuidadores a través de estadías hospitalarias prolongadas y la necesidad de cuidados intensivos y más costosos. Lamentablemente, el avance en la medicina moderna podría verse afectado por la falta de antimicrobianos efectivos y muchos procedimientos médicos que hoy en día son de rutina, como las cirugías, se volverán más riesgosos.

Por lo tanto, 95 años después del auge de la penicilina estamos volviendo al pasado, a la lucha contra los mismos microorganismos que antes, con algunos emergentes, pero ahora resistentes.

Con el propósito de generar una política global sobre este tema, se ha generado el concepto de “Una salud” para fomentar la coordinación y la colaboración entre los diferentes programas de salud humana, animal, vegetal y medioambiental. Las preocupaciones prioritarias son los riesgos que afectan a los sistemas de los que depende la sociedad: salud, agricultura y ganadería, y medioambiente. Con inversiones significativas por parte de los socios financiadores, las iniciativas y redes de “Una salud” están surgiendo en todo el mundo, con muchos países y regiones fomentando la colaboración entre profesionales de diferentes disciplinas, trabajando desde la comunidad hasta niveles globales en todos los sectores y divisiones institucionales.

Hace unos días distintos “gurús” de la inteligencia artificial se reunieron para pedir que se detenga su desarrollo porque avanza muy rápido y todavía no se sabe bien cómo proceder frente a estos adelantos. Sería interesante que se tengan en cuenta estas advertencias y que los cambios o mejoras introducidos por la ciencia y la tecnología tengan en cuenta la letra chica, que como bien lo vemos en el discurso de Fleming siempre está, aunque emocionados por la novedad no la leamos.

### Referencias:

[1] Sánchez de Rivas C. (2006) ¿Antibióticos, ayer, hoy y mañana...? Química Viva Número 2, Año 5. <http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar/v5n2/sanchez.html>

### Bibliografía:

1. WHO. 2021. Antimicrobial resistance. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. Accesado 11/04/2023.
2. WHO. 2015. Global action plan on antimicrobial resistance. <https://ahpsr.who.int/publications/i/item/global-action-plan-on-antimicrobial-resistance>. Accesado 11/04/2023.
3. 2019 Antibiotic Resistance (AR) Threats Report. <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html>. Accesado 11/04/2023.
4. Nelson RE, Hatfield KM, Wolford H, Samore MH, Scott RD, Reddy SC, Olubajo B, Paul P, Jernigan JA, Baggs J. (2021) National Estimates of Healthcare Costs Associated With Multidrug-Resistant Bacterial Infections Among Hospitalized Patients in the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 72: S17-26, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1581>
5. Antimicrobial Resistance Collaborators. (2022) Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 399: 629-655. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
6. WHO. 2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. <https://www.who.int/publications/i/item/97892400476553>. Accesado 11/04/2023.
7. WHO. Lack of innovation set to undermine antibiotic performance and health gains. <https://www.who.int/news/item/22-06-2022-22-06-2022-lack-of-innovation-set-to-undermine-antibiotic-performance-and-health-gains>. Accesado 11/04/2023.
8. Abraham EP, Chain E. (1988) An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. 1940. *Rev Infect Dis*. 10:677–678.
9. Rammelkamp T. (1942) Resistance of Staphylococcus aureus to the action of penicillin. *Exp Biol Med*. 51:386–389

 **Química Viva**

ISSN 1666-7948

[www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar](http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar)

Revista **Química Viva**

Número 1, año 22, Abril 2022

[quimicaviva@qb.fcen.uba.ar](mailto:quimicaviva@qb.fcen.uba.ar)

# **El Paisaje Actual de Publicaciones Académicas: una Visión Emergente desde el Sur Global**

Humberto J. Debat

*Instituto de Patología Vegetal – Centro de Investigaciones Agropecuarias – Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (IPAVE-CIAP-INTA), Córdoba, Argentina.*

[debat.humberto@inta.gob.ar](mailto:debat.humberto@inta.gob.ar) ORCID: 0000-0003-3056-3739

Recibido: 01-03-2023 - Aceptado: 10-03-2023

Una gran parte del sistema de publicaciones académicas tradicional es desigual, poco confiable, excluyente, discriminatorio, sesgado, depredador, insostenible y opaco [1]. Aproximadamente el 70 % de los artículos de revistas científicas están detrás de muros de pago [2, 3], lo que despoja a la población de información vital y obstaculiza el progreso de la investigación científica. La industria editorial ha secuestrado y mercantilizado la literatura científica sin rodeos y descaradamente. Es un escándalo. El acceso abierto a la literatura científica, algo tan elemental y sin embargo quimérico a la fecha, es simplemente un aspecto del marco más amplio de las prácticas de Ciencia Abierta [4]. La Ciencia Abierta es ampliamente reconocida como un estándar superior del quehacer científico, que paulatinamente comienza a tomar un camino claro de implementación. Un avance prometedor en este sentido es la recomendación de la UNESCO sobre ciencia abierta. Este documento esencial define a la Ciencia como una construcción inclusiva: multilingüe, abierta, accesible, transparente, reutilizable, compartible, colaborativa y orientada al beneficio de la sociedad [5].

En esta línea, en América Latina, la producción científica se considera un bien público y pertenece a la academia en lugar de ser tratada como una mercancía que se comercializa. En la región existe una larga tradición de publicación cooperativa gratuita y acceso libre a la lectura respaldada por una infraestructura no comercial financiada con fondos públicos [6]. El conocimiento científico es un recurso esencial que debería ser accesible para todos, especialmente en nuestra región donde se genera mayoritariamente con fondos públicos. Es responsabilidad de las instituciones académicas fomentar el acceso abierto a través de sistemas de publicaciones lideradas por la academia, que sean colaborativas, independientes, sin fines de lucro y sostenibles. Además, es importante que los autores conserven los derechos de autor y se eliminen las políticas de embargo. Las tarifas de publicación no deberían ser requeridas, y se deben desarrollar métricas responsables para evaluar el impacto social de la investigación, pasando de los factores de impacto al impacto social [7]. Es crucial tener en cuenta que el impacto social de la investigación a menudo no está alineado con los Objetivos de Desarrollo Sostenible de la ONU. Sorprendentemente, el 95-98% de las patentes e invenciones y el 60-80% de las publicaciones académicas no cumplen con este criterio [8]. Por lo tanto, es fundamental promover la investigación que tenga un impacto positivo en la sociedad y se alinee con la agenda de desarrollo sostenible de la ONU.

Los indicadores bibliométricos actuales deben complementarse con nuevos indicadores de acceso abierto que sean adecuados a los escenarios regionales, con el objetivo de hacer del conocimiento un derecho humano accesible para todos. El sistema de evaluación de la investigación debe evolucionar para reconocer el valor intrínseco de la investigación, más allá del prestigio de la revista en la que se publica [9,10]. En este sentido, el impacto social de la ciencia debe ser el motor de la ciencia abierta, impulsando la difusión y el impacto de la investigación científica. Además, la inversión económica en acceso abierto también debe ser proporcional a su beneficio social. Esto significa que los recursos

destinados a este fin deben reflejar la importancia del acceso abierto como una herramienta fundamental para lograr el desarrollo sostenible.

Las iniciativas de publicación lideradas desde la academia e impulsadas por la comunidad, están intrínsecamente diseñadas para ser equitativas. Sin embargo, una parte crucial del ecosistema de publicación de acceso abierto, sin costos en publicar o leer, conocido como acceso abierto diamante, no aparece actualmente en sistemas de indexación relevantes en diversos entornos de evaluación como *Scopus* o *Web of Science*, los cuales solo incluyen una ínfima fracción de las revistas publicadas en el sur global [11]. Esto poco tiene que ver con estándares de calidad y más bien con criterios arbitrarios de inclusión de estos sistemas que son parte de los mismos conglomerados comerciales que conforman el oligopolio de publicación científica comercial [10]. En cuanto a la evaluación relativa de la calidad, la revisión por pares tradicional en el mundo académico resulta insostenible debido a su limitada escalabilidad. Además, depende en gran medida del trabajo no reconocido y no remunerado de un subconjunto específico de académicos. Este tipo de labor gratuita es predominantemente aportada por un grupo privilegiado de investigadores de élite de instituciones reconocidas en el Norte global, lo que crea un grupo uniforme y no representativo de revisores. Esta situación se debe principalmente a que quienes pueden permitirse el lujo de ofrecer sus servicios de forma gratuita son personas que no dependen de una compensación económica inmediata.

Aunque algunas iniciativas, como el Plan S, están fomentando un cambio hacia prácticas editoriales orientadas al acceso abierto, este plan se queda corto a la hora de abordar los problemas fundamentales de la publicación académica tradicional, como la distribución desigual de artículos entre un reducido número de editoriales comerciales con márgenes de beneficio exorbitantes [12]. El cambio de la industria editorial hacia los modelos APC (pago por artículo) podría resultar en un sistema global de pago por publicación que dificultaría la difusión de la investigación por parte de los investigadores de los países en desarrollo. En el norte global, los APC se han vuelto cada vez más comunes, adoptados por revistas con fines de lucro y alentados por muchos de los principales financiadores europeos y estadounidenses. La implementación del Plan S parece estar alentando a las revistas académicas a adoptar modelos de transacción de artículos dependientes de APC, lo que fomenta el oligopolio de las editoriales comerciales y da como resultado la reducción de inversiones en infraestructuras públicas no comerciales para las comunicaciones científicas abiertas [13].

América Latina tiene una perspectiva única sobre el conocimiento científico como un bien público, lo que hace una contribución significativa a la investigación global. Para reflejar el flujo global de comunicación científica, es crucial incluir investigaciones que tengan relevancia local, nacional y regional, así como transferir los resultados de la investigación a la comunidad en general, con el objetivo de crear impactos económicos, sociales y culturales [14]. Las prácticas de comunicación para las distintas disciplinas científicas pueden diferir, pero es fundamental hacer un compromiso firme con el multilingüismo en las comunicaciones académicas, tal y como lo promueve la Iniciativa de Helsinki [15] y otras iniciativas globales. Fomentar el uso de la investigación científica producida localmente puede ayudar a ampliar el impacto social de los resultados de la investigación, lo que contribuye al crecimiento y al desarrollo.

Las revistas latinoamericanas proporcionan evidencia de que la investigación es una empresa mucho más global y diversa de lo que normalmente se reconoce o indexa. Actualmente hay aproximadamente 29.000 revistas diamante en todo el mundo, que desempeñan un papel crucial en la comunicación académica. Estas revistas representan el 9% del volumen total de publicación de artículos, pero contribuyen con más del 45% de las publicaciones de acceso abierto en todo el mundo. Esto destaca la importancia de las revistas diamante en el ecosistema académico y su impacto en la accesibilidad y difusión de la investigación [16,17]. Un conjunto de estas revistas, que emplean la plataforma de publicación gratuita y de código abierto *Open Journal Systems* (OJS), han publicado más de 5,8 millones de artículos y han llegado a 136 países de todo el mundo. La mayoría (84,2%) de estas revistas siguen este modelo de publicación que no cobra a los lectores ni a los autores. En particular, casi la mitad (48,3%) de estas revistas operan en más de un idioma, con investigaciones publicadas en más de 60

idiomas [18]. La cuestión de la hegemonía del idioma, o el predominio del inglés en las principales revistas, es un problema importante que debe abordarse [19]. Se debe abogar por una agenda más inclusiva, que permita a todas las naciones e instituciones participar en el discurso científico, promoviendo un ecosistema justo y equitativo que pueda moldear el futuro de las publicaciones académicas redundando en una democratización tangible del conocimiento.

En términos generales, no solo es factible mejorar el ecosistema de las comunicaciones académicas, sino también que ha habido avances alentadores en el Sur Global hacia un sistema más equitativo e inclusivo. La ciencia es humana, demasiado humana, una actividad fascinante y compleja, repleta de perplejidades, avances, injusticias y paradojas. En esencia, la ciencia es un diálogo, y para que sea una conversación verdaderamente global, debemos dismantelar numerosas barreras, comenzando por las relacionadas con el acceso, la publicación y el lenguaje.

## Referencias:

1. **Brembs B, Huneman P, Schönbrodt F, Nilsonne G, Susi T, Siems R, Perakakis P, Trachana V, Ma L, Rodríguez-Cuadrado S** (2021). Replacing academic journals. *Zenodo*. DOI: <https://zenodo.org/badge/DOI/10.5281/zenodo.5793611>.
2. **Piwowar H, Priem J, Larivière V, Alperin JP, Matthias L, Norlander B, Farley A, West J, Haustein S** (2018). The state of OA: a large-scale analysis of the prevalence and impact of Open Access articles. *PeerJ*, 6: e4375. <https://doi.org/10.7717/peerj.4375>
3. <https://www.lens.org/lens/search/scholar/structured> Accessed February 23rd, 2023. Total indexed scholarly journal articles: 124,939,053. *Open Access*: 38,212,516.
4. **Cobey KD et al.** (2023). Community consensus on core open science practices to monitor in biomedicine. *Plos Biology*, 21: e3001949. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001949>
5. UNESCO Recommendation on Open Science. <https://en.unesco.org/science-sustainable-future/open-science/recommendation>
6. **Becerril-García A, Aguado-López E, Batthyány K, Melero R, Beigel F, Vélez Cuartas G, Banzato G, Rozemblum C, Amescua García C, Gallardo O, Torres J** (2018). AmeliCA: A community-driven sustainable framework for Open Knowledge in Latin America and the Global South. <https://www.memoria.fahce.unlp.edu.ar/libros/pm.694/pm.694.pdf>
7. **CLACSO-FOLEC** (2022). A new research assessment towards a socially relevant science in Latin America and the caribbean. <https://biblioteca-repositorio.clacso.edu.ar/bitstream/CLACSO/169747/1/Declaration-of-Principes.pdf>
8. **Woolston C** (2023). Measuring societal impact: how to go beyond standard publication metrics. *Nature*, 614: 375-377. <https://doi.org/10.1038/d41586-023-00345-1>
9. **Stroobants K** (2022). Agreement on Reforming Research Assessment. <https://www.scienceeurope.org/our-resources/agreement-reforming-research-assessment/>
10. **Neylon C** (2022). Stop misusing data when hiring academics. *Nature*, 607: 637-637. <https://doi.org/10.1038/d41586-022-02038-7>
11. **Alperin JP** (2022). Why I think ending article-processing charges will save open access. *Nature*, 610: 233-233. <https://doi.org/10.1038/d41586-022-03201-w>
12. **Larivière V, Haustein S, Mongeon P** (2015). The oligopoly of academic publishers in the digital era. *PloS one*, 10: e0127502. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127502>
13. **Debat H, Babini D** (2019). Plan S: take Latin America's long experience on board. *Nature* 573, 495. <https://doi.org/10.1038/d41586-019-02857-1>
14. **Cetto AM, Amaro B, Aguado E, Aguilar Nacher I, Packer AL, León J, Giménez Toledo E** (2022). Conclusiones y recomendaciones del grupo de trabajo sobre publicaciones científicas y difusión de la ciencia. <https://digital.csic.es/handle/10261/284851>
15. **Helsinki Initiative on Multilingualism in Scholarly Communication** (2019). Helsinki: Federation of Finnish Learned Societies, Committee for Public Information, Finnish Association for Scholarly Publishing, Universities Norway & European Network for Research Evaluation in the Social Sciences and the Humanities. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.7887059>
16. **Bosman J, Frantsvåg JE, Kramer B, Langlais PC, Proudman V** (2021). The OA diamond journals study. Part 1: Findings. <https://doi.org/10.5281/zenodo.4558704>
17. **Linna A, Pylvänäinen E, Pölonen J** (2023). Diamond future of open Access. <https://julkaisuforum.fi/en/news/diamond-future-open-access>
18. **Khanna S, Ball J, Alperin JP, Willinsky J** (2022). Recalibrating the scope of scholarly publishing: A modest step in a vast decolonization process. *Quantitative Science Studies*, 1-43. [https://doi.org/10.1162/qss\\_a\\_00228](https://doi.org/10.1162/qss_a_00228)
19. **Rodríguez Mega E** (2023). Latin America's bird scientists issue manifesto to end marginalization. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.adg6479>



ISSN 1666-7948

[www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar](http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar)

Revista **QuímicaViva**

Número 1, año 22, Abril 2023

[quimicaviva@qb.fcen.uba.ar](mailto:quimicaviva@qb.fcen.uba.ar)

**Barbara McClintock (1902-1992)**

Beatriz S. Méndez

*Departamento de Química Biológica. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina*

[bea@qb.fcen.uba.ar](mailto:bea@qb.fcen.uba.ar)





Barbara McClintock nació en 1902 en Connecticut, Estados Unidos. Era la tercera hija, del matrimonio de Thomas Henry McClintock y Sara Handy. Desde niña mostró cierta independencia y la capacidad de adaptarse a distintos ambientes. Particularidades que ya se esbozan en la fotografía tomada cuando tenía 5 años (tercera al lado de su hermana mayor).



Fuente: National Library of Medicine

Organizó sus estudios desde muy joven. Al terminar su formación en la escuela secundaria decidió entrar en la Universidad de Cornell. Esto provocó horror en su madre que pensaba que sus jóvenes hijas debían ya pensar en el matrimonio. Era de prever por las actitudes y logros estudiantiles de Barbara que eso no figuraba en sus planes y así lo comprendió su padre que facilitó su entrada en Cornell, donde obtuvo el Master of Arts y finalmente su PhD. en 1927.

Comenzó a interesarse en los cromosomas del maíz en 1920 y desarrolló técnicas tanto para la visualización como para su caracterización durante la reproducción. La primera fue valerse de un simple microscopio que le permitió analizar los diez cromosomas y distintos tipos de células.



El principal objetivo del trabajo de McClintock en aquel entonces era desarrollar técnicas para visualizar y caracterizar cromosomas del maíz. Creó una técnica basada en la tinción con carmín para poder ver estos cromosomas mediante microscopía óptica, mostrando por primera vez la forma de los diez cromosomas del maíz. Estudiando su morfología fue capaz de relacionar caracteres que se heredan conjuntamente con segmentos cromosómicos y confirmar que los cromosomas eran el hogar de los genes.

En 1930 fue la primera persona en describir los entrecruzamientos que se dan entre cromosomas homólogos durante la meiosis. Junto con su estudiante de tesis doctoral, Harriet Creighton, en 1931 demostró que existe una relación entre ese entrecruzamiento cromosómico meiótico y la recombinación de caracteres heredables. McClintock y Creighton observaron que la recombinación de cromosomas y el fenotipo resultante daban lugar a la herencia de un nuevo carácter.

Estaba interesada en trabajar con el científico alemán Curt Stern quien había demostrado el entrecruzamiento en *Drosophila* semanas después de que ella y Creighton hicieran lo propio en maíz. Sin embargo ya eran tiempos bravos en Europa (1933-1936) y principalmente en Alemania, motivo por el cual Stern emigró a Estados Unidos. Estuvo entonces en otros laboratorios alemanes pero dada la situación política en el país regresó a Estados Unidos y permaneció en el laboratorio de Cornell hasta 1936, cuando obtuvo la plaza de profesor asistente en el Departamento de Botánica de la Universidad de Missouri-Columbia. Allí siguió con sus investigaciones sobre los cromosomas del maíz. Sin embargo la Universidad de Missouri no tenía un enfoque en la posibilidad de crecimiento de sus científicos, así que con una actuación muy propia de su carácter, abandonó dicha universidad y buscó otra posición. Así fue como en 1941 aceptó un contrato en Cold Spring Harbor donde permaneció hasta el final de su vida.

De su estadía en Alemania más adelante obtuvo un reconocimiento, en Berlín una calle fue llamada Barbara-McClintock-Straße.

A partir de 1944 McClintock se dedicó a conocer el mecanismo mediante el cual se generan las pautas de color en las semillas de maíz así como su herencia genética. Empleó el verano en el laboratorio de Cold Spring Harbor en dilucidar el mecanismo subyacente al fenómeno del mosaico genético, generador de pautas de color en semillas de maíz como así también su herencia genética.

Una de las características que presentan los elementos transponibles (es de hacer notar que en ese tiempo el concepto transponible no había sido incorporado) es su capacidad de regular la expresión genética ya sea inhibiendo o modulando los genes responsables. McClintock estaba interesada en averiguar cómo se ejercen dichas acciones. Centró su estudio en dos loci que denominó *Dissociator (Ds)* y *Activator (Ac)*. *Ds* no solo estaba relacionado con la ruptura cromosómica, sino que afectaba también a la actividad de genes cercanos cuando *Ac* estaba también presente. En 1948, descubrió que ambos loci eran elementos transponibles o sea que podían, cambiar su posición en el cromosoma. Más adelante propuso que los transposones regulan la acción de los genes ya sea por inhibición o modulación. Definió a *Ds* y *Ac* como unidades de control o elementos reguladores. La regulación génica explica cómo los organismos multicelulares pueden diversificar las características de cada célula, aún cuando su genoma sea idéntico. Dicho trabajo para la época era novedoso y fue observado con desconfianza por sus contemporáneos. Dado el caso McClintock prefirió no continuar con sus experimentos.

La importancia de sus investigaciones no se valoró hasta la década de los años 60 cuando en París Jacob y Monod llegaron a las mismas conclusiones trabajando con el operón lactosa. Tras la publicación de sus resultados en 1961: "*Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins*" en *Journal of Molecular Biology*, McClintock escribió un artículo en *American Naturalist* comparando el funcionamiento del "operon lac" con el sistema *Ac/Dc* de maíz: "*Some parallels between gene control systems in maize and in bacteria*". *American Naturalist* 95:265–77. En los años 1970 se clonó *Ac* y *Ds*, mostrándose que eran transposones de clase II, *Ac* es un transposón completo, que codifica en su secuencia una transposasa funcional, lo que permite el movimiento a través del genoma. *Ds* estaba involucrado en la ruptura del cromosoma y tenía efecto sobre los genes cercanos si *Ac* estaba presente, más adelante también pudo demostrar que se trataba de genes transponibles que podían originar múltiples variables en el genoma.

Aunque tardíamente llegó el momento en el cual se reconocieron sus logros y los premios llegaron. Recibió la National Medal of Science (1971), premio que es entregado por el presidente de Estados Unidos, en este caso Richard Nixon. En 1981, cuando se presentía el Nobel, empezaron a llover los premios: beca de la Fundación John D. y Catherine T. MacArthur conocida como "de los genios"; el premio Wolf en Medicina y la medalla Thomas Hunt Morgan que entrega Genetics Society of America.

Y por fin en 1983 llegó, más que merecido y a ella solita, el **premio Nobel de Medicina o Fisiología** debido a su trabajo sobre los elementos transponibles en el maíz. Habían pasado 30 años. Sí, merecía el homenaje

de un rey y de todos los que por fin se dieron cuenta de sus logros.



Pasó sus últimos años, como la investigadora líder en el laboratorio de Cold Spring Harbor y continuó dando conferencias. Murió en Huntington, Nueva York, el 2 de septiembre de 1992.

 **Química Viva**

ISSN 1666-7948

[www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar](http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar)

*Revista **Química Viva***

*Número 1, año 22, Abril 2023*

[\*quimicaviva@qb.fcen.uba.ar\*](mailto:quimicaviva@qb.fcen.uba.ar)

# Nanomateriales: conceptos, aplicación en nanoterapia y regulaciones

Susana Lucía Estrada-Flores\*. César Garcías-Morales. Catalina M. Pérez Berumen. Liliana Cantu-Sifuentes.

*Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Coahuila, 25280*

*Saltillo, Coahuila, México*

[susana.estrada@uadec.edu.mx](mailto:susana.estrada@uadec.edu.mx)

Recibido: 17-02-2023 - Aceptado: 09-03-2023

## Resumen

El desarrollo de la nanotecnología ha permitido obtener una gran cantidad de nanomateriales, que dependiendo de la forma y tamaño pueden presentar diferentes propiedades fisicoquímicas. El campo de aplicación de los nanomateriales es muy amplio y, recientemente se ha estudiado su aplicación en el área de la medicina, es por esta razón que, en este documento dirigido a estudiantes en el área de ciencias, se abordan conceptos básicos de la nanotecnología, tipos de nanomateriales, clasificación, métodos de obtención, relación de las propiedades fisicoquímicas con la estructura, campos de aplicación y regulación. Se resalta el empleo de los nanomateriales en el campo de la medicina y su aplicación en el diagnóstico de diferentes tipos de cáncer, así como su aplicación en la terapia fotodinámica. Se presentan algunos casos en los cuales se han empleado agentes teragnósticos en terapias fotodinámicas y la importancia de la regulación al poder implicar algún riesgo.

**Palabras clave:** Nanomateriales, Nanotecnología, Nanomedicina, Nanopartículas, Nanoterapia

**Nanomaterials: concepts, application in nanotherapy and regulations**

## Summary

Nanotechnology has made it possible to obtain many nanomaterials with different physicochemical properties depending on their shape and size. The field of application of nanomaterials is vast, and recently, their application in medicine has been studied: for this reason, this document addresses basic concepts of nanomaterials, types, classification, manufacturing methods, the relationship of the physicochemical properties with the structure, fields of application and regulation. The use of nanomaterials in the field of medicine and their application in the diagnosis of different types of cancer and their application in photodynamic therapy is highlighted. Some cases are presented in which theragnostic agents have been used in photodynamic therapies and the importance of regulating their use and risks.

**Keywords:** Nanomaterials, Nanotechnology, Nanomedicine, Nanoparticles, Nanotherapy

## Introducción

Los nanomateriales (NM) han ganado importancia gracias a que presentan propiedades fisicoquímicas diferentes que el compuesto químico equivalente a un tamaño macroscópico. existen varias definiciones para un nanomaterial, la más aceptada es el que lo define como aquel material en el que por lo menos una de sus dimensiones (x, y o z) se encuentra en el tamaño de la nanoescala (1 a 100 nm). La Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. (USFDA) define a los NM como "materiales que tienen al menos una dimensión en el rango de aproximadamente 1 a 100 nm y exhiben fenómenos dependientes de la dimensión" es decir efectos cuánticos;[1] mientras que la Institución de Estándares Británicos define a las nanopartículas (NP) como un nano-objeto cuyas tres dimensiones se encuentran dentro de la nanoescala.[2]

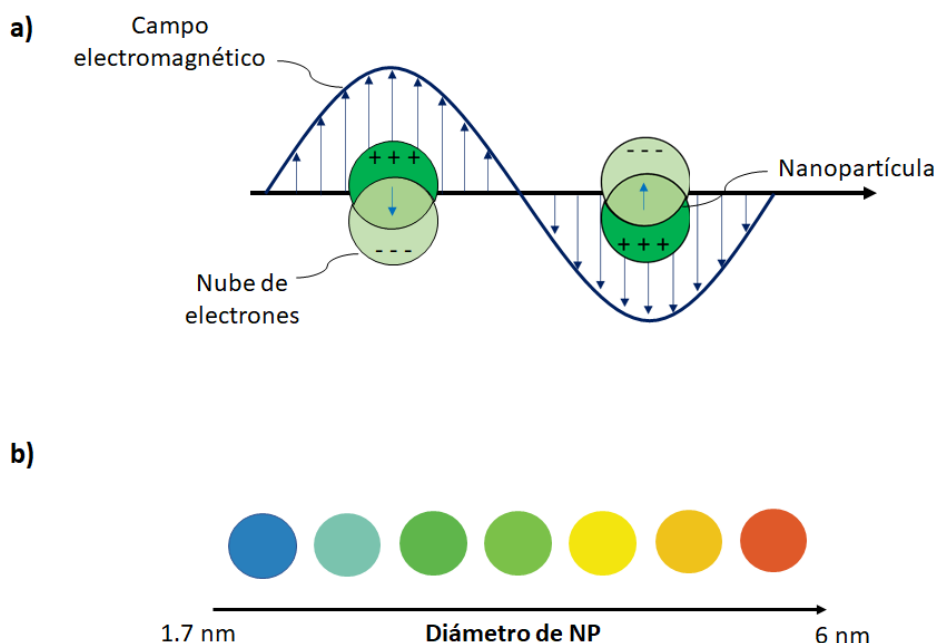
Por otra parte, se ha definido a la nanotecnología como la ciencia que se encarga de estudiar la manipulación y aplicación de la materia que se encuentra en el tamaño de la nanoescala; gracias a esta rama de la ciencia es posible entender y desarrollar nuevos NM y NP con aplicación en diferentes áreas de la ciencia como la nanomedicina, donde el 53% de las nanoterapias que se estudian son para combatir el cáncer, encontrándose en su mayoría en las fases clínicas I y II.[3,4]

Por esta razón el objetivo de este artículo de revisión es proveer a los estudiantes del área de ciencias una introducción a la nanotecnología y a los NM, los métodos de obtención, el área de aplicación en la medicina y las regulaciones nacionales e internacionales, debido a que esta rama de la ciencia promete encontrar eficaces tratamientos para diferentes patologías.

### Evolución de la nanotecnología a través del tiempo

El uso de NM se remonta a las primeras civilizaciones, ya que se tiene conocimiento de que el primer colorante sintético data del siglo III a.C. conocido como “azul egipcio”, éste resulta ser nanoestructuras de  $\text{CaCuSi}_4\text{O}_{10}$  y  $\text{SiO}_2$  con tamaños de  $\sim 5$  nm.[5] Incluso en la época medieval se fabricaron diversos vitrales preparados con óxidos de plata con formas y tamaño de partículas distintas, el color rojo se observaba cuando el NM era de un tamaño de  $\sim 100$  nm y morfología triangular, el azul claro con esferas un tamaño de  $\sim 90$  nm y el azul oscuro con esferas de  $\sim 40$  nm; donde la resonancia de plasmón superficial (Figura 1) es la responsable de la variación de las propiedades ópticas, ya que cuando la luz incide en el nanomaterial el campo electromagnético empieza a vibrar a la misma frecuencia de los electrones en la superficie de la NP denominado plasmón, lo que lleva a un cambio en la zona de emisión del espectro electromagnético por las variaciones en las oscilaciones y frecuencias de emisión.[6]

Al observarse a través de la historia que los NM presentan variaciones en sus propiedades optoelectrónicas y fisicoquímicas dependiendo de su morfología y tamaño, la comunidad científica ha concluido que el comportamiento de los materiales que se encuentran en la nanoescala no se rige por las leyes de la física clásica.



**Figura 1:** a) Fenómeno de resonancia de plasmón superficial. b) Cambio de las propiedades ópticas de nanopartículas metálicas de Cd desde 1.7 nm de diámetro hasta 6 nm.[7]

En 1959 Richard Feynman (premio Nobel de física 1965) expuso las primeras ideas de la nanotecnología, en su discurso dictado en la Sociedad Americana de Física expuso “Hay mucho espacio en el fondo” refiriéndose a las diversas actividades que pequeños organismos como las células podían realizar. En 1974 Norio Taniguchi utilizó por vez primera la palabra “nanotecnología” refiriéndose a una técnica de producción en escala nanométrica.[8]

En 1998 Thomas Webster publicó la síntesis y uso de nanomateriales para inhibir el crecimiento de bacterias, evitar la inflamación y promover el crecimiento de tejido; y es a partir de este siglo que se han comenzado a desarrollar tratamientos clínicos en base a nanopartículas para combatir diversas enfermedades.[9]

### Clasificación de los NM

Existe una diversidad muy grande de NM con diferentes formas y tamaños, la cual está relacionada con las propiedades ópticas, electrónicas, catalíticas y magnéticas, por lo que estos pueden ser clasificados según la medida de las dimensiones de sus componentes en las direcciones x, y, z en cuatro categorías (Figura 2):

1. **Dimensión cero (0D):** En esta clasificación las tres dimensiones del NM x, y, z se encuentran dentro de la escala nanométrica donde el diámetro es menor de 100 nm. Dentro de esta clasificación podemos encontrar

las nanopartículas, nanocristales y nanoclusters.

2. **Monodimensionales (1D):** Son aquellos NM en los cuales dos de sus dimensiones x, y, z se encuentran dentro de la escala nanométrica (1-100 nm); aquí podemos encontrar las estructuras cristalinas alargadas conocidas como nanohilos o nanocables, estos NM destacan por sus propiedades semiconductoras. Otra nanoestructura clasificada en este tipo de NM son los nanotubos los cuales presentan una estructura tubular con un hueco en el centro, los más conocidos son los nanotubos de carbono o CNT (Carbon nanotubes).
3. **Bidimensionales (2D):** son aquellos nanomateriales donde solo una de sus dimensiones se encuentra en la nanoescala, y su estructura se compone de capas delgadas conocidas como nanocapas o películas delgadas de 1-100 nm de espesor; un ejemplo muy común es el grafeno que se destaca por sus propiedades de conducción.
4. **Tridimensionales (3D):** se refiere a aquellos materiales cuya estructura interna está formada por nanoestructuras más pequeñas (moléculas) o que su tamaño sea cercano a ~100 nm.[10]

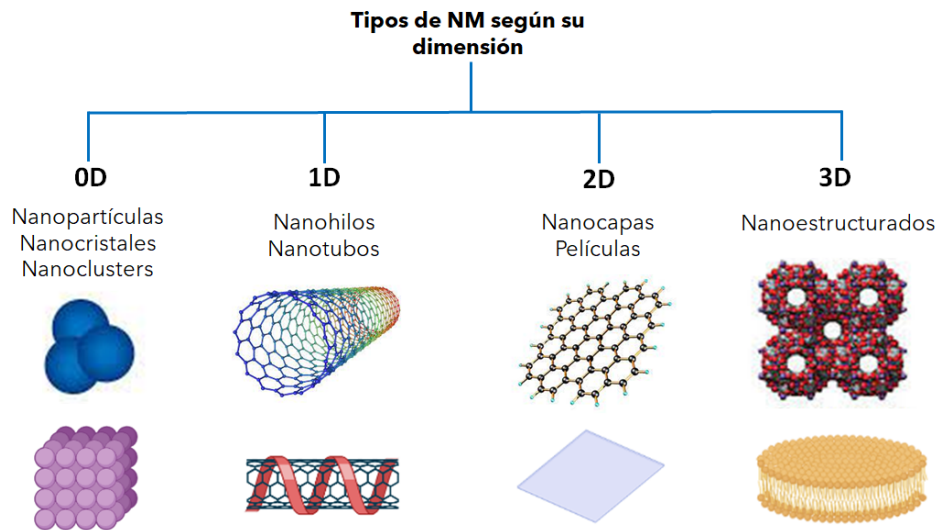
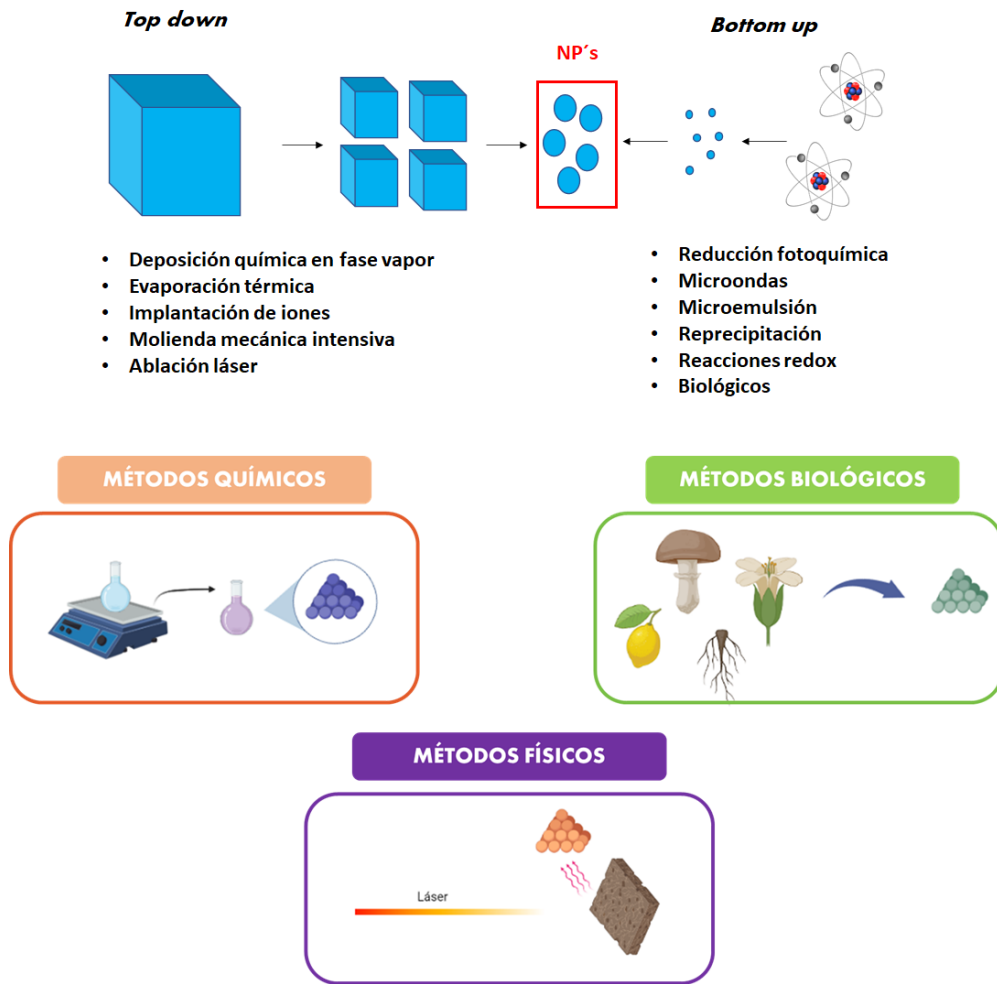


Figura 2: Clasificación de los NM según su dimensionalidad x,y, z.

### Síntesis de NM

La fabricación de NM de forma química, física o biológica, se lleva a cabo mediante dos estrategias principalmente (Figura 3), la primera conocida como Top down la cual consiste en la división de un material a macroescala mediante procesos físicos o químicos hasta llegar a formar partículas de tamaño nanométrico, esta reducción de tamaño de macro escala se puede llevar a cabo por: deposición química en fase vapor que consiste en la formación de una película o capa delgada en la superficie de un material por medio de la sublimación de una molécula volátil dentro de una cámara al vacío; evaporación térmica donde se da la formación de una nanocapa en la superficie de un sustrato mediante el calentamiento y evaporación de las moléculas que se depositarán; implantación de iones que da la formación de nanoestructuras en un sustrato por medio de la implantación de iones de un material distinto a este, cambiando sus propiedades fisicoquímicas; la molienda mecánica intensiva consiste en la reducción del tamaño de partícula utilizando un molino bajo condiciones controladas y la ablación láser donde con ayuda de un láser que incide a un material en sólido o líquido se desprenden nanoestructuras de la superficie de alta pureza. [11,12]

La segunda estrategia para la fabricación de nanopartículas es conocida como “de abajo hacia arriba” (*Bottom up*), la cual consiste en la formación de nanopartículas mediante la unión de átomos o moléculas hasta alcanzar la escala nanométrica, utilizando generalmente procesos químicos o biológicos dentro de los cuales podemos encontrar: reducción fotoquímica o radioquímica que da formación de NP en su mayoría metálicas mediante energías de 60 a 104 eV con el uso de electrones, radicales o especies excitadas; método de microemulsiones que consiste en la estabilización de dos agentes no miscibles con la ayuda de un surfactante, formando partículas de tamaño nanométrico; microondas en donde la energía del equipo provoca colisiones que llevan a cabo reacciones químicas dando lugar a la formación de NP; reacciones redox que emplean agentes reductores y oxidantes para la formación de nanopartículas partiendo de sales metálicas; extracciones biológicas realizadas a partir de hongos, plantas, algas o microorganismos en agitación con una disolución del metal precursor de la NP, de manera que mediante la metabolización de este se lleve a cabo la formación de la partícula a escala nanométrica, esto debido a los enzimas de los organismos y de tejidos de plantas donde intervienen polisacáridos, proteínas, aminoácidos, polifenoles, ácidos orgánicos y terpenoides.[13-16]



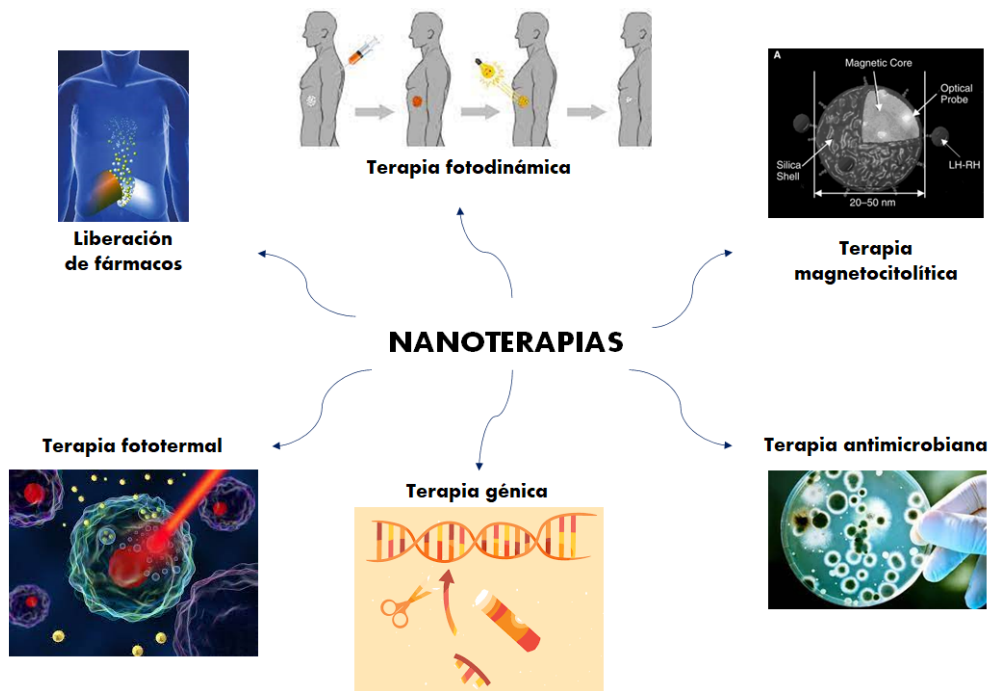
**Figura 3:** Métodos de síntesis de NP.

### Uso de NM en terapia médica

Los nanomateriales se han empleado en el área de la medicina como una alternativa para tratamientos de algunas enfermedades como medios no invasivos, así como agentes de diagnóstico minimizando los efectos secundarios provocados por sustancias tóxicas; cuando un NM tiene la capacidad de realizar el tratamiento y el diagnóstico de una patología se le conoce como agente teragnóstico. [17]

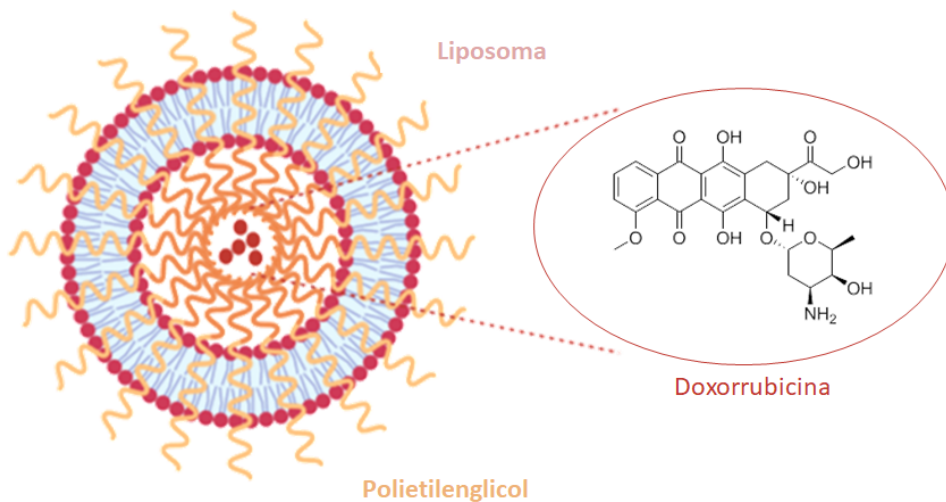
Dependiendo de su función y propiedades fisicoquímicas podemos clasificar a los agentes teragnósticos en seis tipos (Figura 4) que incluyen el uso de NP: liberación de fármacos, terapia de genes, terapia fototérmica PTT (*Photothermal Therapy*), terapia magnetocitolítica y terapia fotodinámica PDT (*Photodynamic Therapy*), la cual se resalta debido a su desarrollo en los últimos años y su efectividad como tratamiento en patologías de piel y algunos tipos de tumores. [18]





**Figura 4:** Diferentes tipos de nanoterapias.

La liberación de fármacos consiste en el uso de nanosistemas bioconjugados que sean capaces de administrar un fármaco de forma selectiva a un sitio específico ya sea órgano, célula o tejido dentro del cuerpo humano; se han desarrollado algunos nanosistemas llamados “plataformas multifuncionales de liberación” que tienen la ventaja de que además de su efecto terapéutico es posible realizar el rastreo de las NP por medio de técnicas de imagen y de esta forma realizar el diagnóstico de alguna patología; una de las moléculas orgánicas utilizadas en este tipo de terapia es la doxorubicina que al ser bioconjugada con polietilenglicol (PEG) en un sistema liposomal presenta una reducción de células cancerosas mostrando cargas de cáncer residual (RCB) de 13,7% en células de cáncer de mama, ovario y sarcoma de Kaposi (Figura 5).[19,20] Se ha probado la modificación superficial de antibióticos como la rodamina forrándose con precursores de sílice utilizando aminopropiltrióxido (APTES) por el método de Söber y obteniendo NP de específica liberación en sistemas infecciosos de *Escherichia coli* y *Bacillus subtilis*. [21]

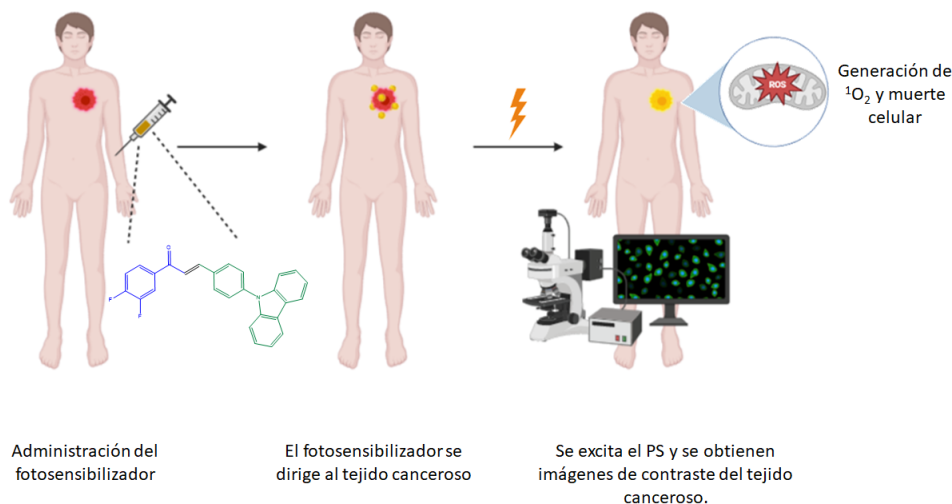


**Figura 5:** Sistema de liberación de doxorubicina.

La PDT emplea moléculas orgánicas como fotosensibilizadores (PS), que al ser administradas dentro del cuerpo pueden dirigirse selectivamente a cierto tipo de células mediante una bioconjugación. Posteriormente cuando la molécula es excitada a cierta longitud de onda, esta genera especies reactivas de oxígeno (ROS) como el oxígeno singlete ( $^1O_2$ ) que es el estado excitado del oxígeno molecular. Sin embargo, se debe tener cuidado ya que esta especie es tan reactiva que puede dañar tanto células enfermas como células sanas, e incluso vasos sanguíneos o producir la degradación de la membrana y núcleo celular de células patógenas ocasionando la muerte celular; si el

fotosensibilizador presenta fenómenos como la fluorescencia o está funcionalizada con alguna molécula marcadora es posible emplearlos como agente teragnóstico (Figura 6).[17]

Un fotosensibilizador debe cumplir con ciertas especificaciones para poder ser empleado en PDT, dentro de las cuales se encuentran el ser capaces de pasar de un estado basal a uno excitado por medio de la absorción de la radiación en una longitud de onda en la región infrarroja comprendida de 600-850 nm; generar ROS como  $^1O_2$ ; poseer buena estabilidad química y fotoquímica; presentar un alto rendimiento cuántico de fluorescencia ( $\Phi_F$ ) en caso de también ser utilizado como agente de contraste; tener un alto rendimiento cuántico de formación de tripletes, un alto rendimiento cuántico de  $^1O_2$  y una alta energía de estado de triplete; presentar citotoxicidad nula o mínima en estado basal; ser selectivo a las células objetivo; poder ser eliminado del cuerpo rápidamente y ser biocompatibles.



**Figura 6:** Esquema general de funcionamiento de la terapia fotodinámica.

La estructura electrónica de las moléculas empleadas como fotosensibilizadores o biomarcadores es donador - aceptor (D-A), con un sistema  $\pi$ -conjugado que permita la absorción de la luz en la región del espectro visible. La longitud de onda que las moléculas pueden absorber depende de la energía de *band gap* ( $E_g$ ) de la molécula el cual es la diferencia entre la energía del orbital molecular ocupado de mayor energía (HOMO) y el orbital molecular desocupado de menor energía (LUMO)  $E_g = \text{HOMO} - \text{LUMO}$ , y esta a su vez depende de la cantidad de dobles enlaces conjugados, que junto con la planaridad de la molécula o la restricción del movimiento intramolecular de la misma con la formación de agregados (fenómeno de Emisión Inducida por Agregación) afectan la posición de la banda de absorción.[22-24]

En la actualidad existen moléculas orgánicas que ya han sido utilizadas en terapia fotodinámica como Photofrin o porfímero sódico en forma de nanopartículas bioconjugadas con PEG de  $\sim 40$  nm que son excitadas a una longitud de onda de 630 nm principalmente en células de carcinoma de mama murino CT26.WT disminuyendo la viabilidad celular hasta menos del 10% luego de 12 horas de irradiación después de 15 días de inyectar el PS.[25,26]

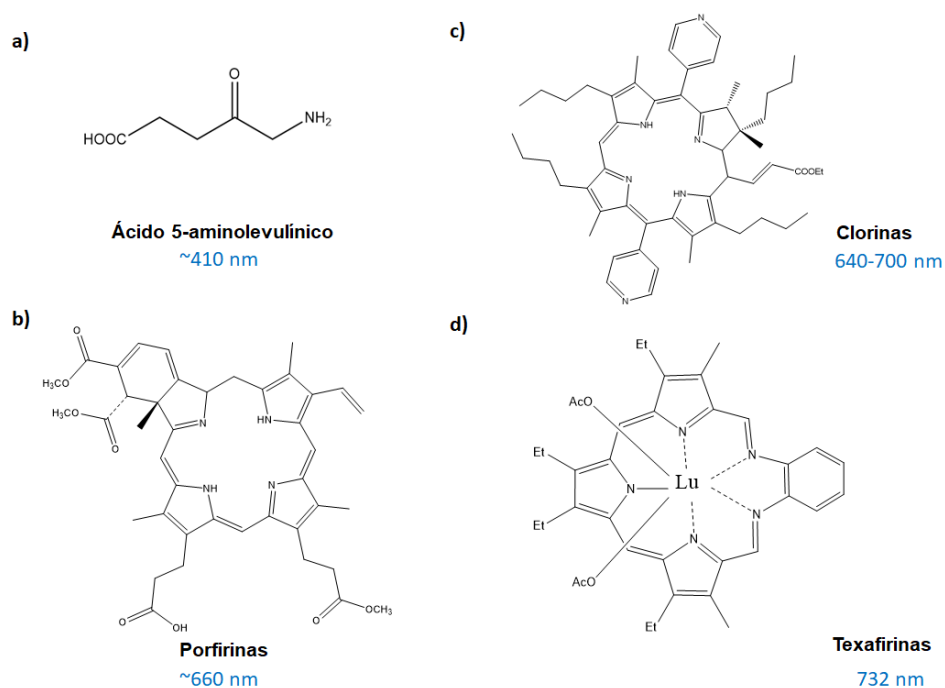
El ácido 5-aminolevulínico (Figura 7a) es utilizado en PDT en lesiones de piel y se puede aplicar ya sea de forma tópica, parenteral o por vía oral, sin embargo, este fotosensibilizador tiene algunas desventajas, en el caso de ser inyección intralesional los pacientes refieren dolor y al ser administrado de forma oral tiene poca acumulación en el tejido tumoral. Al utilizar este fotosensibilizador se ha reportado en pacientes con cáncer de vejiga no músculo-invasivo la disminución del tumor del 90,7 %, con un 96% de sensibilidad y un 52% de especificidad a las células cancerosas.[27]

Moléculas derivadas de porfirinas en forma de nanopartículas las cuales son solubles en agua, se encuentran bajo estudios de citotoxicidad, caracterización fotofísica, generación de oxígeno singulete y toxicología (Figura 7b). Tal es el caso de las porfirinas tetracatiónicas que presentan un  $\Phi_F$  de 67% al ser excitadas a una longitud de onda de 660 nm y una tasa de fotooxidación de  $k = 2.3 \times 10^{-6} \text{ min}^{-1}$  en adenovirus bovino [28]. Estudios de PDT en líneas celulares de cáncer de ovario (OVCAR-3) han concluido que nanopartículas lipídicas de verteporfirina presentan una alta selectividad; NP tipo core-shell bioconjugadas con polimetilmetacrilato (PMMA) de porfirina funcionan también como biomarcadores y al fabricar NP de diámetros de 30 nm a 1  $\mu\text{m}$  de diarilporfirina con PMMA mediante el método de microemulsión se aumenta 1.7 veces más el rendimiento cuántico de oxígeno singulete y al incluir flúor en la

estructura de la porfirina junto con la bioconjugación con polientilenglicol (PEG) aumenta la eficiencia del tratamiento al ser excitada en una longitud de onda de ~660 nm.[29,30]

Las NP de clorinas (Figura 7c) basados en tetrapirroles han sido reportadas por tener una mayor absorción en la región del infrarrojo lejano (640-700 nm) debido a que presentan el fenómeno de emisión inducida por agregación (AIE) y por aumentar la selectividad hacia líneas celulares diana, el Foscan™ es un PS que ya se comercializa para el tratamiento de carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, sin embargo continúa la investigación de este tipo de fotosensibilizadores debido a que los pacientes pueden presentar efectos en la piel como la fotosensibilidad. La mesotetrahidroxifenilclorina (*m*-THPC) formulada mediante microemulsión en forma de liposomas muestra un rendimiento cuántico de oxígeno singulete de 30%, un coeficiente de absorción molar de 150 000 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup> y el fenómeno de fluorescencia al ser excitado a 630 nm en células de cáncer de piel.[31]

Las texafirinas (Figura 7d) y las ftalocianinas son compuestos organometálicos con los que se ha llevado a cabo ensayos en ratones con lesiones malignas, y en pacientes con sarcoma de Kaposi y metástasis cutánea de cáncer de mama; uno de ellos es la texafirina de lutecio que tiene un pico máximo de absorción en la región de 732 nm administrado por vía intravenosa. La nanotexafirina bioconjugada con PEG y ácido fólico, excitada a una longitud de onda de 592 nm presentaba alta fluorescencia, funcionando como biomarcador en la línea celular CT26 y HepG2; al agregar Zn y Fe a la estructura se obtenían NP de 15 nm de diámetro con propiedades magnéticas que le daban características para ser utilizado además como un liberador de fármaco selectivo.[32-35]



**Figura 7:** Moléculas orgánicas utilizadas como PS y  $\lambda$  de excitación.

Existen PS orgánicos que no pueden ser excitados en la longitud de onda del infrarrojo cercano, para poder ser utilizados en las nanoterapias se utiliza el proceso de absorción de dos fotones (TPA), tal es el caso de las NP fabricadas por microemulsión de monómero de fluoreno 4,7-bis[2-(9,9-dimetil)fluorenil]benzo[1,2,5]tiadiazol utilizando al CTAB y Tritón X-100 como surfactantes, presentaban una absorción máxima en 415 nm, una viabilidad celular de 50% en células HeLa y de 80% al estar forradas con precursores de sílice.[36]

La PDT actualmente solo se puede utilizar en tejidos u órganos que son alcanzables para la fuente de radiación, es decir, solo aquellos que se encuentran en la piel o el revestimiento de los órganos; y los pacientes que se someten al tratamiento pueden llegar a tener sensibilidad a la luz durante algún tiempo dependiendo de la forma en la que se administró el PS.[37]–[41]

## Regulaciones en nanomedicina

Aunque el avance de la nanomedicina ha aumentado en la última década, siguen existiendo algunas problemáticas con el uso de NM en cuanto a las respuestas que pueden generar al interactuar con el cuerpo humano; debido al tamaño, morfología y composición de las nanopartículas es posible que presenten cierta toxicidad pues son agentes extraños al medio fisiológico.

Dentro de los principales daños causados por el uso de NP se encuentra la generación anormal de ROS en donde comienza la lisis de las células conocido como estrés oxidativo; la genotoxicidad que se refiere al daño causado en el ADN que incluye su fragmentación, rotura y la supresión de las funciones de replicación y transcripción; la inmunogenicidad que ocurre cuando el sistema inmunológico da una respuesta inflamatoria por citocinas debido a que encuentra invasiva la presencia de las nanopartículas; y finalmente una alteración en la apoptosis de las células. [42]

Por esta razón es necesario la regulación de las aplicaciones de los NM en la nanomedicina, si bien no existe una normativa armonizada internacionalmente, ya existen algunos estándares a seguir dependiendo del país de origen. La Unión Europea sigue lineamientos como el “Reglamento de Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de las Sustancias y Preparados Químicos” (REACH). En Estados Unidos se cuenta con el *Department of Health and Human Services* de la *Food and Drug Administration* (FDA). Mientras que en México, la Secretaría de Economía en 2017 instituyó el Comité Técnico de Normalización Nacional en Nanotecnologías (CTNNN) para regular el comercio de productos, manejo y disposición de residuos de nanomateriales mediante Normas Oficiales Mexicanas (NOMs), en especial importancia la NMX-R-12901-1-SCFI titulada “Nanotecnologías-Gestión de riesgo ocupacional aplicado a nanomateriales manufacturados”, la cual ofrece las medidas del manejo de los NM manufacturados, protocolos de seguridad en caso de accidentes así como las especificaciones del uso de nanopartículas, nanofibras, nanotubos, nanoalambres, agregados y aglomerados definidos como NOAA.[43-45]

Organizaciones que dictan pautas internacionales como ISO y ASTM han publicado estándares para la salud y seguridad ambiental (EHS). La ISO/TC 229 establece clasificación, terminología, riesgos y métodos para determinar las propiedades físicas y químicas de los NM, donde en Estados Unidos el Panel de Estándares de Nanotecnología del Instituto Nacional Estadounidense de Estándares (ANSI-NSP) sirve como un organismo complementario. En 2005 se formó el Comité E56 de la ASTM, el cual coordina la normalización con las necesidades de la nanotecnología.[46-49]

Empresas internacionales del sector público y privado han tratado de armonizar los lineamientos para la producción y comercialización de NM en todo el mundo con el fin de garantizar la seguridad de la salud humana y ambiental; por esta razón empresas y organizaciones como *Joint Research Center*, la Organización Internacional de Normalización, DuPont, BASF, *Certifiable Nanospecific Risk Management and Monitoring System* (CENARIOS) y *Precautionary Matrix for Synthetic Nanomaterials* de Suiza, han dividido las normativas en las siguientes secciones según su aplicación (Tabla I).

**Tabla I:** Lineamientos de NM clasificadas según su aplicación.[50]

<b>Tipo de norma</b>	<b>Información que proporciona</b>	<b>Ejemplo</b>
<b>Registro</b>	Presentan información acerca del cuidado del ambiente laboral para el trabajador y el medio ambiente, es especial abordando el tema de gestión de riesgos	<i>Nanoscale Materials Stewardship Program</i> de la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos
<b>Etiquetado</b>	Brindar información al comprador acerca del contenido de los productos que contienen NM con el fin de que el consumidor realice compras informadas	ISO/TS 1383: Guía para el etiquetado voluntario de productos al consumidor que contengan nano objetos
<b>Códigos de conducta</b>	Instrumentos para el desarrollo de NM de forma responsable, segura, sustentable y ética	<i>BASF Code of Conduct Nanotechnology</i>
<b>Guía</b>	Establecen bases para procesos de elaboración de NM con las mismas características	Guías del <i>Testing Programme of Manufactured Nanomaterials</i> elaboradas por el <i>Working Programme on Manufacture Nanomaterials</i>
<b>Sistemas de manejo de riesgos</b>	Sistemas que ayudan a gestionar los riesgos corporativos	<i>NanoRisk Framework</i> de DuPont
<b>Normas técnicas</b>	Documento que estandariza procedimientos de uso global que aseguran la fiabilidad de NM	E3089 Efectos del tamaño de los NM en sus propiedades de <i>American Society for</i>

## Conclusiones

La nanotecnología ha resultado ser de gran importancia a lo largo de la historia permitiendo la fabricación de nuevos NM con propiedades dependientes de su tamaño y morfología.

Gracias a sus propiedades fisicoquímicas se destaca su aplicación en diferentes ámbitos destacando la nanomedicina donde las nanoterapias prometen alternativas de tratamiento y diagnóstico con la ventaja de disminuir los efectos secundarios en comparación con otros tipos de tratamientos.

Debido al impacto que tiene en la nanotecnología globalmente, es necesario una armonización internacional y nacional de los lineamientos que existen para la producción, comercialización y disposición de desechos de NM que ayuden a solidificar su correcto manejo.

## Agradecimientos

Agradecemos al apoyo financiero que se ha brindado con la Beca CONACyT número 787927 para la formación de maestría de la Q. Susana Lucía Estrada Flores en el programa de Maestría en Ciencia y Tecnología Química de la Universidad Autónoma de Coahuila.

## Referencias:

1. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, and Office of the Commissioner, "Guidance for Industry Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology Contains Nonbinding Recommendations," 2014, Accessed: Oct. 06, 2021. [Online]. Available: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm257698.htm>
2. J Jeevanandam, A Barhoum, YS Chan, A Dufresne, and MK Danquah, "Review on nanoparticles and nanostructured materials: History, sources, toxicity and regulations," *Beilstein Journal of Nanotechnology*, vol. 9, no. 1, pp. 1050–1074, 2018, doi: 10.3762/bjnano.9.98.
3. DF Emerich and CG Thanos, "Nanotechnology and medicine," pp. 655–663, 2003.
4. X Shan, X Gong, J Li, J Wen, Y Li, and Z Zhang, "Current approaches of nanomedicines in the market and various stage of clinical translation," *Acta Pharm Sin B*, vol. 12, no. 7, pp. 3028–3048, 2022, doi: 10.1016/J.APSB.2022.02.025.
5. D Schaming and H Remita, "Nanotechnology: from the ancient time to nowadays," *Found Chem*, vol. 17, no. 3, pp. 187–205, 2015, doi: 10.1007/s10698-015-9235-y.
6. R Morones Ramírez, "Plata, Metal Precioso." <https://www.cyd.conacyt.gob.mx/archivo/241/Articulos/Plata/Plata5.html> (accessed Oct. 06, 2021).
7. D Schaming and H Remita, "Nanotechnology: from the ancient time to nowadays," *Found Chem*, vol. 17, no. 3, pp. 187–205, 2015, doi: 10.1007/s10698-015-9235-y.
8. M Gómez-Garzón, "Nanomateriales, Nanopartículas y Síntesis verde," *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía*, vol. 27, no. 2, pp. 75–80, 2018, doi: 10.31260/repertmedcir.v27.n2.2018.191.
9. JT Seil and TJ Webster, "Antimicrobial applications of nanotechnology: methods and literature," *International Journal of Nanomedicine Dovepress*, vol. 7, pp. 2767–2781, 2012, doi: 10.2147/IJN.S24805.
10. I Berlanga Mora, "Síntesis y caracterización de nanomateriales 0D, 1D y 2D," Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, 2013. Accessed: Oct. 07, 2021. [Online]. Available: [https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/660464/berlanga\\_mora\\_isadora.pdf?sequence=1](https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/660464/berlanga_mora_isadora.pdf?sequence=1)
11. H Huang, J Lai, J Lu, and Z Li, "Pulsed laser ablation of bulk target and particle products in liquid for nanomaterial fabrication," *AIP Adv*, vol. 9, no. 1, p. 015307, 2019, doi: 10.1063/1.5082695.
12. D Zhang, B Gökce, and S Barcikowski, "Laser Synthesis and Processing of Colloids: Fundamentals and Applications." *Chem Rev*, vol. 117, no. 5, pp. 3990–4103, 2017, doi: 10.1021/ACS.CHEMREV.6B00468/ASSET/IMAGES/MEDIUM/CR-2016-00468N\_0092.GIF.
13. S. O. F. Nanoparticles, T. Application, and I. N. Animal, "Síntesis de nanopartículas y su aplicación en la nutrición animal," *AGROPRODUCTIVIDAD*, vol. 11, pp. 85–90, 2018.
14. M Hernández Díaz, "Síntesis de nanopartículas de plata biológicamente asistida con opontia SP. y su incorporación en membranas poliméricas nanofibrosas," Centro de Investigación en Química Aplicada, Saltillo, Coahuila, 2013. Accessed: Sep. 30, 2021. [Online]. Available: <https://ciqa.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1025/64/1/Tesis%20de%20maestria%20Marco%20Polo%20Hernandez.pdf>
15. A Roy et al., "Biological synthesis of nanocatalysts and their applications," *Catalysts*, vol. 11, no. 12, MDPI, 2021. doi: 10.3390/catal11121494.
16. M Jeyaraj, S Gurunathan, M Qasim, MH Kang, and JH Kim, "A comprehensive review on the synthesis, characterization, and biomedical application of platinum nanoparticles," *Nanomaterials*, vol. 9, no. 12, MDPI AG, 2019. doi: 10.3390/nano9121719.
17. N Malatesti et al., "Synthesis, characterisation and in vitro investigation of photodynamic activity of 5-(4-octadecanamidophenyl)-10,15,20-tris(N-methylpyridinium-3-yl)porphyrin trichloride on HeLa cells using low light fluence rate," *Photodiagnosis Photodyn Ther*, vol. 15, pp. 115–126, 2016, doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.07.003.
18. G Chen, I Roy, C Yang, and PN Prasad, "Nanochemistry and Nanomedicine for Nanoparticle-based Diagnostics and Therapy," *Chem Rev*, vol. 116, no. 5, pp. 2826–2885, 2016, doi: 10.1021/acs.chemrev.5b00148.
19. T Başoğlu et al., "Valor predictivo de los índices 18F-FDG PET/TC sobre la carga tumoral residual en pacientes con cáncer de mama extenso tratadas con quimioterapia neoadyuvante," *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, vol. 41, no. 3, pp. 171–178, 2022, doi: 10.1016/J.REMN.2021.04.003.
20. R Ruiz-Villaverde, N Faro-Míguez, D Sánchez-Cano, and AJ Martín-Pérez, "Sarcoma de Kaposi clásico: más allá de la piel," *Rev Esp Geriatr Gerontol*, vol. 56, no. 6, pp. 371–372, 2021, doi: 10.1016/J.REGG.2021.01.011.

21. **B Yilmaz and O Ozay**, "Synthesis of antibiotic-modified silica nanoparticles and their use as a controlled drug release system with antibacterial properties," *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem*, 2022, doi: 10.1080/10426507.2022.2049267.
22. **H Bronstein, CB Nielsen, BC Schroeder, and I McCulloch**, "The role of chemical design in the performance of organic semiconductors," *Nat Rev Chem*, 2020, doi: 10.1038/s41570-019-0152-9.
23. **JL Belmonte-Vázquez et al.**, "Asymmetric Dual-State Emitters Featuring Thiazole Acceptors," *European J Org Chem*, 2022, doi: 10.1002/ejoc.202200372.
24. **SL Estrada Flores, C Garcias-Morales, RSM Velázquez, CMP Berumen, and FN de La Cruz Duran**, "An overview of Organic Electronics," *Educacion Quimica*, vol. 33, no. 2, pp. 3–17, 2022, doi: 10.22201/fq.18708404e.2022.2.79879.
25. **WM Sharman, CM Allen, and JE van Lier**, "Photodynamic therapeutics: Basic principles and clinical applications," *Drug Discov Today*, vol. 4, no. 11, pp. 507–517, 1999, doi: 10.1016/S1359-6446(99)01412-9.
26. **A Kano, Y Taniwaki, I Nakamura, N Shimada, K Moriyama, and A Maruyama**, "Tumor delivery of Photofrin® by PLL-g-PEG for photodynamic therapy," *Journal of Controlled Release*, vol. 167, no. 3, pp. 315–321, 2013, doi: 10.1016/j.jconrel.2013.02.016.
27. **R Taoka et al.**, "Photodynamic diagnosis-assisted transurethral resection using oral 5-aminolevulinic acid decreases residual cancer and improves recurrence-free survival in patients with non-muscle-invasive bladder cancer," *Photodiagnosis Photodyn Ther*, vol. 38, p. 102838, 2022, doi: 10.1016/J.PDPDT.2022.102838.
28. **A S. Ries et al.**, "Water-soluble tetra-cationic porphyrins display virucidal activity against Bovine adenovirus and Bovine alphaherpesvirus 1," *Photodiagnosis Photodyn Ther*, vol. 31, p. 101947, 2020, doi: 10.1016/J.PDPDT.2020.101947.
29. **R Liu, Y Gao, N Liu, and Y Suo**, "Nanoparticles loading porphyrin sensitizers in improvement of photodynamic therapy for ovarian cancer," *Photodiagnosis Photodyn Ther*, vol. 33, p. 102156, 2021, doi: 10.1016/J.PDPDT.2020.102156.
30. **KADF Castro et al.**, "Comparison of the Photodynamic Action of Porphyrin, Chlorin, and Isobacteriochlorin Derivatives toward a Melanotic Cell Line," *ACS Appl Bio Mater*, vol. 4, no. 6, pp. 4925–4935, 2021, doi: 10.1021/acsabm.1c00218.
31. **PG Calzavara-Pinton, M Venturini, and R Sala**, "Photodynamic therapy: Update 2006 Part 1: Photochemistry and photobiology," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 21, no. 3, pp. 293–302, 2007. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01902.x.
32. **JM Keca and G Zheng**, "Texaphyrin: From molecule to nanoparticle," *Coord Chem Rev*, vol. 379, pp. 133–146, 2019, doi: 10.1016/J.CCR.2017.08.026.
33. **KW Woodburn et al.**, "Phototherapy of Cancer and Atheromatous Plaque with Texaphyrins," Mary Ann Liebert, Inc, 1996. [Online]. Available: [www.liebertpub.com](http://www.liebertpub.com)
34. **A Rück, A Böhmeler, and R Steiner**, "PDT with TOOKAD® studied in the chorioallantoic membrane of fertilized eggs," *Photodiagnosis Photodyn Ther*, vol. 2, no. 1 SPEC. ISS., pp. 79–90, 2005, doi: 10.1016/S1572-1000(05)00006-2.
35. **LB Josefsen and RW Boyle**, "Photodynamic therapy and the development of metal-based photosensitisers," *Metal-Based Drugs*, vol. 2008, p. 2008. doi: 10.1155/2008/276109.
36. **L Aparicio-Ixta et al.**, "Two-photon excited fluorescence of silica nanoparticles loaded with a fluorene-based monomer and its cross-conjugated polymer: Their application to cell imaging," *Nanoscale*, vol. 4, no. 24, pp. 7751–7759, 2012, doi: 10.1039/C2NR31925J.
37. "Terapia fotodinámica." <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/radioterapia/terapia-fotodinamica.html> (accessed Apr. 28, 2022).
38. **G Li et al.**, "High-efficiency solution processable polymer photovoltaic cells by self-organization of polymer blends," *Nat Mater*, vol. 4, no. 11, pp. 864–868, 2005, doi: 10.1038/nmat1500.
39. **Z Yang et al.**, "Rational design and facile preparation of maleimide-based functional materials for imaging and optoelectronic applications," *Mater Chem Front*, vol. 3, no. 4, pp. 571–578, 2019, doi: 10.1039/c8qm00559a.
40. **S Yao et al.**, "Donor-acceptor-donor fluorene derivatives for two-photon fluorescence lysosomal imaging," *Journal of Organic Chemistry*, vol. 75, no. 12, pp. 3965–3974, 2010, doi: 10.1021/jo100554j.
41. **Y Huang, F Hu, R Zhao, G Zhang, H Yang, and D Zhang**, "Tetraphenylethylene conjugated with a specific peptide as a fluorescence turn-on bioprobe for the highly specific detection and tracing of tumor markers in live cancer cells," *Chemistry - A European Journal*, vol. 20, no. 1, pp. 158–164, 2014, doi: 10.1002/chem.201303679.
42. **Z Magdolenova, AR Collins, A Kumar, A Dhawam, V Stone, and M Dusinska**, "Mechanisms of Genotoxicity . Review of Recent in vitro and in vivo Studies with Engineered Nanoparticles Mechanisms of genotoxicity . A review of in vitro and in vivo studies with engineered nanoparticles," 2013, doi: 10.3109/17435390.2013.773464.
43. **LS Tanaka**, "Regulando la nanotecnología Regulating nanotechnology," vol. 12, no. 22, 2019.
44. **AD Maynard and RJ Aitken**, "Assessing exposure to airborne nanomaterials: Current abilities and future requirements," *Nanotoxicology*, vol. 1, no. 1, pp. 26–41, 2007, doi: 10.1080/17435390701314720.
45. "Las nanotecnologías en el CENAM | Centro Nacional de Metrología | Gobierno | gov.mx." <https://www.gob.mx/cenam/articulos/las-nanotecnologia-en-el-cenam> (accessed Feb. 10, 2022).
46. **W Lojkowski et al.**, "Nanometrology," 2006. [Online]. Available: <http://www.unipress.waw.plhttp://www.physics.metu.edu.tr/smd/turan/http://www.inmat.pw.edu.plhttp://www.ifpan.edu.plhttp://cluster.phys.uni-sofia.bg/anap/http://www.phys.put.poznan.pl/http://uranos.cto.us.edu.pl/~physics/pl/>
47. **LJ Johnston, N Gonzalez-Rojano, KJ Wilkinson, and B Xing**, "Key challenges for evaluation of the safety of engineered nanomaterials," *NanoImpact*, vol. 18, 2020, doi: 10.1016/j.impact.2020.100219.
48. **LJ Johnston, N Gonzalez-Rojano, KJ Wilkinson, and B Xing**, "Hed Challenges for Evaluation of the Safety of Engineered Nanomaterials." [Online]. Available: <https://iupac.org/project/2016-045-2-700>
49. **ZN Amaris, DN Freitas, K Mac, KT Gerner, C Nameth, and KE Wheeler**, "Nanoparticle Synthesis, Characterization, and Ecotoxicity: A Research-Based Set of Laboratory Experiments for a General Chemistry Course," *J Chem Educ*, vol. 94, no. 12, pp. 1939–1945, 2017, doi: 10.1021/acs.jchemed.7b00369.
50. **LS Tanaka**, "Regulación blanda, normas técnicas y armonización regulatoria internacional, para la nanotecnología," *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología*, vol. 13, no. 24, pp. 1e–27e, 2020, doi: 10.22201/CEIICH.24485691E.2020.24.69621.



ISSN 1666-7948

[www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar](http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar)

**Revista QuímicaViva**

Número 1, año 22, Abril 2023

[quimicaviva@qb.fcen.uba.ar](mailto:quimicaviva@qb.fcen.uba.ar)